UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009 *THESE N°: 48*

VIEILLISSEMENT : EFFET D'UNE SUPPLEMENTATION EN DEHYDROEPIANDROSTERONE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT
BIBLIOTHEQUE "B"
N° d'Enregistrement :
Cote :
Date d'Arrivée : 01/06/09

PAR

Mr. Samir NEMEUR

Né le 25 juin 1980 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Vieillissement - DHEA – substitution hormonal

JURY

Mr. L. CHABRAOUI — **PRESIDENT**
Professeur de Biochimie

Mme. K. ALAOUI — **RAPPORTEUR**
Professeur de Pharmacologie

Mr. A. ETTAIB
Professeur de Zootechnie

Mr. M. El hassan GHARBI } **JUGES**
Professeur d'Endocrinologie
et Maladies Métaboliques

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie
Pr. Katim ALAOUI

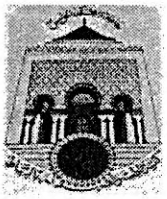
« سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم

الحكيم»

صدق الله العظيم

سورة البقرة، الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Naima LAHBABI-AMRANI

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967	
1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
Février, Septembre, Décembre 1973	
2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie
Janvier et Décembre 1976	
6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
Février 1977	
7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie
Février Mars et Novembre 1978	
10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation
Mars 1979	
12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
Mars, Avril et Septembre 1980	
13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*	Anatomie Pathologique
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid	Cardiologie
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
18. Pr. HAMMANI Ahmed*	Cardiologie
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
20. Pr. SBIHI Ahmed	Anesthésie Réanimation
21. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
23. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
24. Pr. BENSOUDA Mohamed	Anatomie
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim	Biophysique
27. Pr. JIDAL Bouchaib*	Chirurgie Maxillo-faciale
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
30. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
38. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
39. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
41. Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
43. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
44. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
45. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali	Radiologie
47. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria	Gastro-Entérologie
49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
50. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
54. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
58. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
59. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
61. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
62. Pr. TOULOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia	Cardiologie
64. Pr. ACHOUR Ahmed*	Chirurgicale
65. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
66. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*	Oto-Rhino-Laryngologie
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
70. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
71. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH	Pédiatrique
73. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
74. Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
75. Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
76. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
78. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
79. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*	Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
82. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa	Néphrologie
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif	Chirurgie Générale
88. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
89. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
90. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
91. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
92. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
93. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
94. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
95. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
97. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
98. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
99. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida	Pharmacologie
101. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
103. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
104. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
107. Pr. CHAKIR Noureddine	Radiologie
108. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstetrique
109. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
113. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
114. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
115. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
117. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
118. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
120. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
121. Pr. ARJI Moha*	Anesthésie Réanimation
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
123. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
124. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
125. Pr. BENRAIS Nozha	Biophysique
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*	Pédiatrie
127. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métabolique
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato Orthopédie
132. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
136. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
137. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
138. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
139. Pr. HDA Ali*	Médecine Interne
140. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
141. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
142. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
143. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie Orthopédie
144. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie Orthopédie
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*	Neurologie
146. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
147. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima	Dermatologie
149. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
151. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie - Pédiatrique
152. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
153. Pr. BARHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
154. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie -Obstétrique
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie -Orthopédie
157. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
159. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
160. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
161. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
162. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
163. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
165. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
167. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria	Urologie
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
171. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
172. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
176. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
177. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
178. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
182. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
184. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
186. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie
188. Pr. OUTIFA Mohamed*	Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
190. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
191. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
195. Pr. GAMRA Lamiae	Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
200. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie – Orthopédie
202. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie – Obstétrique
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
207. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
208. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
209. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
210. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
211. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
212. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
214. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
215. Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie – Pédiatrique
216. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
217. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
220. Pr. NAZZI M'barek*	Cardiologie
221. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
222. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
223. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
226. Pr. KHATOURI Ali*	Cardiologie
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro - Entérologie
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
230. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto- Rhino- Laryngologie
231. Pr. LACHKAR Azouz	Urologie
232. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
233. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
234. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*	Neurochirurgie
237. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
238. Pr. RIMANI Mouna	Anatomie Pathologique
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
242. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
245. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
248. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
250. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
251. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
252. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed	Dermatologie
261. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
262. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*	Traumatologie Orthopédie
265. Pr. BOUTALEB Najib*	Neurologie
266. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
270. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
273. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
274. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
276. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
280. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
281. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
282. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
283. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
284. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
285. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
286. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
287. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
288. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
291. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
293. Pr. BOUHOUCH Rachida	Cardiologie
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
295. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
296. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
297. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
300. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
302. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
304. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
306. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
308. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatnique
309. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
310. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
311. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
313. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
315. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
316. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
317. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
318. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
319. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
320. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
321. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
322. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
326. Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
327. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
328. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
329. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
330. Pr. BELGHITI Laila	Gynécologie Obstétrique
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
332. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
333. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro – Enterologie
335. Pr. BERADY Samy*	Médecine Interne
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya	Psychiatrie
338. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
339. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
343. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
344. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
347. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
348. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
349. Pr. IKEN Ali	Urologie
350. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
352. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
353. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
354. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
359. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
360. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
361. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
362. Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumo-phtisiologie
363. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
364. Pr. RKIOUAK Fouad*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
365. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
366. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
367. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
368. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
370. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
372. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
373. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
375. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
376. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
377. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
378. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
379. Pr. EL HANCHI Zaki	Gynécologie Obstétrique
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
382. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
383. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
384. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
385. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
386. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
387. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
388. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
389. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
390. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
391. Pr. SASSENOU Ismail*	Gastro-Entérologie
392. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
394. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
398. Pr. ALLALI fadoua	Rhumatologie
399. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
401. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
402. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
403. Pr. BARAKAT Amina	Pédiatrie
404. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
405. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
406. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
408. Pr. BOUKALATA Salwa	Radiologie
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
412. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
413. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
414. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
415. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
416. Pr. KENDOUSSI Mohamed*	Cardiologie
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio Vasculaire
418. Pr. LYACOUBI Mohammed	Parasitologie
419. Pr. NIAMANE Radouane*	Rgumatologie
420. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
421. Pr. REGRAGUI Asmaa	Anatomie Pathologique
422. Pr. SBIHI Souad	Histo Embryologie Cytogénétique
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
424. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
426. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
427. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hematologie
430. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
431. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie – Pédiatrique
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio-Vasculaire
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
436. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
437. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-Entérologie
438. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
439. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
441. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
443. Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
444. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
445. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
446. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
447. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
448. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
449. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
451. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
452. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
453. Pr; OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
454. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
456. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
457. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo-Phtisiologie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
2. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie – Embryologie
4. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
6. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
7. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
8. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
9. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
11. Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
12. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
13. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
14. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
15. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

♥ A MON ADORABLE MERE ♥

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, l'être le plus cher sur terre, à toi qui a sacrifié sa vie pour mon bonheur et mon bien être.

A tes encouragements et tes prières qui m'ont toujours soutenu et guidé.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

Veuillez trouver, chère maman, dans ce travail le fruit de ton dévouement ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

A MON ADORABLE PERE

Je vous dédie ce travail comme modeste témoignage de mon profond amour et de mon respect illimité, et j'espère réaliser, aujourd'hui un de tes rêves et être digne de porter ton nom…

A MES ADORABLE FRERES

MOHAMED, YOUNESS, AMINE ET IMANE

Que ce travail soit un témoignage de mon affection sincère.

Je prie Dieu, le tout puissant de vous accorder santé, bonheur et succès…

A MON GRAND PERE

A MES ONCLES ET TANTES

A L'ETRE LA PLUS CHERE A MON CŒUR

JE DEDIE CE MODEST E TRAVAIL

A MES AMI (ES)

L.RACHID, L.KHALID, R.KHALID, MOHSSIN, SOFIA, MOUATH, B.SARA, R.MOHAMED, R. JAWAD, F.FOUAD, A.ABDELLAH, A.MOHAMED, MOSSAB, KHADIJA, MAROUANE, S. MOULAY HICHAM, HOUDA, H. ABDELHADI, MOUSSA, L.ABDELHAFID, F.MOSTAFA, G.ABDELLAH, T. LAHSSEN, Z.ANASS, CHAIMAA, O. AHMED, A, AYADI, TAHA, A.A. MOHAMED, ZAKARIA, ZAKI, ABDELGHAFOUR, Z.MOHAMED, YASSER, A,SOUAD, G,SAID, B.RACHID, ILYASS, HOUSSINE, D, ASMAE, ADNAN, SOHAIB…

POUR REALISER CE TRAVAIL, PLUSIEURS PERSONNES M'ONT ASSISTE, CHACUNE DE SA MANIERE. IL EST OPPORTUN, A CETTE PAGE, DE LEUR REITERER MES REMERCIEMENTS.

JE PENSE SURTOUT A NEZHA OTMANI.

ET MES AMI(ES) KAWTAR CHARIA, MOHAMED AMINE BAHA ET HAMID KHAIL.

Il me reste a remercier mon oncle MOUSSA, les mots sont difficile a trouver pour exprimer ma reconnaissance pour son soutien, et son encouragement, pour m'avoir donner le goût de la science, merci à Khalid Errahmouni, Mohssin et jawad pour tant de choses, enfin merci à tous les membres de l'OREMA et à tous mes amis pour leur présence, leur patience quand j'étais si pénible et leur réconfort.

Et maintenant suite de l'aventure…

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT

DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

LAYACHI CHABRAOUI

PROFESSEUR DE BIOCHIMIE

Vous nous avez accordé un immense honneur

et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de

thèse.

Nous vous prions, cher Maître,

d'accepter dans ce travail le témoignage de notre

haute considération,

de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR

DE THÈSE

MADAME LE PROFESSEUR

KATIM ALAOUI

PROFESSUER DE PHARMACOLOGIE

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance

pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail.

Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail,

votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour nous le meilleur exemple à suivre.

Veuillez trouver ici, cher Maître,

l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

GHARBI MOHAMED EL HASSAN

PROFESSUER D'ENDOCRINOLOGIE

Le grand honneur que vous nous faite en acceptant de siéger dans ce jury est pour nous l'occasion de vous assurer notre admiration

et notre profond respect.

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous vous en remercions profondément.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

ABDELKADER ETTAIB

PROFESSUR DE PHYSIOLOGIE

Nous vous sommes infiniment reconnaissants pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre modestie et l'extrême courtoisie de votre accueil nous ont beaucoup marqués.

Nous vous prions, Monsieur le professeur d'accepter nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance

Liste des abréviations

DHEA : déhydroépiandrostérone

ADN : l'acide désoxyribonucléique

CAD/DFF40 : Caspase-Activated DNase/DNA Fragmentation Factor 40

ICAD/DFF45 : Inhibitor of Caspase-Activated DNase/ DNA Fragmentation Factor 45

PARP : Poly-ADP Ribose Polymerase

IAPs : Inhibitor of Apoptosis Proteins

Smac : Second mitochondrial activator of caspases

DIABLO : Direct IAP Binding protein with Low pI

ERO : espèces réactives de l'oxygène

PNN : polynucléaires neutrophiles

SOD : superoxydes dismutases

GPx : glutathion peroxydase

AOX : antioxydant

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

ATP : adénosine triphosphate

HSP : heat shock protein

AP-1 : Activator Protein-1

HSF-1 : heat shock factor-1

AGE : Advanced Glycation End-products

RAGE : récepteur aux AGE

3-DG : 3-déoxylglucosone

3,4-DGE : 3,4-didéoxyglucosone-3-ène

CML : carboxyméthyl-lysine

IL-6 : Interleukine

PGE2 : prostaglandine E_2

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

FSH : Follicle-stimulating Hormone

LH : Hormone lutéïnisante

GH : Growth hormone

AVP : l'arginine vasopressine

VEMS : Volume expiratoire maximum seconde

BLSA : Baltimore Longitudinal Study of Aging

HTA : hypertension artérielle

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

DMO : densité minérale osseuse

ANC : apports nutritionnel conseillé

THS : traitement hormonal substitutif

TIFs : transcriptional intermediary factors

SHBG : Sex Hormone Binding Globuline

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone ou hormone corticotrope

GnRH : gonatropin-releasing hormone ou gonado-libérine

scc : side chainclivage

DHEA-ST : DHEA sulfotransférase

PKA : protéine kinase A

SCP2 : sterol carrier protein 2

StAR : steroidogenic factor regulatory protein

LHRH : Human Leutenising Hormone ~~Releasing Hormone~~

CRF : Corticotropin Releasing Factor

AVP : Arginine Vasopressine

CREB : cAMP responsive element

FDA : Food and Drug Administration

RIA : Radio Immuno Assay

GC/NICIMS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse à ionisation négative

eNOS : endothelial Nitric Oxide Synthase

ERK-1 : extracellular-signal-regulated kinase 1

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

PSA : Prostate Specific Antigen

FSFI : The Female Sexual Function Index

PAI1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LDL : Low-density lipoprotein

HDL : High-density lipoprotein

Liste des tableaux

Tableau 1	Évolution de paramètres de l'immunité à médiation cellulaire chez les sujets âgés en très bonne santé. Les variations sont exprimées en % d'évolution par rapport à des sujets de 25–35 ans	Page : 39
Tableau 2	Évolution de paramètres de l'immunité humorale chez les sujets âgés en très bonne santé. Les variations sont exprimées en % d'évolution par rapport à des sujets de 25–35 ans. Ils résument les différents travaux d'une équipe	Page : 40
Tableau 3	Évolution des taux des hormones stéroïdiennes au cours du vieillissement	Page : 44
Tableau 4	Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées	Page : 70

Liste des figures

Figure 1	Raccourcissement des chromosomes	Page : 14
Figure 2	Le puzzle apoptotique : représentation simplifiée des voies apoptotiques extrinsèques et intrinsèques qui conduisent à la mort de la cellule	Page : 20
Figure 3	Anion superoxyde et ses dérivés	Page : 23
Figure 4	Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir du radical superoxyde	Page : 24
Figure 5	Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés de l'oxygène	Page : 25
Figure 6	Production et neutralisation des espèces réactives de l'oxygène	Page : 25
Figure 7	L'O_2 dans la phosphorylation oxydative	Page : 27
Figure 8	Trois voies métaboliques conduisant à la formation d'AGE (*Advanced Glycation End- products*)	Page : 32
Figure 9	Les trois formes du RAGE (récepteur des AGE)	Page : 33

Figure 10	Voie de transduction intracellulaire du signal après activation du RAGE	Page : 34
Figure 11	Schéma de la morphologie mitochondriale	Page : 35
Figure 12	Fonctions mitochondriale	Page : 36
Figure 13	Déclin en fonction de l'âge de certains paramètres physiologiques selon la tabulation et représentation simplifiée de Weale	Page : 52
Figure 14	Diminution des principales fonctions organiques en fonction de l'âge	Page : 52
Figure 15	Situation et vascularisation artérielle schématiques des surrénales	Page : 86
Figure 16	Coupe de la surrénale	Page : 88
Figure 17	Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens	Page : 90
Figure 18	Structure de la déhydroépiandrostérone (DHEA) et de son ester sulfate	Page :91
Figure 19	Biosynthèse de la déhydroépiandrostérone à partir du cholestérol dans la couche réticulée du cortex surrénalien	Page : 92
Figure 20	Évolution des taux plasmatiques de déhydroépiandrostérone (DHEA) et de son ester sulfate (DHEA-S) chez des hommes et des femmes en fonction de l'âge.	Page : 99

Table des matières

Introduction----5

1ère partie : Le vieillissement----7

I. Introduction----8

II. Définitions----8

III. Données démographiques----10

IV. Théorie du vieillissement----11

1. Théorie génétique :----11

(a) Erreurs catastrophiques :---- 12

(b) Mutation somatique :---- 12

(c) Restriction des codons :---- 13

(d) Télomères :---- 14

(e) Apoptose :---- 15

(2) Théorie moléculaire :----21

a) Les radicaux libres :---- 21

b) Les produits de glycation avancée:---- 31

(3) Théorie de la maladie mitochondriale :----35

(4) Théorie immunologique :----37

(5) Théorie neuroendocrinienne :----42

✓ L'HYPOTHYROIDIE :---- 42

✓ LA MENOPAUSE :---- 43

✓ L'ANDROPAUSE :---- 43

✓ LA SOMATOPAUSE :---- 43

✓ L'ADRENOPAUSE :---- 43

(6) Autres théories :----44

V. Effets du vieillissement sur l'organisme :----45

- **Effets du vieillissement sur les métabolismes :**----45
- **Effet du vieillissement sur le système nerveux :**----45
- **Effets du vieillissement sur les organes des sens :**----46
- **Effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire :**----46
- **Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire :**----47
- **Effets du vieillissement sur l'appareil digestif :**----47

- **Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur :** ---- 48
- **Effets du vieillissement sur l'appareil urinaire :** ---- 48
- **Effets du vieillissement sur les organes sexuels :** ---- 49
- **Effets du vieillissement sur la peau et les phanères :** ---- 49

VI. Mesure du vieillissement (appréciation qualitative du vieillissement) : ---- *50*

VII. Vieillissement et maladies liées au grand âge : ---- *53*

- **L'hypertension artérielle (HTA) :** ---- 53
- **Le Diabète :** ---- 54
- **Cancer :** ---- 55
- **Alzheimer :** ---- 56
- **Parkinson :** ---- 57
- **Ostéoporose :** ---- 58
- **Incontinence urinaire :** ---- 59
- **Baisse de l'acuité visuelle :** ---- 60
- **Cataracte :** ---- 60
- **Sarcopénie :** ---- 61
- **Presbyacousie :** ---- 62
- **Dépression :** ---- 62
- **Autonomie :** ---- 63

VIII. Les thérapeutiques anti-âge, apport de la gériatrie : ---- *64*

1) **Activité physique :** ---- 64
   - **Effets sur l'appareil respiratoire :** ---- 65
   - **Effets sur l'os :** ---- 65
   - **Effets sur les muscles :** ---- 65
2) **Restriction diététique :** ---- 66
3) **Supplémentation en vitamines et en antioxydants :** ---- 68
4) **Inhibition de la glycation :** ---- 70
5) **Mélatonine :** ---- 71
6) **Hormones :** ---- 71
7) **Substitution hormonale par la DHEA :** ---- 71

IX. Approche socioculturelle du vieillissement : ---- 72

X. Vers un vieillissement réussi : ---- 73

XI. Conclusion ---- 75

2ème Chapitre : La DéHydroEpiAndrostérone ---- 76

I. Introduction : ---- 77

II. Les hormones stéroïdiennes : ---- 78

1. *Mode d'action des hormones stéroïdiennes :* ---- 78
2. *Les différents types d'hormones stéroïdiennes :* ---- 80
   - Les minéralocorticoïdes : ---- 80
   - Les glucocorticoïdes : ---- 81
   - Les androgènes : ---- 82
   - Les œstrogènes : ---- 83
   - Les progestatifs : ---- 84

III. La stéroïdogénèse : ---- 86

a) Anatomie de la surrénale : ---- 86

b) Biosynthèse des hormones stéroïdiennes : ---- 89
   - cas de la synthèse de la DHEA : ---- 90

c) Régulation de la stéroïdogénèse ---- 93
   - La réponse aiguë : ---- 93
   - La réponse chronique : ---- 94

IV. La déhydroépiandrostérone (DHEA) : ---- 96

1) Historique : ---- 96

2) La DHEA à travers les âges : ---- 98

3) Pharmacocinétique : ---- 100
   - *i. Dosage biologique de la DHEA :* ---- 100
   - *ii. Concentration plasmatique :* ---- 101
   - *iii. Biodisponibilité :* ---- 101
   - *iv. Distribution :* ---- 102
   - *v. Métabolisme :* ---- 102
   - *vi. Elimination :* ---- 102

4) Mécanisme d'action : ---- 103

5) Effets biologiques : ---- 104
   - a. Ostéoporose : ---- 104
   - b. Dépression : ---- 106

c. Ménopause : 107
d. Insuffisance surrénalienne : 107
e. Lupus érythémateux : 108
f. Sexualité : 109
g. Protection cardiovasculaire : 110
h. Fonctions cognitives : 111
i. Musculation et exercices : 112

6) Effets indésirables : 112

7) Contre indication : 113

8) Précautions : 113

9) Toxicologie : 113

V. Conclusion : place de la DHEA 115

CONCLUSION GENERALE: 117

Effets de la DHEA sur le vieillissement 117

Résumé 120

Références Bibliographiques 124

Introduction

Depuis 2000 ans avant J.-C. et l'épopée de Gilgamesh, le vieillissement et la quête de l'immortalité ont toujours été un des centres d'intérêt pour l'Homme. Dans nos sociétés modernes, les progrès de la médecine, ainsi que l'évolution de l'hygiène et des systèmes de soins ont permis d'augmenter l'espérance de vie de façon très importante. Cette augmentation, abordée dès le début du siècle dernier, a eu pour effet une prise de conscience de l'existence des phénomènes de vieillissement en tant que tel. A l'horizon 2050, le nombre de personnes âgées dans le monde dépassera celui des jeunes, et ce, pour la première fois dans l'histoire du genre humain. Le vieillissement de la population est un phénomène universel qui a touché et qui touchera chaque homme, chaque femme et chaque enfant. L'accroissement régulier du nombre des personnes âgées, aussi bien en chiffre absolu que par rapport à la population active, aura des répercussions directes sur les relations au sein des familles, sur l'équité entre les générations, sur les modes de vie et sur la solidarité familiale qui constituent le fondement de toute société. Et s'il est le résultat de l'amélioration des conditions sanitaires et généralement du niveau de vie, le vieillissement pose de nouveaux défis d'ordre économique, social et sanitaire. Pour faire face à ces nouveaux défis, de plus en plus d'études, de plus en plus poussées, ont été menées, ce qui confronte ce travail à un vrai challenge : celui d'une richesse de publications qui, dans plusieurs cas, manquent de crédibilité et d'informations fiables.

Pour le moment et en l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun moyen pour faire face directement au processus de vieillissement puisqu'il n'existe aucun processus validé, les recherches se focalisent sur l'étude et la vérification de plusieurs théories.

Cependant, les manifestations liées à l'âge ne sont pas tributaires seulement du vieillissement biologique, mais s'ajoutent les dégâts et séquelles des maladies

chroniques et aigues –de plus en plus fréquentes avec l'âge –le stress et les facteurs d'environnement.

La médecine d'aujourd'hui fait la différence entre vieillissement physiologique et pathologique, et s'il est impossible d'empêcher le vieillissement, en tant que processus biologique et inéluctablement naturel, il est possible de réussir sa vieillesse ; ainsi la prévention des maladies liées à l'âge, et en général l'amélioration de la qualité de vie des personnes âgées, sont deux préoccupations majeures des chercheurs dans ce domaine.

Dans ce cadre et depuis la mise en évidence d'une corrélation négative entre l'âge et le taux sérique de la déhydroépiandrostérone (DHEA), une myriade d'études a été menée sur cette molécule afin de prouver son relation avec le vieillissement, à ceci s'ajoute l'engouement du public pour la DHEA qui promet "une jeunesse éternelle", relayé par la pression des médias, a entraîné une utilisation qui semble désormais importante de ce produit, obtenu au Maroc surtout par internet.

Trancher sur la part du *vrai et du faux dans l'utilisation du DHEA* est la question principale abordée par ce travail, ne reviendrait-elle pas à se poser une question à priori saugrenue : *est-il normal ou pathologique de vieillir ?*

C'est dans le but de relativiser cette question que cette étude a été proposée, adoptant le plan suivant :

-Définition du vieillissement

-Théories du vieillissement

-Effet du vieillissement sur l'organisme et maladies liées à l'âge

-Thérapeutiques anti-âges, apport de la gériatrie

-Impact du DHEA sur le vieillissement

1ère partie :

Le vieillissement

I. Introduction

Le vieillissement de la population a des tendances annoncées depuis longtemps par les démographes.

Depuis quelque temps, le vieillissement est devenu un problème social au niveau international c'est-à-dire :

- que le fait, dont on ne se préoccupait pas socialement, est en train de devenir un enjeu de société dans les pays développés, une question dont la collectivité (ou au moins une partie de collectivité) s'est saisie. D'individuelle, la question du vieillissement est en train de devenir collective.
- que c'est principalement dans une perspective de recherche de solutions que la question est posée, que donc, le vieillissement n'a plus le statut de fait mais celui de problème à résoudre.

Comme pour tout problème, la recherche de solution se fera dans le sens de sa définition. Autrement dit, on ne recherche pas des solutions au vieillissement en général, mais à certains de ces aspects qui apparaissent, pour diverses raisons, plus criants, plus dérangeants que d'autres, dont une augmentation très importante des coûts de santé, ce qui conduit à engager des stratégies de prévention efficaces contre de nombreuses pathologies.

II. Définitions

« La vieillesse est une voyageuse de nuit. » (Chateaubriand, Vie de Rancé, 1844).

Le vieillissement est un processus naturel, universel et irréversible. Au sens usuel des dictionnaires français, il signifie « prendre de l'âge », « s'approcher de la vieillesse », « continuer à vivre », « vivre alors qu'on est déjà vieux » Il a pour synonymes décatir, décline. Le vieillissement désigne « la période de la vie où les fonctions se ralentissent avant de s'arrêter ». Ces définitions impliquent, d'une part, un déroulement temporel et, d'autre part, elles renvoient implicitement à la mort [1].

Biologiquement, c'est un processus naturel (physiologique), lent et régulier, dont la cause est encore inconnue. Même si les mécanismes en sont de mieux en mieux connus, il n'est pas spécifique de la dernière partie de la vie, mais commence dès la fécondation et ne cesse qu'à la mort [2] : il consiste en une altération progressive et inéluctable des grandes fonctions [3]. De ce fait, la médecine distingue pour sa part le vieillissement physiologique du vieillissement pathologique- qui se résume aux dégâts et séquelles cumulatifs causé par les maladies tout au long de la vie-et insiste sur la grande hétérogénéité du phénomène du vieillissement individuel. [2]

D'un point de vue psychopathologique, nous pouvons considérer le vieillissement psychique comme un processus, c'est-à-dire un mouvement dans le temps, débutant lorsqu'un sujet rencontre la mort qui s'impose à lui comme incontournable. Il admet qu'il est mortel. C'est ce processus qui sous-tend la « crise du milieu de la vie » décrite par E. Jaques [4]. Les fantasmes d'éternité et de toute puissance infantile, perdent leur efficacité psychique. Ils s'émoussent, ils sont remis en cause dans cette rencontre avec la mort. Dans cette perspective, une relation intime entre vieillissement et mort est posée. Si le vieillissement est une dégradation progressive de l'organisme, il est aussi constitué par la succession des pertes provoquées par les maladies invalidantes, la succession des pertes des liens affectifs et sociaux, la perte ultime étant de plus en plus proche à l'horizon [1].

La vieillesse elle, connaît plusieurs définitions. L'OMS retient le critère d'âge de 65 ans et plus. Une définition sociale utilise l'âge de cessation d'activité professionnelle, ce qui revient à entrer dans la vieillesse à 55 - 60 ans ! Pour le calcul des taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées, l'âge de 75 ans est pertinent. Enfin, l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans. La perception de sa vieillesse ou de celle des autres est très variable et personnelle [5].

On peut donc dire que le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des effets des maladies.

L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës.

III. Données démographiques

Le vieillissement de la population est un phénomène qui touche actuellement tous les pays du monde. Dans certains cas, ce vieillissement est très lent alors que, dans d'autres, il est très rapide. Le Maroc n'échappe pas à ce phénomène, bien que moins apparent, parce que très lent, mais réel.

- ***A l'échelle Mondiale :***

Il est admis que le monde connaît une transformation démographique sans précédent et que le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans passera d'environ 600 millions à près de 2 milliards en 2050 et que leur proportion devrait doubler, passant de 10 à 21 %. L'augmentation sera la plus marquée et la plus rapide dans les pays en développement, où la population âgée devrait quadrupler au cours des 50 prochaines années. [6]

- ***En France :***

En comparant les données des recensements entre 1990 et 1999, on constate que la population française a augmenté de 1,9 millions de sujets dont 1,2 millions pour les plus de 60 ans [7]. En 2008 les plus de 60 ans représentent 21,6 % de la

population française. Parmi ceux ci, les 75 ans ou plus représentaient 8,5 % [8]. La proportion des 60 ans ou plus dans la population métropolitaine augmente de manière significative. Ainsi, la part des 60 ans ou plus passerait à 33 % en 2050 [9].

- ***Au Maroc :***

En 1994, le Maroc est entré en pleine transition démographique. En effet, il est passé d'une forte fécondité (7,2 enfants par femme) au début des années 1960 à une fécondité plus faible de 3,3 en 1994 pour atteindre 2.5 en 2004 et 2.4 en 2006[10,11]. De son côté, et suite à une amélioration des conditions sanitaires, la mortalité n'a cessé de diminuer en passant de 19‰ en 1962 à 10,6‰ en 1980, soit une baisse de 9 points en l'espace de 18 ans, pour atteindre 6,3‰ en 1997. Le gain en espérance de vie est de plus de 20 ans : 47 ans en 1962 contre 68,8 ans en 1997 [12], d'où l'inversion de la pyramide des âges par la baisse de la proportion des jeunes (de moins de 15 ans) de 44,4% à 29,8%, l'augmentation de la proportion des personnes en âge d'activité (15- 59 ans) de 48,4% à 62,2%, et l'augmentation de la proportion des personnes âgées de 7% à 8%, qui va atteindre 15% en 2030 [13].

IV. Théorie du vieillissement

Tous les mécanismes responsables du vieillissement ne sont pas élucidés. Les progrès de la recherche permettent aujourd'hui de mieux appréhender certains facteurs intervenant dans ce processus.

Toutefois, le vieillissement est un phénomène complexe et multifactoriel qui n'est probablement pas la conséquence d'un seul mécanisme.

1. *Théorie génétique :*

Plusieurs travaux ont mis en évidence des relations étroites entre certains facteurs génétiques et le vieillissement [5], théorie avancée initialement par Hayflick [14,15], qui le premier a montré que les cellules diploïdes humaines mises en cultures

mouraient après un certain nombre de multiplications [16]. La manipulation de certains gènes a pu allonger la longévité chez le nématode *Caenorabditis elegans* et chez *Drosophilia*. Chez l'homme, les études menées chez les jumeaux ont montré que la durée de vie semble fortement liée à des facteurs génétiques. Chez les centenaires, certains génotypes sont retrouvés en moyenne plus fréquemment que chez des sujets plus jeunes, indiquant qu'un terrain génétique particulier est associé à une plus grande longévité. Enfin, l'origine génétique des syndromes de vieillissement prématuré (syndrome de Werner ou trisomie 21) met en relief le rôle des facteurs héréditaires dans le contrôle du vieillissement [17,5].

(a) Erreurs catastrophiques :

Les erreurs catastrophiques sont des erreurs aléatoires de transcription à l'origine d'une accumulation de protéines anormales qui lorsqu'elles atteignent une certaine limite, la cellule, puis le tissu, sont incapables de fonctionner normalement, voire de survivre du fait de l'accumulation de protéines non fonctionnelles. Une cascade d'erreurs conduit à la mort cellulaire [18,19,20].

(b) Mutation somatique :

Elle rejoint la précédente. La fréquence des altérations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (délétions, mutations) et des anomalies de sa réparation augmente de façon importante avec l'âge [21]. Ces anomalies sont particulièrement fréquentes au niveau de l'ADN mitochondrial et pourraient être induites par des facteurs extérieurs, comme par exemple l'exposition aux radiations, ou bien à des facteurs intrinsèques, comme par exemple la division cellulaire. Il existe différentes catégories de cellules :

- les cellules à très faible capacité de renouvellement qui ont l'âge de la personne (neurones, cellules musculaires ...). Leur vieillissement se caractérise par l'accumulation d'un pigment, la lipofuschine, résultat de la dégradation des

organites intracellulaires qui s'accumule dans certains organes et en particulier dans le foie. Les modifications de la perméabilité cellulaire qui en serait une des conséquences, pourraient avoir des répercussions sur le métabolisme hépatique, via la diminution de la diffusion de l'oxygène [18].

• les cellules renouvelables n'ont pas un capital de renouvellement illimité. Les travaux de Hayflick ont montré qu'il existe un capital de divisions pour plusieurs lignées cellulaires. L'altération de l'ADN a de nombreuses conséquences en modifiant l'expression de certains gènes et la synthèse des protéines qu'ils commandent, ou encore en perturbant le cycle cellulaire [5]. Les enzymes permettant la réplication de l'ADN (mécanisme de duplication de l'ADN permettant ultérieurement la division cellulaire) sont à l'origine d'erreurs qui sont estimé à une erreur de bases tous les dix millions d'enzymes. Il existe toute une machinerie moléculaire de réparation de ces erreurs, mais il est bien évident que toutes ces erreurs ne peuvent pas être corrigées et que les tissus ayant un fort potentiel de division sont les plus souvent atteints par ces mutations [22].

(c) Restriction des codons :

Les messages génétiques traduits sont soumis à un mécanisme de répression-derépression permettant la synthèse ou l'inhibition de la synthèse des protéines nécessaires au développement cellulaire. Une répression irréversible peut aboutir à la mort cellulaire [19,23]. Il faut signaler ici que le génome est aussi soumis à un système qui permet de réguler l'expression des gènes connue sous le nom de mécanismes épigénétiques. Un des mécanismes épigénétiques est la méthylation des doublets cytosine–guanine. La méthylation d'un gène provoque, en règle générale, son inactivation. Tous les phénomènes perturbant la méthylation sont donc potentiellement à l'origine de pathologies et les tissus les plus sensibles sont ceux qui ont un haut taux réplicatif comme les cellules germinales [22].

(d) Télomères :

La capacité proliférative (ou nombre maximal de divisions effectuées) repose principalement sur un déterminisme génétique qui signale à la cellule lorsque la limite de prolifération est atteinte [3]. C'est parmi les mécanismes évolutionnistes pouvant participer aux explications du vieillissement, la théorie de l'horloge interne prend une place croissante avec l'étude des variations de taille des télomères (du grec *télos* "fin" et *méros* "partie") [24]. Les télomères sont des séquences héxamériques répétées à l'extrémité de chaque chromosome, mesurant 5 à 15 kb. Au cours de chaque division cellulaire, des séquences télomériques sont perdues car l'ADN polymérase ne peut répliquer l'extrémité distale des bras chromosomiques (phénomène de « *End Replication Problem* ») [25].

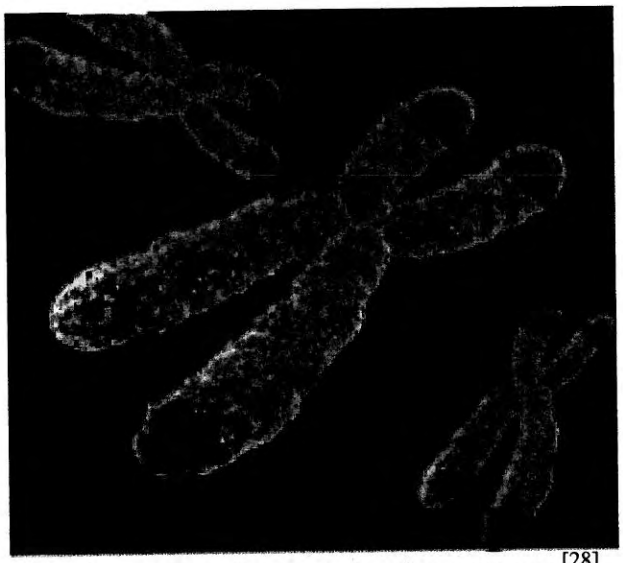


Fig.1 : Raccourcissement des chromosomes [28]

Ce raccourcissement progressif des télomères aboutit à une longueur minimale où la division cellulaire ne peut plus avoir lieu. La cellule entre alors en sénescence. On a ainsi attribué aux télomères le rôle d'horloge mitotique [18]. La taille des télomères serait réduite lors des syndromes de vieillissement précoce. A l'opposé, une stabilisation des télomères s'observe dans les cellules immortalisées. Takubo et

al.[26] ont montré une réduction de 55 paires de bases/an avec une accentuation du raccourcissement avec l'âge des télomères issus d'hépatocytes de foie normal, à l'instar des observations faites sur d'autres tissus. Une partie de ces variations est imputée à la diminution de l'activité de la télomérase qui est une ribonucléoprotéine jouant le rôle de transcriptase inverse, capable de stabiliser la longueur des télomères en les rallongeant et conférant aux cellules, des capacités de prolifération illimitée [27]. Indétectable dans les tissus normaux, elle est exprimée dans les cellules germinales, dans certaines cellules souches de la peau, de l'intestin et des tissus hématopoïétiques, mais aussi dans 80 à 90 % des cancers, jouant un rôle essentiel dans l'oncogénèse [24]. Par contre, son activité diminue dans les syndromes de vieillissement précoce [18].

(e) Apoptose :

L'apoptose joue un rôle crucial dans le développement des organismes pluricellulaires en assurant le maintien de l'homéostasie cellulaire, elle n'intervient pas seulement dans le processus de développement normal des organismes, mais également dans la défense immunitaire et la détection des cellules cancéreuses. En effet, un blocage du programme de la machinerie apoptotique pourrait être responsable de certaines maladies neurodégénératives et auto-immunes et jouer un rôle fondamental à différentes étapes de la carcinogenèse [29].

À l'origine, l'apoptose est un terme anatomopathologique qui désigne les perturbations morphologiques et biochimiques associées au déroulement d'un programme cellulaire de mort [18] (introduit pour la première fois par Kerr, Wyllie et Curie en 1972 [30]). En effet, les altérations de l'ultrastructure nucléaire sont les plus marquantes (condensation de la chromatine en mottes compactes, puis diminution du volume nucléaire et destruction par fragmentation du noyau) tandis que les anomalies cytoplasmiques passent au deuxième plan. L'ultrastructure des organelles est globalement préservée et la membrane plasmique reste imperméable, jusqu'à la

fin du processus de dégradation. D'un point de vue biochimique, outre la fragmentation oligonucléosomique de l'ADN, d'autres altérations apoptotiques, sont généralement observées. Malgré tout, l'apoptose n'est pas stricto sensu synonyme de mort cellulaire programmée. D'une part, le fait que l'on peut expérimentalement induire l'apoptose dans des cellules anucléés indique qu'elle peut survenir sans la transcription spécifique de gènes de mort. D'autre part, de nombreuses données récentes montrent qu'il existe d'autres programmes de mort, que la mort apoptotique comme par exemple le suicide cellulaire par autophagie [31]. L'apoptose est également définie par rapport à un autre type de mort cellulaire appelé nécrose. Une caractéristique fondamentale de l'apoptose est la transformation ultime de la cellule en corps apoptotiques, structures minicellulaires qui contiennent organites, fragments de noyaux et de cytosol entourés d'une membrane plasmique ne présentant pas de troubles majeurs de la perméabilité. Ces corps apoptotiques qui exposent à leur surface des résidus phosphatidylsérines, seront ensuite reconnus et ingérés par les macrophages ou les cellules avoisinantes sans déclencher de réaction inflammatoire. À l'inverse, la mort nécrotique qui survient lorsque les cellules sont sévèrement endommagées par un stimulus accidentel conduit à un gonflement suivi de rupture de la membrane cellulaire permettant le déversement du contenu intracellulaire dans l'espace interstitiel engendrant in fine, une réaction inflammatoire intense. C'est pourquoi la mort nécrotique est décrite comme une mort bruyante par opposition à la mort apoptotique dite silencieuse qui, de ce fait, a longtemps été ignorée. Dès lors, on peut concevoir l'apoptose et la nécrose représentant les visages extrêmes et opposés d'un unique processus de mort cellulaire – la progression vers l'un ou l'autre type de mort dépendant de facteurs environnementaux (intensité du stimulus initial de mort), et/ou cellulaires (quantité d'ATP, activation de caspases)[32].Entre ces deux représentations opposées de la mort, il pourrait exister une multitude de types de mort, appelée nécrapoptose,

paraptose, abortose, partageant, à des degrés divers, certaines caractéristiques apoptotiques et nécrotiques[33].

Jusqu'au milieu des années 1990, par analogie avec les données obtenues chez *C. elegans*, il était généralement admis, que les cellules recevant un signal de mort ou l'absence de signal de survie déclenchaient un programme génétique de mort avec activation de gènes spécifiques ou *killer genes*. Dans ce scénario, l'apoptose était avant tout une affaire nucléaire, de l'initiation des gènes à la dégradation finale de l'ADN. Au fur et à mesure de l'avancée des connaissances, de cette vision purement nucléocentrique, l'apoptose est devenue un processus aboutissant à la fragmentation nucléaire étroitement contrôlé par de multiples étapes cytoplasmiques en amont. Il a fallu plus de 15 ans pour caractériser les mécanismes moléculaires responsables de la fragmentation oligonucléosomique apoptotique. Celle-ci est secondaire à l'effet d'endonucléases appelé CAD/DFF40 (*Caspase-Activated DNase/DNA Fragmentation Factor 40)*. Dans des cellules non apoptotiques, CAD/DFF40 est présente au sein du cytosol sous forme inactive complexée à son inhibiteur naturel ICAD/DFF45 (*Inhibitor of Caspase-Activated DNase/ DNA Fragmentation Factor 45*). Au cours du processus apoptotique, l'inhibiteur ICAD, est spécifiquement dégradé par un sous-groupe de caspases dites effectrices permettant alors la libération et la translocation nucléaire de la nucléase CAD active qui pourra ainsi fragmenter l'ADN des cellules apoptotiques [34].

Les caspases sont des cystéines protéases qui clivent spécifiquement leur substrat après un motif peptidique contenant un aspartate d'où le terme caspases ou c-Asp-ases pour cystéines Asp protéases [35].Comme de nombreuses protéases, les caspases sont exprimées sous une forme zymogénique (proenzyme) inactive qui contient trois domaines séparés par des résidus aspartates, sites de clivage potentiel par les caspases elles-mêmes. Les caspases, une fois activée, reconnaissent sur leur substrat cible un motif tétrapeptidique se terminant par le résidu aspartate définissant le site de clivage. Les caspases effectrices, (caspases-3,-7, -6), sont appelées ainsi

car elles participent activement à la destruction de la cellule apoptotique en clivant spécifiquement différents substrats cytosoliques et nucléaires. C'est pourquoi les caspases effectrices sont comparées à des ciseaux capables de découper la cellule. Outre la protéine ICAD, plus de 100 protéines substrats des caspases effectrices ont été décrites lors de l'apoptose [36]. Une enzyme de réparation nucléaire, la PARP (*Poly-ADP Ribose Polymerase*), est la cible majeure du clivage protéolytique par les caspases effectrices qui l'inactivent. Citons également le clivage par les caspases de structures de l'architecture des cellules comme l'actine, la gelsoline ou certaines lamines nucléaires. Enfin, les caspases peuvent inactiver par clivage certaines protéines antiapoptotiques (comme Bcl–2) contribuant ainsi à précipiter irréversiblement la cellule vers la mort. Les caspases sont régulées naturellement par des protéines de la famille des IAPs (*Inhibitor of Apoptosis Proteins*) [37]. Les IAPs empêcheraient les conséquences de l'activation accidentelle ou spontanée des caspases en établissant un seuil à partir duquel les caspases peuvent dégrader la cellule. L'inhibition de l'apoptose par les IAPs survient le plus souvent par inhibition directe des caspases conduisant à la dégradation du complexe ainsi formé. Les IAPs peuvent également exercer leur fonction antiapoptotique de manière indépendante de l'inhibition des caspases en augmentant les voies de survie cellulaire.

La maturation des procaspases pour obtenir des caspases actives pleinement fonctionnelles se fait selon deux grands schémas, le premier se fait par clivage protéolytique au niveau des résidus aspartates qui délimitent les trois domaines [38]. Les caspases effectrices sont activées de manière hiérarchique, en cascade, par d'autres caspases appelées caspases initiatrices (caspases-2, -8, -9, -10) [35,39]. Ainsi, le clivage protéolytique de la procaspase- 3 survient sous l'effet direct des caspases-8 ou -9 activées. Plus rarement, l'activation protéolytique des caspases effectrices peut être secondaire à l'action d'autres protéases comme les granzymes B ou les cathepsines, le second schéma se fait essentiellement par autoactivation, suite à la

présence d'un long prodomaine (> 10 Kda) chez les procaspases initiatrices qui possèdent des motifs peptidiques impliqués dans des interactions avec d'autres protéines possédant ces domaines d'homologies. Ces interactions protéines–protéines ont pour conséquence le recrutement et l'agrégation sur un même site d'un nombre suffisant de procaspases initiatrices capables de déclencher leur autoactivation. Ainsi, à l'origine de la réponse apoptotique réside l'autoactivation des procaspases initiatrices. Récemment, un complexe multimoléculaire responsable de l'agrégation et de l'activation de la caspase- 2 appelé PIDDOSOME a également été décrit dans l'apoptose induite par les génotoxiques [40].

La nature des caspases initiatrices activées est déterminée par l'engagement de voies apoptotiques spécifiques. Il existe ainsi une voie intrinsèque mitochondriale conduisant à l'activation de la procaspase-9 d'une part, et d'autre part, une voie extrinsèque dépendante des récepteurs de mort conduisant à l'activation des caspases-8 et -10 [31].

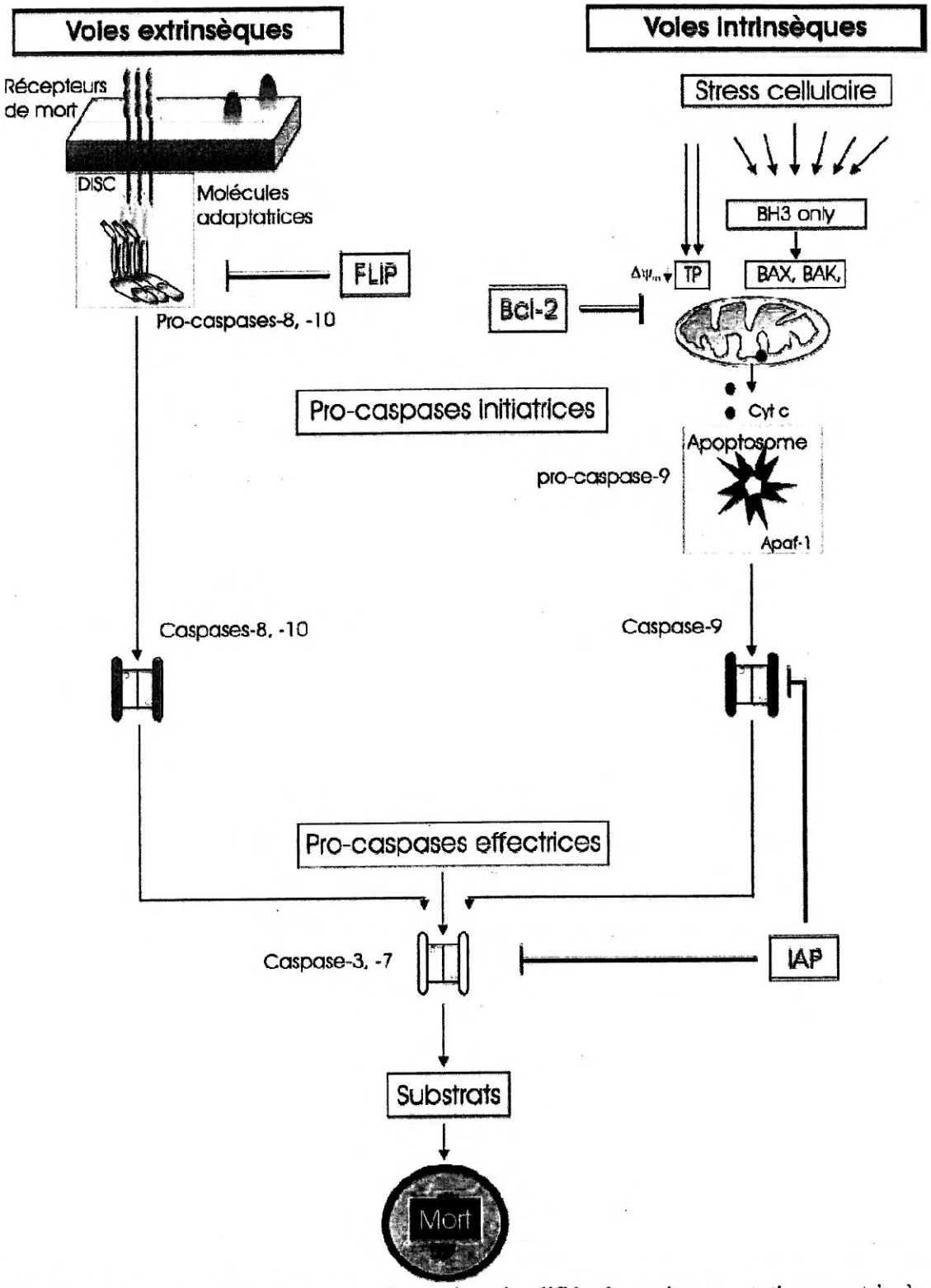


Fig. 2 : Le puzzle apoptotique : représentation simplifiée des voies apoptotiques extrinsèques et intrinsèques qui conduisent à la mort de la cellule [31].

Mais plusieurs données expérimentales ne s'accordent pas avec la description précédente des voies apoptotiques suggérant l'existence d'autres relais plus complexes .En effet, la libération de cytochrome C, per se, peut s'avérer insuffisante pour induire l'apoptose du fait d'un blocage des caspases en aval par l'expression soutenue des IAPs. L'existence d'un second facteur mitochondrial activateur d'apoptose libéré par la mitochondrie est ainsi nécessaire pour tuer la cellule. C'est le cas de la protéine mitochondriale appelée Smac (*Second mitochondrial activator of caspases*) ou DIABLO (*Direct IAP Binding protein with Low pI*) qui est capable dans le cytosol de lever l'inhibition des caspases en neutralisant les IAPs après interaction directe [41]. De la même manière que Smac/DIABLO, le facteur mitochondrial Omi/HtrA2, est capable d'augmenter l'activité des caspases en se liant aux IAPs [42,43]. D'autres facteurs libérés par la mitochondrie lors de l'apoptose ont été décrits mais à ce jour leurs rôles restent mal compris [44].

(2) Théorie moléculaire :

C'est la théorie la plus accepté par le corps scientifique comme responsable soit directement ou indirectement du vieillissement et parmi les théories qui a suscité l'intérêt des chercheurs et donc d'une publication très riche sur ce sujet.

a) Les radicaux libres :

L'idée que les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène constituent un facteur important dans le processus du vieillissement a été proposée dès 1956 par D. Harman dans sa « *Free radical theory of aging* » [45]. Par conséquent, le vieillissement cellulaire apparaît comme fortement dépendant de la production des espèces réactives de l'oxygène, des défenses antioxydantes, mais également des systèmes de maintenance cellulaire qui sont responsables de l'élimination ou de la réparation des composants cellulaires endommagés [46-47]. Cette théorie déjà ancienne a reçu le support récent d'études génétiques qui ont

montré pour des organismes modèles comme *Drosophila melanogaster* qu'un allongement de la vie pouvait résulter de la surexpression dans des animaux transgéniques d'enzymes antioxydantes telles que la catalase et le superoxyde dismutase [48]. Il a été observé que l'allongement de la vie noté chez certains mutants de *Caenorhabditis elegans* était associé à une résistance accrue aux espèces réactives de l'oxygène et à une activité élevée des enzymes antioxydantes [49]. Les systèmes de maintenance cellulaire ont également été proposés comme jouant un rôle majeur dans le vieillissement par T. Kirkwood dans sa « *Disposable soma theory of aging* » [50], et plus récemment une étude de l'équipe Inserm Avenir de F. Mechta-Grigoriou vient de mettre en évidence un nouveau mode d'action des radicaux libres dans le vieillissement. En inactivant JunD, un facteur protégeant du stress oxydatif, cette équipe a montré que les radicaux libres stimulent l'angiogenèse pancréatique. Ceci a pour conséquence d'augmenter la sécrétion d'insuline et de favoriser à long terme le vieillissement [51].

Un radical libre est un atome ou une molécule qui contient un (ou plusieurs) électron(s) non pairé(s), comme conséquence de la perte d'un (ou plusieurs) électron(s) de l'orbite externe, aboutissant à la formation d'une demi-liaison qu'il faut satisfaire par un pillage local d'électron(s)[52,53] .Le métabolisme cellulaire produit, à l'état physiologique, plusieurs variétés d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Dans certaines conditions pathologiques, ces ERO peuvent être modulés qualitativement et quantitativement [54]. Tous les ERO ne sont pas extrêmement réactifs, cette réactivité étant très variable selon la nature du radical. Ainsi, parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'$O_2^{\cdot -}$ constitue la première forme radicalaire capable d'agresser les composantes cellulaires et matricielles. Parmi les fonctions pro-inflammatoires de l'$O_2^{\cdot -}$, on peut noter l'agression des cellules endothéliales, l'augmentation de la perméabilité microvasculaire et le recrutement des polynucléaires neutrophiles(PNN) sur les sites inflammatoires. Il est également

un précurseur d'autres espèces radicalaires plus réactives comme le radical $HO_2^{\cdot -}$ formé par l'interaction de l'$O_2^{\cdot -}$ avec les ions métalliques libres (fer ou cuivre).En situation physiologique, la concentration libre de ces ions métalliques est particulièrement basse, car ils sont séquestrés par des protéines spécialisées comme la ferritine, de sorte que cette réaction n'a pas lieu. En revanche, ils sont libérés en situation pro-inflammatoire. Par ailleurs, l'$O_2^{\cdot -}$peut former de l'$ONOO^-$par combinaison avec le NO modifiant en plus la biodisponibilité de ce dernier (Fig. 3). Parmi les ERO, le H_2O_2 peut diffuser dans le cytoplasme et traverser les membranes. Certains radicaux libres comme les peroxyles ($ROO^{\cdot -}$) ou le $HO^{\cdot -}$ sont extrêmement agressifs ; ils sont capables de fragmenter l'ADN [55], les structures lipidiques [56] ainsi que les composantes matricielles [57]. Ils sont aussi impliqués dans les modifications oxydatives des protéines qui peuvent mener à leur fragmentation chimique, ou à leur susceptibilité accrue à l'attaque protéolytique [58].

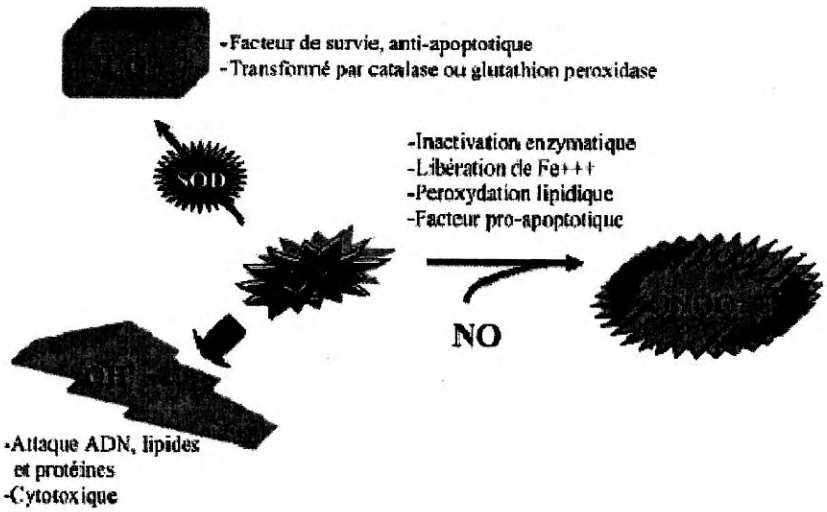


Fig. 3 : Anion superoxyde et ses dérivés [53].

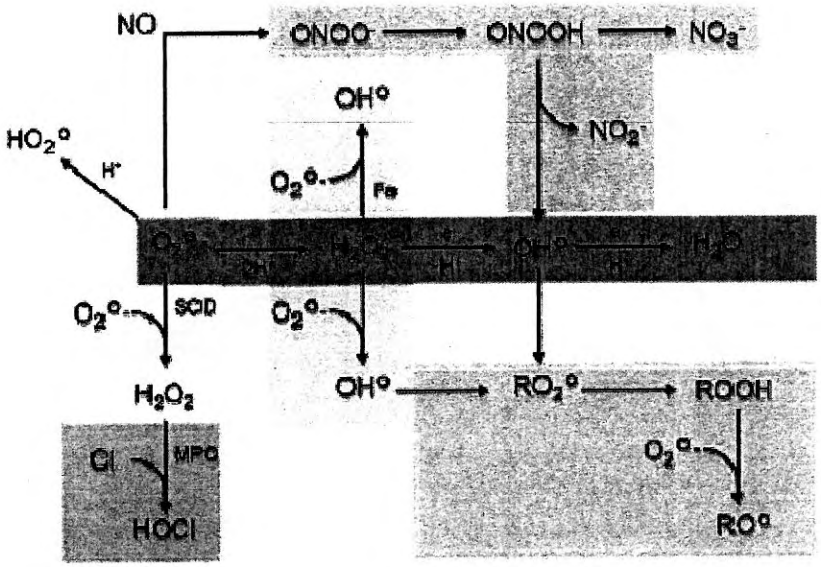


Fig. 4 : Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir du radical superoxyde [63]

La concentration des ERO est déterminée par l'équilibre entre leur taux de production et leur taux d'élimination par divers composés et enzymes antioxydants. Cet état d'équilibre est la condition clé pour maintenir la fonction cellulaire et tissulaire normale. Les sources métaboliques produisant les ERO sont nombreuses : chaîne respiratoire mitochondriale, cytochromes P-450, activité de la NADPH oxydase, myéloperoxydase, NO synthase, xanthine oxydase (Fig. 5). Pour lutter contre cet excès de production de ERO, l'organisme dispose d'un arsenal important d'enzymes antioxydantes ubiquitaires : les superoxydes dismutases (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase [21]. Il existe également des molécules antioxydantes hydrosolubles (glutathion, vitamine C, acide urique) et liposolubles (vitamine E, caroténoïdes, bilirubine), intervenant tout particulièrement au niveau des membranes cellulaires et des lipoprotéines plasmatiques (Fig. 6). Ainsi, les antioxydants ont été définis comme des substances capables de concurrencer d'autres substrats oxydables à des concentrations relativement basses et donc de retarder ou d'empêcher l'oxydation de ces substrats [53].

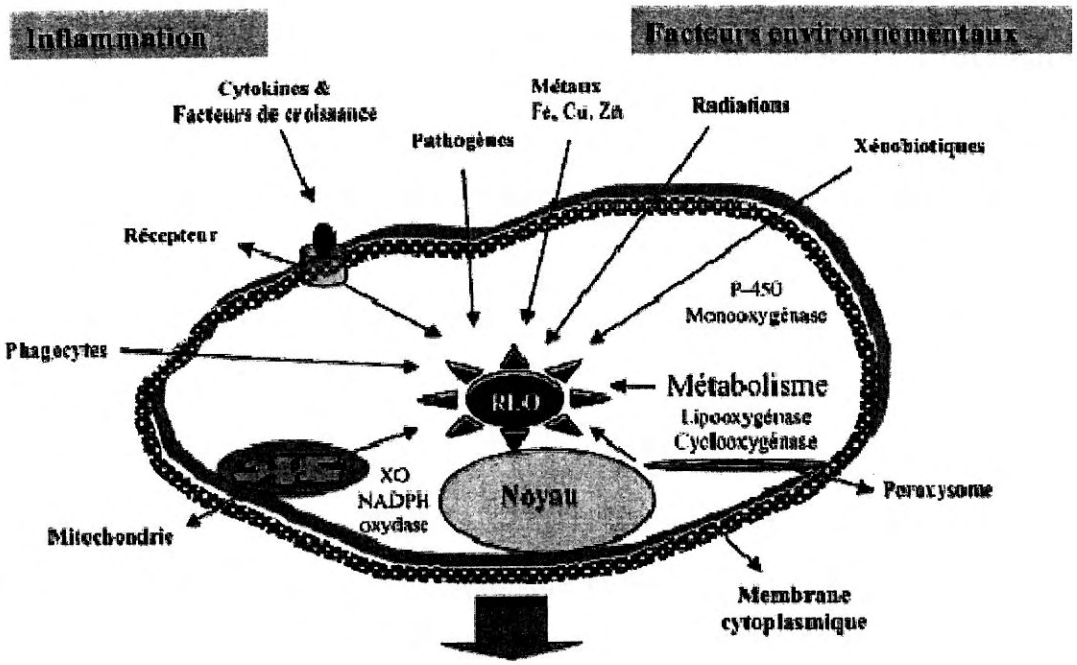


Fig. 5 : Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés de l'oxygène [53].
XO : xanthine oxydase ; P-450 : cytochrome P-450.

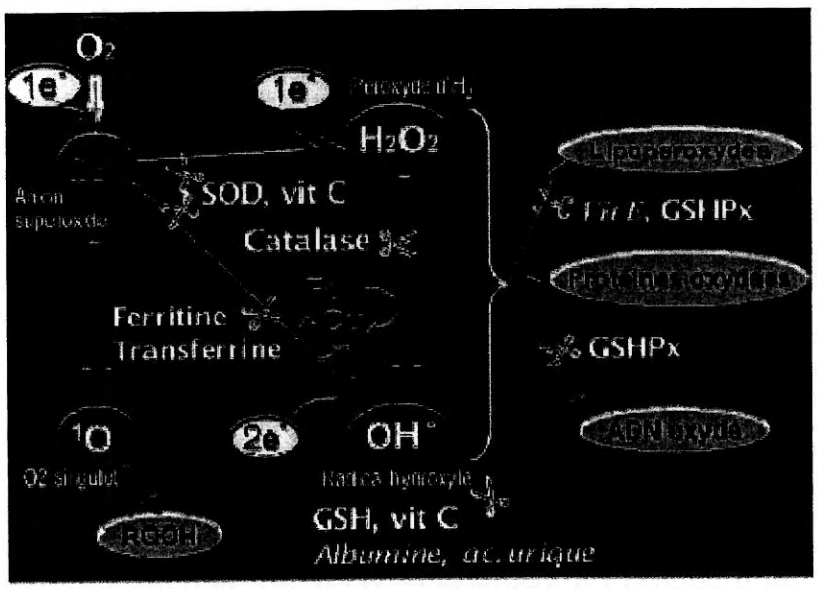


Fig. 6 : Production et neutralisation des espèces réactives de l'oxygène [59].

Il convient de noter que les ERO entraînent des modifications définitives d'un grand nombre de molécules. Une fois modifiées, ces molécules perdent leur activité initiale, ce qui retentit sur la physiologie cellulaire. Par exemple, la peroxydation des phospholipides membranaires modifie profondément les caractères physicochimiques des membranes, ce qui retentit sur le bon fonctionnement de toutes les activités membranaires. Une modification de l'ADN est de nature à induire des mutations. Enfin une atteinte directe des protéines peut modifier leur activité [60].

Les grandes sources productrices d'espèces réactives d'oxygènes sont :

- **La NAD(P)H oxydase :**

La NAD(P)H oxydase est une enzyme cellulaire initialement connue dans les cellules phagocytaires, à l'origine de la production extracellulaire d'anions superoxydes nécessaire à la destruction d'éléments étrangers qui seront finalement phagocytés. De très nombreuses publications internationales ont abondamment décrit la structure, les fonctions physiologiques et les implications pathologiques de cette enzyme essentielle pour l'homéostasie redox cellulaire.

- **La chaîne respiratoire mitochondriale :**

La formation d'anion superoxyde par la chaîne respiratoire mitochondriale est un événement physiologique correspondant à une fuite d'électrons au niveau des complexes I et III, qui ne dépasse pas 3 à 5 % de la production mitochondriale. En revanche, l'activation métabolique de la chaîne respiratoire (par de fortes concentrations en glucose par exemple, qui favorisent la glycolyse et le cycle des acides tricarboxyliques et fournissent ainsi des substrats à la mitochondrie) va conduire à une production accrue d'$O_2^{\cdot -}$ également à l'origine d'un stress oxydant [61].

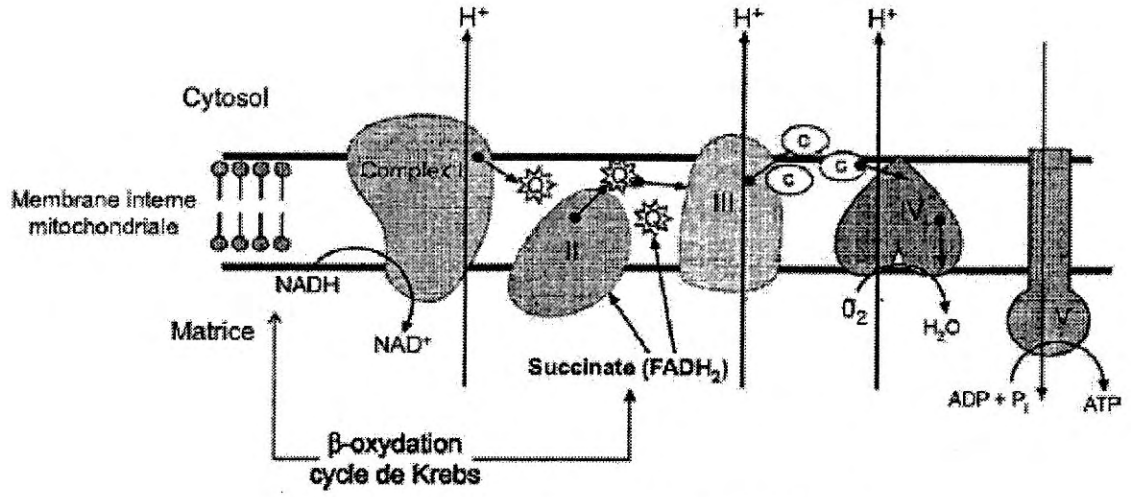


Fig.7 : L'O_2 dans la phosphorylation oxydative.

Les électrons issus du NADH et du succinate, provenant de la β-oxydation des substrats au niveau du cycle de Krebs, sont transférés respectivement au complexe I (complexe NADH-ubiquinone réductase) et au complexe II (complexe succinate dehydrogénase). Les ubiquinones, aussi connus sous le nom de coenzyme Q, acceptent les électrons issus des deux premiers complexes qui sont réduites alors successivement en ubisemiquinone puis ubiquinol. Les électrons sont alors transférés de l'ubiquinol au complexe III (ubiquinol cytochrome C réductase) puis au cytochrome C et enfin au complexe IV (cytochrome C oxydase). L'oxygène moléculaire présent à ce niveau accepte de façon tétravalente et simultanée les électrons, se réduisant en eau [62].

- **La NO synthase :**

Dans l'organisme, il est synthétisé par les cellules endothéliales vasculaires et les phagocytes, Elle convertit la L-arginine en NO et L-citrulline, le cofacteur de transfert d'électrons étant la tétrahydrobioptérine. Il intervient ensuite dans la synthèse d'autres radicaux, tels que l'anion peroxynitrite et sa transformation en dioxyde d'azote.

- **le cytochrome P450 :**

Sous le terme cytochrome P450, est regroupé un ensemble d'isoenzymes intervenant dans le métabolisme de composants organiques, souvent d'origine végétale, en catalysant leur oxydation ou leur réduction. Elles ont donc un rôle de détoxification. Ces réactions font intervenir le NADPH.

Certains de ces isoenzymes ont montré une capacité à réduire l'O_2 en $O_2^{\cdot -}$ de plus certaines substrats des cytochromes P450 tels l'acétaminophène ou le paraquat subissent un cycle redox en recevant un électron du cytochrome P450 et le transférant ensuite à O_2. Ainsi la production d'ions superoxyde par le cytochrome P450, semble être le prix à payer par les cellules animales pour supporter une certaine dose de molécule toxique [16].

Notre organisme est équipé de tout un système complexe de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques, localisé dans les compartiments intra- et extracellulaire. Un antioxydant(AOX) est une substance qui inhibe ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat, alors qu'elle présente une concentration très faible dans le milieu où elle intervient [52]. Parmi les plus importants systèmes antioxydants on décrit :

i. Enzymes anti-radicaux libres :

Tout d'abord les enzymes impliquées directement dans la destruction des radicaux libres. Il s'agit du superoxyde dismutases qui accélère la réaction de dismutation spontanée de l'ion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Il existe différentes isoenzymes :

- La SOD à cuivre et zinc, protéine soluble présente dans le cytosol de toutes les cellules eucaryotes.
- La SOD à manganèse que l'on retrouve au sein de la matrice des mitochondries

Mais le peroxyde d'hydrogène est une molécule très réactive, d'où la présence de deux enzymes pour sa destruction en eau :

- ❖ la catalase : enzyme spécifique de la réduction du peroxyde d'hydrogène en eau.
- ❖ la glutathion peroxydase, il est ubiquitaire, il s'agit d'un groupe de sélénoenzymes que l'on considère comme les plus importantes défenses

intra- et extracellulaires contre l'oxydation [52], il intervient surtout sur la réduction des hydroperoxydes lipidiques, mais aussi de façon non négligeable sur le peroxyde d'hydrogène.

Ces différentes enzymes travaillent en étroite collaboration, ce qui explique l'échec des travaux sur une tentative d'augmenter nos moyens de défense en provoquant une surexpression d'un seul de ces enzymes [16].

ii. Enzymes à activité réductrice :

C'est le groupe des enzymes intervenant sur la réduction des molécules antioxydantes. Il s'agit de :

- ✓ la glutathion réductase qui réduit le glutathion
- ✓ la déhydroascorbate réductase qui intervient dans le recyclage de l'acide ascorbique oxydée (la vitamine C).
- ✓ la thioredoxine réductase qui intervient dans le maintien sous forme réduite des radicaux thiols des protéines.

De façon plus indirecte, nous pouvons encore citer les enzymes intervenant dans le maintien d'un environnement réduit comme par exemple la glucose-6-phosphate déshydrogénase qui régénère le NADPH, qui fait la jonction entre le métabolisme énergétique et la protection antioxydante [16].

iii. Systèmes non enzymatiques :

Ce groupe de systèmes anti-oxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, les hormones sexuelles, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoïque et le coenzyme Q. De tous ces composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit (thiol majeur au niveau intracellulaire) qui protège non seulement contre les radicaux oxygénés, mais aussi contre les peroxydes ou le $NO\cdot$ [64]. La bilirubine est, quant à elle, capable de piéger des radicaux peroxyles

$RO_2 \cdot$ et l'oxygène singulet, protégeant ainsi l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires [65]. Les hormones sexuelles femelles, grâce à la présence d'un hydroxyle phénolique au niveau de leur structure chimique, peuvent inhiber la peroxydation lipidique des LDL in vitro, à des concentrations micromolaires [66]. Des composés comme les thiorédoxines, les glutarédoxines et les métallothionéines, joueraient sans doute un rôle protecteur, même si l'importance de leur action n'a pas été encore clairement établie [64]. D'autres composés, tels que les vitamines E (tocophérol), C (acide ascorbique), Q (ubiquinone), ou les caroténoïdes, apportés par les aliments, agissent en piégeant les radicaux et en neutralisant l'électron non apparié, les transformant ainsi en molécules ou ions stables [67]. La vitamine piégeuse devient à son tour un radical qui sera détruit ou régénéré par un autre système. A titre d'exemple, la vitamine E est régénérée par la vitamine C, elle-même régénérée par les ascorbates réductases [68]. Des composés comme les alcaloïdes, les polyphénols et les phytates, apportés également par l'alimentation, jouent un rôle similaire de piégeurs de radicaux libres. Les protéines du choc thermique ("*heat shock protein*" 90, HSP 90, HSP 70) agissent en protégeant les biomolécules contre les agressions, notamment les oxydations [69,70].

Cependant, les ERO de part leur réactivité participent à de nombreuses fonctions : phagocytose, bactéricidie, signalisation cellulaire [71,72]. Par exemple, au niveau musculaire, les travaux de Reid et al, montrent que l'exposition de fibres musculaires au H_2O_2 augmente toutes les caractéristiques de la contraction musculaire : pic de force, constante de temps, temps de demi relaxation [73]. Les ERO participeraient également à l'amélioration du captage musculaire du glucose, et à la reconstitution des stocks en glycogène musculaire. Enfin, les ERO régulent de nombreux facteurs de transcription tels que l'*Activator Protein-1* (AP-1) et *l'heat shock factor-1* (HSF-1) qui activent des gènes dits « protecteurs » pour la cellule [74]. En effet, ces gènes régulent l'expression de molécules de défense telles que les

antioxydants ou les *Heat Shock Protein* (HSP) contribuant aux processus de réparation et régénération cellulaire. Ces effets physiologiques ne s'observent que lorsqu'il existe un équilibre entre ces substances et les antioxydants [63].

b) Les produits de glycation avancée:

Les produits de glycation avancée ou AGE (*Advanced Glycation End-products*) sont les produits finaux de différentes voies métaboliques liant un sucre et une protéine. Les AGE sont ainsi dénommés depuis peu alors que leur première description revient à un très célèbre chimiste français du début du XX^{e} siècle. C'est dans le compte-rendu présenté par Louis Camille Maillard à l'Académie des sciences en 1912 (Paris) que l'on peut lire « *Action des acides aminés sur les sucres ; formation des mélanoïdines par voie métabolique* » [75]. Le patient diabétique ou insuffisant rénal a des taux d'AGE élevés et les protéines glyquées sont alors appelées respectivement glycotoxines et toxines urémiques. Les AGE s'accumulent dans les tissus et organes au cours du vieillissement physiologique.

Les effets délétères des AGE chez le sujet âgé nous amènent à présenter les AGE comme toxines du vieillissement. L'accumulation des AGE au cours du temps a été démontrée dans le système nerveux central et périphérique, la rétine, les articulations, les vaisseaux, le rein et la peau expliquant, au moins en partie, les désordres cellulaires et tissulaires liés à l'âge.

Les produits d'oxydation du glucose étant très réactifs représentent une source importante d'AGE lorsqu'ils se lient aux protéines. Les AGE correspondent aux produits finaux de la réaction de glycation dite de brunissement. La glycation, modification post-traductionnelle des protéines, est une réaction non enzymatique qui se différencie de la glycosylation faisant intervenir une glycosyltransférase. Les AGE sont les produits de liaison entre un ose tel que le glucose, le galactose ou le fructose et la fonction amine libre (lysine, arginine) d'une protéine ou apolipoprotéine [76]. La formation des AGE correspond à une succession d'étapes

intermédiaires non enzymatiques, réversibles ou non, et dépendantes du temps et de la concentration en sucre. Les AGE sont présents dans de nombreux aliments et boissons surtout s'ils contiennent des sucres en quantité importante et subissent une étape de chauffage [77]. La réduction des taux sériques d'AGE dépend d'une part, du catabolisme de la protéine qui a été glyquée et d'autre part, de sa clairance rénale. Sous l'action des protéases telles que la pepsine, la papaïne, la collagénase ou encore la trypsine, la dégradation des protéines glyquées est possible. La glycoxydation conduit à la formation de composés carbonyles instables. De nombreuses molécules sont décrites telles que le glyoxal, le méthylglyoxal ou le 3-déoxylglucosone (3-DG) et plus récemment, le 3,4-didéoxyglucosone-3-ène (3,4-DGE) [78]. Le second voie de la production des AGE est la glycoxydation qui est une réaction non enzymatique dépendante de la concentration en sucre, de l'importance du stress oxydatif et du temps. La troisième voie amenant à la formation des AGE est la voie des polyols (Fig. 8).

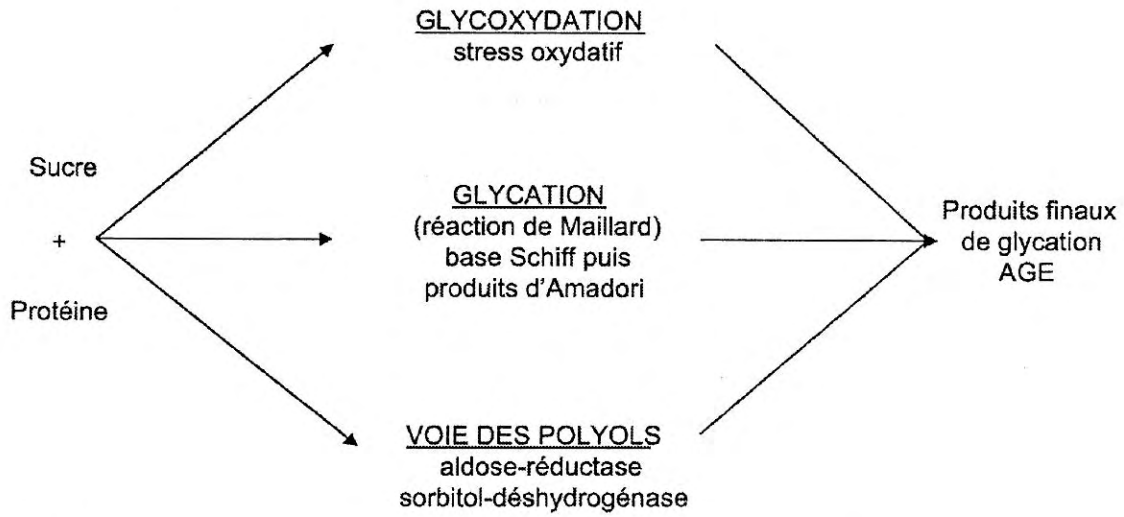


Fig. 8 : Trois voies métaboliques conduisant à la formation d'AGE (*Advanced Glycation End- products*) [76].

Le RAGE, récepteur aux AGE le mieux caractérisé, a été mis en évidence sur les cellules endothéliales et monocytes–macrophages, mais également sur d'autres

types cellulaires : cellule musculaire lisse, mésangiale, mésothéliale péritonéale [76, 79,80]. La carboxyméthyl-lysine(CML) [81] -AGE de très haute affinité pour le récepteur aux AGE (RAGE)- est le ligand le plus spécifique. Le RAGE appartient à la superfamille des *Ig* avec une région extracellulaire comportant un domaine variable et deux domaines constants, une région transmembranaire et une intracellulaire. Trois formes de RAGE sont décrites et seul le RAGE comportant ces trois régions permet la transduction du signal après liaison avec son ligand (Fig. 9). sRAGE, dans sa forme soluble extracellulaire fixée ou non à la membrane, lie les AGE sans mettre en jeu la cascade intracellulaire.

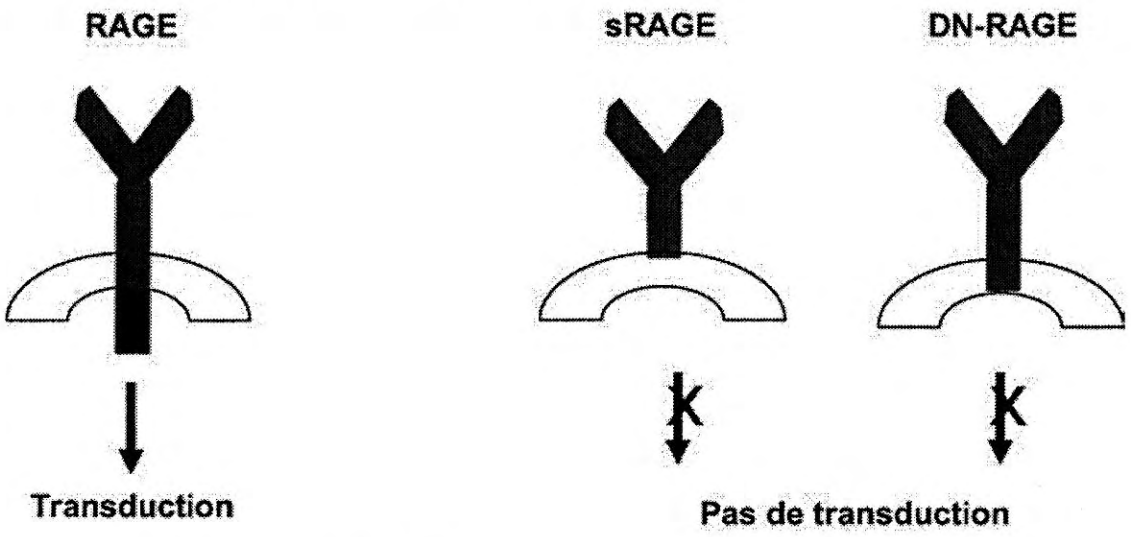


Fig.9 : Les trois formes du RAGE. Le RAGE comporte une partie intracellulaire complète permettant la transduction du signal dans la cellule. Le sRAGE (soluble RAGE) correspond à la partie uniquement extracellulaire du RAGE. Le DN-RAGE (dominant négative RAGE) correspond à une forme non naturelle dont la séquence cytoplasmique permettant la liaison avec les AGE est délétée [76].

Après fixation des AGE à leur récepteur, les voies de transduction dans la cellule endothéliale font intervenir des mécanismes oxydatifs avec production de formes réactives de l'oxygène par activation de la NADPH-oxydase [82]. NF-κB, facteur nucléaire régulant la transcription des gènes, est ensuite activé par ces formes réactives de l'oxygène induisant différentes voies de réponse (Fig. 10). Le gène

codant pour le RAGE est localisé au niveau du chromosome 6 (6p21–3) dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité HLA de classe III [76].

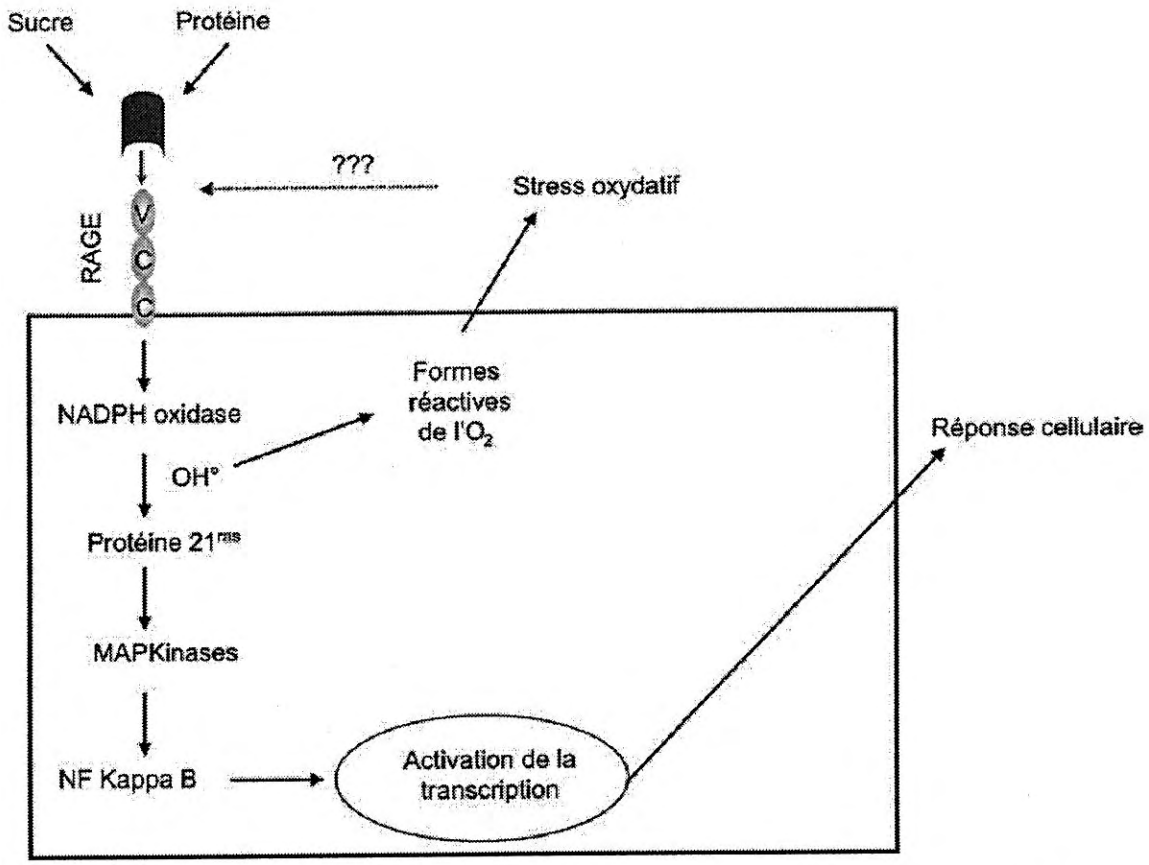


Fig.10 : Voie de transduction intracellulaire du signal après activation du RAGE [76].

Les AGE sont détectés dans les plaques séniles extracellulaires qui contiennent les agrégats amyloïdes et dans les enchevêtrements neurofibrillaires à l'intérieur du cytoplasme des neurones. Les dépôts d'AGE sont inversement proportionnels à la formation du tissu neurofibrillaire, spécialement au niveau de l'hippocampe. Le RAGE est un récepteur multiligand qui lie le peptide bêta-amyloïde de même que l'amphotérine, protéine impliquée dans la maturation du système nerveux central [83]. Au cours de la maladie d'Alzheimer, des études épidémiologiques et immunohistochimiques attirent l'attention sur la contribution des AGE à la

physiopathologie de la maladie, La concentration du CML est augmentée dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de la maladie d'Alzheimer [84].

Le système nerveux périphérique peut également être la cible de la glycation. La CML est présente en quantité importante dans les tissus nerveux périphériques des patients atteints de neuropathie diabétique et alcoolique mais aussi, de neuropathies périphériques associées à la carence en vitamine B12 et aux vascularites.

Bien qu'ils ne soient pas les seuls, le diabète avec l'insuffisance rénal et l'âge représente des modèles de référence en termes de maladies lié à l'âge [76, 85].

(3) Théorie de la maladie mitochondriale :

La mitochondrie est un organite intracellulaire. Elle comporte une double membrane (externe et interne séparées par un espace inter-membranaire) entourant une matrice (Fig. 11). La matrice est le siège de nombreuses fonctions : d'abord de réactions métaboliques comme celles conduisant à l'oxydation des acides gras (bêta-oxydation), ou des acides carboxyliques dérivant des sucres (cycle de Krebs). La voie finale commune est l'acétylcoenzyme A [86].

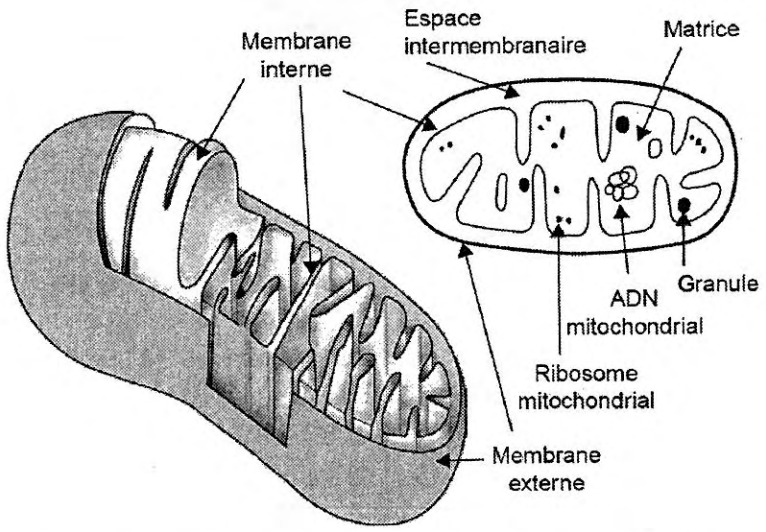


Fig.11 : Schéma de la morphologie mitochondriale [86].

Les mitochondries ont des fonctions multiples qui dépendent du type cellulaire considéré. La particularité de la mitochondrie est de pouvoir convertir une partie de l'énergie des oxydations en une forme chimique : l'ATP. Schématiquement, trois étapes importantes sont nécessaires à cette conversion :

- formation d'acétyl-CoA à partir de la dégradation des glucides et des lipides ;
- intégration de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs ;
- couplage du cycle de Krebs à la chaîne respiratoire et synthèse d'ATP [87].

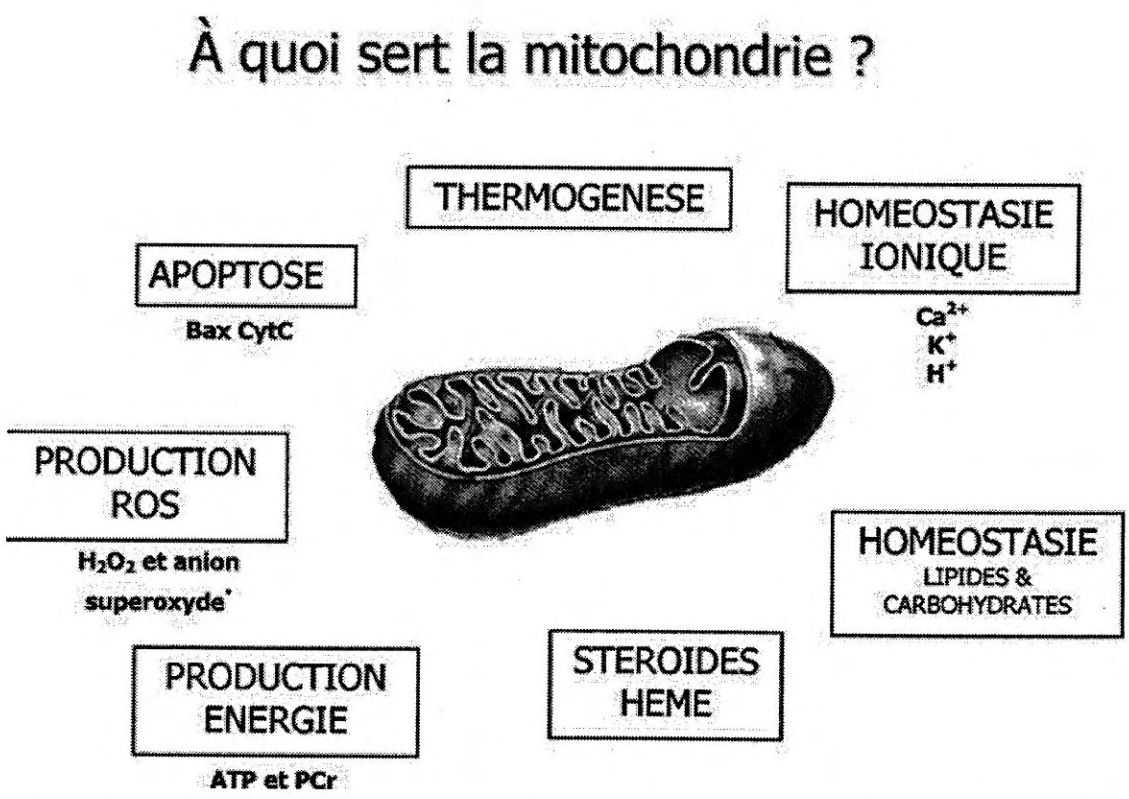


Fig.12 : Les mitochondries ont des fonctions multiples qui dépendent du type cellulaire considéré. Elles jouent un rôle dans la synthèse d'énergie (ATP et phosphocréatine), la synthèse d'hormones stéroïdes et de l'hème, l'homéostasie calcique, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et l'apoptose. Enfin, la thermogenèse est une fonction mitochondriale essentielle du tissu graisseux brun [87].

Dans le cytosol, la glycolyse transforme une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate et fournit2ATP, 2NADH. Dans la matrice mitochondriale, l'acyl-CoA d'un acide gras saturé est dégradé par la β-oxydation et à chaque cycle il y a formation d'un acétyl-CoA plus court de deux carbones, d'un acétyl-CoA, d'un FADH2 et d'un NADH.

La mitochondrie occupe aussi une place centrale dans le processus de mort cellulaire par apoptose. La voie mitochondriale de l'apoptose est déclenchée par différents facteurs tels que le calcium, les ROS et les céramides. Une étape critique de ce processus est la libération du cytochrome C depuis l'espace inter-membranaire vers le cytosol.

Au cours du vieillissement, l'ADN mitochondrial, plus sensible que l'ADN nucléaire probablement du fait de sa proximité à la membrane mitochondriale, subit des lésions oxydatives, dues aux espèces réactives de l'oxygène, qui conduisent à la formation de mutations ponctuelles. L'accumulation de ces mutations de l'ADN mitochondrial induit une diminution de la synthèse des polypeptides de la chaîne respiratoire, à l'origine d'une augmentation de la formation d'espèces réactives de l'oxygène, qui associée à l'accumulation d'ADN mitochondrial muté, serait à l'origine de la dysfonction puis de la mort cellulaire [18 ,88].

(4) Théorie immunologique :

Le vieillissement immunologique est décrit comme l'apparition progressive de dysrégulations du système immunitaire au cours de l'avance en âge [89].
Ces dysrégulations se rapportent à des modifications d'équilibre entre différentes réponses immunitaires :

❖ ***L'immunité à médiation cellulaire :***

On assiste surtout à une diminution de production et de maturation des lymphocytes T. Il ne semble pas que la genèse des cellules souches diminue avec l'âge, hors phénomène de toxicité médullaire. En revanche, la prolifération clonale

des cellules souches est réduite au cours du vieillissement, ce qui entraîne un moindre peuplement du thymus et par voie de conséquence un moindre renouvellement des lymphocytes T au cours du vieillissement. Le thymus lui-même involue avec l'âge cette involution débutant à la puberté, vers 50 ans, il ne reste que des reliquats thymiques. Les capacités de différenciation et des maturations des lymphocytes intrathymiques sont désormais réduites [90].

Il en résulte une diminution modérée, non significative, de lymphocytes T dans le sang périphérique. Mais quand le besoin de lymphocytes T est accru, comme au cours des pathologies infectieuses, il peut apparaître une franche lymphopénie qui traduit la difficulté de renouvellement lymphocytaire, liée à la diminution des capacités thymiques, lors des besoins accrus [91].

On constate en plus une modification des populations de sous-classes lymphocytaires T. on observe surtout :

- une diminution des lymphocytes T matures ($CD3^+$) avec augmentation parallèle de lymphocytes T moins matures ($CD2^+$, $CD3^-$) [92] ;
- une diminution des lymphocytes T naïfs ($CD45RA^+$) qui n'ont pas subi de maturation sous l'action d'un contact antigénique et une augmentation parallèle des lymphocytes T mémoires ($D45R0^+$) [93] ;
- une diminution des lymphocytes $CD8^+$ sans diminution des lymphocytes $CD4^+$, avec augmentation parallèle du rapport CD4 sur CD8 [94].

Il faut signaler que les pressions antigéniques reçues au cours de la vie provoque une commutation progressive Th1-Th2 (T *Helper*) qui traduirait la diminution progressive du système Th1 et donc de l'immunité à médiation cellulaire, avec une préservation relative du système Th2 stimulateur de l'immunité humorale [90].

	Jeunes Vieux (60–80 ans)	*Vieux Vieux (> 90 ans)*
Lymphocytes	↘ 10–15 %	↘ 20–30 %
CD2+	↘ 10–15 %	↘ 20–30 %
CD3+	↘ 20–30 %	↘ 30–40 %
NK (CD57+ ou CD16/56+)	↗ 50–80 %	↗ 80–130 %
CD4+	↘ 10–15 %	↘ 20–30 %
CD8+	↘ 20–40 %	↘ 20–40 %
CD45RA (naifs)	↘ 50–70%	↘ 70–90 %
CD45R0 (mémoire)	↗ 30–50%	↗ 40–60 %
Prolifération lymphocytaire (Incorporation de thymidine ^{3}H)	↘ 10–15 %	↘ 30–40 %
Prolifération lymphocytaire (Apparition de récepteurs CD25)	↘ 10–15 %	↘ 30–40 %
Sécrétion de cytokines Th1	↘ 5–10 %	↘ 30–40 %/h
Sécrétion de cytokines Th2	↗ 25–40 %	↗ 40–60 %/h

Tableau 1 : Évolution de paramètres de l'immunité à médiation cellulaire chez les sujets âgés en très bonne santé. Les variations sont exprimées en % d'évolution par rapport à des sujets de 25–35 ans [90].

❖ ***Immunité humorale :***

L'immunité humorale semble plus préservée au cours du vieillissement. En effet, on n'observe pas de diminution du nombre de lymphocytes B .Toutefois, là aussi, on observe une modification des sous-populations de lymphocytes B avec augmentation des lymphocytes $CD5^-$ et diminution parallèle des lymphocytes $CD5^+$ [95]. Il a été montré que les lymphocytes $CD5^+$ sont responsables de la production des anticorps très spécifiques (antigènes privés) alors que les lymphocytes $CD5^-$ sont responsables de la production d'anticorps moins spécifiques (antigènes publiques) qui sont des anticorps dits « naturels ».

Les capacités prolifératives des lymphocytes B diminuent beaucoup moins avec l'âge que celles des lymphocytes T, donc avec le vieillissement les sujets âgés ont

une immunité anticorps efficace et parfaitement stimulable, mais ces réponses sont de moins bonne qualité : d'une durée plus courte et les anticorps produits sont moins spécifiques, ce dernier point pouvant être rapporté aux modifications des sous-populations de lymphocytes B au cours du vieillissement.

La principale modification des réponses immunitaires humorales des sujets âgés est l'augmentation au cours du vieillissement des anticorps régulateurs (anti-idiotype)

[96], ces anticorps anti-idiotypes sont généralement des Ig A et des Ig G ce qui est à mettre en liaison avec l'augmentation de ces catégories d'immunoglobulines avec l'âge.

	Jeunes Vieux (60–80 ans)	*Vieux Vieux (> 90 ans)*
IgM	même niveau	même niveau
IgA	↗ 60–100 %	↗ 60–100 %
IgG	↗ 25–40 %	↗ 25–40 %
Anticorps antiténiques		
avant vaccination	↘ 5–30 %	↘ 5–40 %
15 jours post vaccination	même niveau	même niveau
1 an post vaccination	↘ 30–50 %	↘ 60–90 %

Tableau 2 : Évolution de paramètres de l'immunité humorale chez les sujets âgés en très bonne santé. Les variations sont exprimées en % d'évolution par rapport à des sujets de 25–35 ans. Ils résument les différents travaux d'une équipe [90].

❖ ***Immunité non spécifique :***

Le nombre de PNN dans le sang périphérique est constant au cours du vieillissement, mais ce nombre ne représente qu'une partie peu importante des PNN circulant, puisque la plupart d'entre eux sont localisés dans les tissus ou le long des parois des vaisseaux sanguins constituant ainsi une forme de réserve facilement mobilisable. Les fonctions macrophagiques semblent elles aussi, préservées au cours

du vieillissement [97]. La fonction de présentation de l'antigène par les macrophages est augmentée chez les souris âgées. Il en est de même pour les fonctions cytotoxiques macrophagiques. Les capacités de sécrétion des cytokines sont prolongées chez les sujets âgés qui expriment des réponses inflammatoires prolongées, il n'existe donc pas de diminution fonctionnelle des capacités des macrophages au cours du vieillissement. Ces capacités semblent même plutôt augmenter : augmentation de l'IL-6 (Interleukine) circulante, mais aussi augmentation de production de PGE2 (prostaglandine E_2) et de radicaux libres par ces cellules [98]. Les macrophages présenteraient une activation permanente qui leur permettrait de stimuler, à bas bruit, les lymphocytes T déficients, de façon à maintenir le système immunitaire dans un état fonctionnel l'activation permanente des monocytes–macrophages permettrait une hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires afin de stimuler plus des lymphocytes T légèrement déficients.

Toutefois, cette hyperproduction de cytokines s'accompagne aussi d'une hyperproduction de radicaux libres qui elle, a des effets inverses (inhibiteurs) sur les lymphocytes T, aggravant le déficit de l'immunité à médiation cellulaire des sujets âgés. On est là en présence d'un mécanisme compensateur fonctionnel, responsable d'une plus grande activité contre les agents agresseurs qui auraient indirectement des effets délétères sur les mécanismes spécifiques de défense, notamment sur lymphocytes T. Ceci représente une autre dysrégulation du système immunitaire, à l'état physiologique, qui pourrait avoir à long terme des effets délétères sur les défenses anti-infectieuses [90 ,99].

Le déséquilibre entre les fonctions monocytaires (préservées voir même augmentées) et le système lymphocytaire T (diminué) joue un rôle considérable dans le vieillissement. En effet, lors d'une agression, le macrophage sécrète des cytokines pro-inflammatoires dont l'action est de stimuler le système immunitaire. Un tel mode de réaction se produit d'ailleurs lors d'autres modes d'agression, comme lors des destructions tissulaires ou de besoins de réparations tissulaires.

Ces dysrégulations sont liée aux modifications hormonales lors du vieillissement (modifications intrinsèques) ou aux pressions successives exercées par les stimulations antigéniques tout au long de la vie (modifications extrinsèques). Il en résulte que les réponses immunitaires à des stimulations antigéniques sont modifiées en cours du vieillissement et que les sujets vieillissants répondent de façon moins adaptée aux agressions qu'ils subissent, que celles-ci soit internes (auto-immunité) ou externes (infections,...).

On peut se demander si l'activation permanente des monocytes–macrophages, observée au cours du vieillissement (augmentation de PGE2, augmentation de synthèse d'IL-6), bien qu'efficace pour combattre l'agression présente, n'est pas un mode de défense délétère à long terme au cours du vieillissement. Si cela était le cas, le vieillissement immunitaire serait un facteur de vieillissement, et en tout cas d'accélération du vieillissement, lors de phénomènes pathologiques [90,100].

(5) Théorie neuroendocrinienne :

Depuis le début du 19ème siècle de nombreuse théorie on essayer d'attribuer le processus du vieillissement à un déficit hormonal et d'y remédier par une substitution appropriée. La dérégulation hypothalamo-hypophysaire, par réduction de la sensibilité des récepteurs (à l'origine d'un déficit du rétrocontrôle), ou par déficit quantitatif ou qualitatif des neurotransmetteurs, aboutit à une altération des fonctions des glandes neuroendocrines. Les plus importantes modifications observées au cours du troisième âge sont :

- ✓ **L'HYPOTHYROIDIE :**

La prévalence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge conduisant à une diminution progressive de la T3 sérique. Le processus de vieillissement normal s'accompagne d'une diminution discrète de la sécrétion de TSH mais surtout par une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3 résultant en une diminution de la concentration sérique de T3. La concentration réduite de T3 reste

toutefois dans les limites des valeurs normales d'une population âgée en bonne santé et n'a pas été à ce jour associée à des troubles fonctionnels [101].

✓ **LA MENOPAUSE :**

Phénomène totalement physiologique caractérisé par l'arrêt rapide et quasi-total des fonctions ovariennes suite à un épuisement folliculaire entraînant un arrêt des ovulations, un arrêt des menstruations avec élévation progressive des gonadotrophines (FSH et LH).

✓ **L'ANDROPAUSE :**

Plus de 60 % des hommes de plus de 65 ans ont des taux circulants de testostérone libre inférieurs aux valeurs normales des hommes de 30 à 35 ans. La variabilité individuelle est néanmoins très importante. De nombreuses études de populations d'hommes en bonne santé montrent une incidence accrue d'impuissance dépassant 50 % parmi la cohorte d'hommes âgés de 60 à 70 ans, c'est-à-dire dans la même classe d'âge que celle où une chute significative de la production de testostérone a été rapportée sans qu'aucune relation causale n'ait pu être démontrée [101].

✓ **LA SOMATOPAUSE :**

La sécrétion de l'hormone de croissance (GH) diminue progressivement avec l'âge et, après 60 ans, elle n'est plus en moyenne que la moitié de celle mesurée chez l'adulte jeune (20-30 ans) et le cinquième seulement du pic de sécrétion observé enfin de puberté. Suivant les études, cette«insuffisance» en GH touche 50 à 80% de la population âgée, et de manière similaire les hommes et les femmes [102].

✓ **L'ADRENOPAUSE :**

Les fonctions surrénaliennes sont affectées par le vieillissement. La chute de ces sécrétions a été la plus étudiée et surtout focalisé sur le DHEA mais les résultats des études évaluant les effets d'une supplémentation en ces hormones restent controversés [101].

	Hommes	*Femmes*
Estradiol	=	↓
Progesterone	=	↓
allopregnanolone	↓	=
testosterone	↓	↓
Pregnenolone(sulfate)	↓	↓
DHEA (sulfate)	↓	↓
cortisol	=	=

Tableau3 : Évolution des taux des hormones stéroïdiennes au cours du vieillissement [103].

(6) Autres théories :

Du fait de la complexité du vieillissement et de la diversité des facteurs mis en cause, de nombreux autres mécanismes sont proposés pour expliquer ce processus. Il existe de nombreuses «théories du vieillissement». Toutefois, les progrès de la biologie permettent, sur la base de faits expérimentaux, d'étayer ou de réfuter certaines de ces théories et les années à venir apporteront d'autres éléments pour mieux comprendre le vieillissement et ses mécanismes.

V. Effets du vieillissement sur l'organisme :

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. D'une façon générale, cette altération est la plus manifeste dans les situations qui mettent en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladies aiguës). Cette diminution des réserves fonctionnelles induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression. De même, plusieurs systèmes de régulation de paramètres physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé.

- **Effets du vieillissement sur les métabolismes :**

La composition corporelle de l'organisme se modifie au cours du vieillissement. Ce dernier s'accompagne à poids constant, d'une réduction de la masse maigre (en particulier chez le sujet sédentaire) et d'une majoration proportionnelle de la masse grasse (en particulier viscérale).

Les besoins alimentaires (qualitatifs et quantitatifs) des personnes âgées sont sensiblement identiques à ceux d'adultes plus jeunes ayant le même niveau d'activité physique. Le métabolisme des glucides est modifié au cours de l'avance en âge. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées indemnes de diabète sucré ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline [5].

- **Effet du vieillissement sur le système nerveux :**

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

Les fonctions motrices et sensitives centrales sont peu modifiées par le vieillissement. En revanche, le vieillissement du système nerveux central se traduit

par une augmentation des temps de réaction et par une réduction modérée des performances mnésiques concernant notamment l'acquisition d'informations nouvelles [104].

Le vieillissement s'accompagne d'une réduction et d'une déstructuration du sommeil. La diminution de sécrétion de mélatonine par l'épiphyse rend compte au moins en partie d'une désorganisation des rythmes circadiens chez les individus âgés. La réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif (osmorécepteurs) et les modifications du métabolisme de l'arginine vasopressine (AVP) rendent compte au moins en partie de la diminution de la sensation de la soif chez les personnes âgées. La diminution du nombre de fibres fonctionnelles mesurables par l'augmentation des temps de conduction des nerfs périphériques est à l'origine d'une diminution de la sensibilité proprioceptive (hypopallesthésie) qui favorise l'instabilité posturale [105]. Le vieillissement du système nerveux autonome se caractérise par une hyperactivité sympathique (augmentation des taux plasmatiques des catécholamines) et par une réduction des réponses sympathiques en raison d'une diminution de sensibilité des récepteurs aux catécholamines.

- **Effets du vieillissement sur les organes des sens :**

Le vieillissement oculaire s'accompagne d'une réduction de l'accommodation (presbytie) gênant la lecture de près. Ce processus débute en fait dès l'enfance, mais les conséquences fonctionnelles apparaissent vers l'âge de la cinquantaine. Il se produit aussi une opacification progressive du cristallin débutant à un âge plus tardif et retentissant sur la vision (cataracte). Le vieillissement de l'appareil cochléovestibulaire s'accompagne d'une perte progressive de l'audition (portant principalement sur les sons aigus) à l'origine d'une presbyacousie [5].

- **Effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire :**

Le débit cardiaque au repos est stable et peu diminué à l'effort avec l'avance en âge. Toutefois, le vieillissement cardiaque s'accompagne de modifications

anatomiques : augmentation de la masse cardiaque et de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche à l'origine du moins bon remplissage ventriculaire par défaut de la relaxation ventriculaire. Cette altération de la fonction diastolique est habituellement compensée par la contraction des oreillettes (contribution de la systole auriculaire) et la préservation de la fonction systolique ventriculaire qui contribuent au maintien du débit cardiaque. Le vieillissement de la paroi artérielle se caractérise par des modifications structurelles de l'élastine, la rigidification du collagène et l'altération de la vasomotricité artérielle. La diminution de la compliance artérielle en résultante rend compte de l'augmentation de la pression artérielle systolique avec l'âge [106,107 ,108].

- **Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire :**

La diminution de la compliance pulmonaire, de la compliance thoracique et la réduction de volume des muscles respiratoires rendent compte de la réduction de la capacité ventilatoire au cours du vieillissement. On constate une augmentation du volume aérien non mobilisable en fin d'expiration et une réduction du calibre des bronches distales qui diminue les débits expiratoires (c'est à dire la baisse du rapport volume expiré / unité de temps étudié par le VEMS ou par le débit expiratoire de pointe). Par ailleurs, la capacité de diffusion de l'oxygène et la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO2) diminuent progressivement avec l'âge [109].

- **Effets du vieillissement sur l'appareil digestif :**

Le vieillissement s'accompagne de modifications de l'appareil bucco-dentaire, d'une diminution du flux salivaire, d'une diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques et d'une hypochlorhydrie gastrique. Par ailleurs, le temps de transit intestinal est ralenti chez le sujet âgé par diminution du péristaltisme. La fonction pancréatique exocrine n'est que modérément altérée.
Le vieillissement est associé à une diminution de la masse et du débit sanguin hépatiques [110].

- **Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur :**

Le vieillissement du muscle squelettique se traduit au plan histologique par une diminution de la densité en fibres musculaires (principalement de type II), au plan anatomique par une réduction de la masse musculaire (Sarcopénie) et au plan fonctionnel par une diminution de la force musculaire. Le vieillissement osseux se caractérise par la réduction de la densité minérale osseuse ou ostéopénie (principalement chez la femme sous l'effet de la privation oestrogènique de la ménopause) et par la diminution de la résistance mécanique de l'os.

Le vieillissement du cartilage articulaire se caractérise essentiellement par la diminution de son contenu en eau, la réduction du nombre de chondrocytes et la modification de sa composition en glycosaminoglycanes. Ces modifications génèrent un amincissement du cartilage et une altération de ses propriétés mécaniques à l'origine d'une fragilité, accentuée par l'existence d'ostéophytes marginaux [111].

- **Effets du vieillissement sur l'appareil urinaire :**

Au cours du vieillissement, il se produit une perte du nombre de néphrons fonctionnels (variable d'un individu à l'autre), induisant une réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein. La clairance de la créatinine des personnes âgées de 80ans est d'environ la moitié de celle de sujets de 20 ans ayant le même poids.

Cependant, les résultats de certaines études telles que l'étude longitudinale de Baltimore démontrent que cette modification de la fonction rénale épargne certains individus âgés et résulterait plus des effets cumulés de différents processus pathologiques (immunologiques, infectieux, toxiques, ischémiques...) que des effets propres du vieillissement. La fonction tubulaire est aussi modifiée au cours du vieillissement. Les capacités de concentration et de dilution des urines diminuent progressivement avec l'avance en âge [5,11 2].

- **Effets du vieillissement sur les organes sexuels :**

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

Chez l'homme, il se produit une diminution progressive de la sécrétion de testostérone qui est variable d'un individu à l'autre. Une proportion importante d'hommes âgés conserve une spermatogenèse suffisante pour procréer. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation du volume de la prostate. Le retentissement du vieillissement sur la fonction sexuelle est variable d'un individu à l'autre, et est influencé par le statut hormonal, mais aussi par des facteurs sociaux, psychologiques et culturels [113,114].

- **Effets du vieillissement sur la peau et les phanères :**

Le vieillissement cutané intrinsèque est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaississement fibreux du derme, un aplanissement de la jonction dermo-épidermique et une diminution du nombre de mélanocytes. Ces modifications sont plus prononcées sur les zones découvertes exposées aux rayonnements UV (vieillissement extrinsèque, actinique ou héliodermie). La peau du sujet âgé prend un aspect plus pâle, marquée par des rides et des ridules. La vitesse de croissance des cheveux et des ongles diminue avec l'âge. La réduction du nombre de mélanocytes contribue au grisonnement des cheveux. L'activité des glandes sébacées, sudoripares, eccrines et apocrines diminue, contribuant à une certaine sécheresse cutanée [20, 115,116].

VI. Mesure du vieillissement (appréciation qualitative du vieillissement) :

Pour mesurer le vieillissement nous allons exclure les facteurs de morbidité et de mortalité et cela pour les raisons suivantes :

- L'étude épidémiologique coordonnée par Alvar Svanborg à Göteborg sur trois cohortes de septuagénaires, pris en charge à cinq ans d'intervalle et suivis donc sur plus de 15 ans, a montré qu'au cours de cette période relativement courte, le nombre et la gravité des maladies liées à l'âge ont reculé vers les tranches d'âge plus avancées [117]. Ce « recul » des pathologies, dont les maladies cardiovasculaires, causes fréquentes de mortalité, a été récemment confirmé [118].
- Parmi les problèmes qui ont préoccupé de longue date les chercheurs en gérontologie a été l'estimation de la durée de vie maximale des espèces. Pour un certain nombre d'espèces des estimations relativement fiables ont été obtenues. Ces estimations ont révélé de très grandes différences dans la longévité normale des espèces, s'échelonnant entre quelques jours et 150 ans environ. D'où la proposition que ce paramètre est sous le contrôle du génome. Plus récemment, il est apparu que cette limite supérieure de la durée de vie n'est pas rigide. On avait tendance à trop demander du génome. Expérimentateurs et philosophes sont d'accord pour chercher plus loin, dans les mécanismes postgénétiques, les « secrets » de la vie [119].

- Un autre paramètre lié à la longévité est l'espérance de vie moyenne d'une population. Collecté avec soin depuis plus de deux siècles, surtout par les sociétés d'assurance sur la vie, ce paramètre dépend de plusieurs facteurs, comme l'état d'avancement d'une société, l'accessibilité aux soins, la nutrition ou l'état économique entre autres.

Ce paramètre est considéré souvent comme une mesure du vieillissement, mais à tort. De toute façon, pour les raisons ci-dessus mentionnées, l'espérance de vie moyenne ne peut pas être considérée comme une mesure du vieillissement. Ces courbes reflètent l'effet de l'avancement socioéconomique, de la médecine préventive et curative sur l'état de santé de la population.

Alors, pour quantifier le vieillissement, nous allons avoir recours à la mesure en fonction de l'âge de plusieurs fonctions physiologique, effectuées dans plusieurs laboratoires. Le gériatre Londonien Robert A.Weale a publié une telle tabulation [120]. Il a calculé par extrapolation linéaire vers l'axe des abscisses l'âge où la fonction en question s'annule. Il apparaît ainsi que la vitesse de déclin des fonctions est très variable d'une fonction à l'autre. La Fig. 13, donne une sélection de fonctions représentées selon la méthode simplifiée d'extrapolation linéaire vers l'axe du temps. On peut noter le rapide déclin des fonctions élastiques — accommodation, élasticité vasculaire, pulmonaire. Ces fonctions s'annulent entre 70 et 100 ans. Un peu moins rapide est la perte du tissu cutané, environ 7% tous les dix ans. Le déclin le moins rapide concerne les fonctions cognitives. La vitesse de conduction nerveuse ne s'annule que vers 400 ans. Mais d'autres fonctions liées au système nerveux central déclinent plus rapidement [120, 121,122]. Tout se passe donc comme si on vieillissait « en pièces détachées».

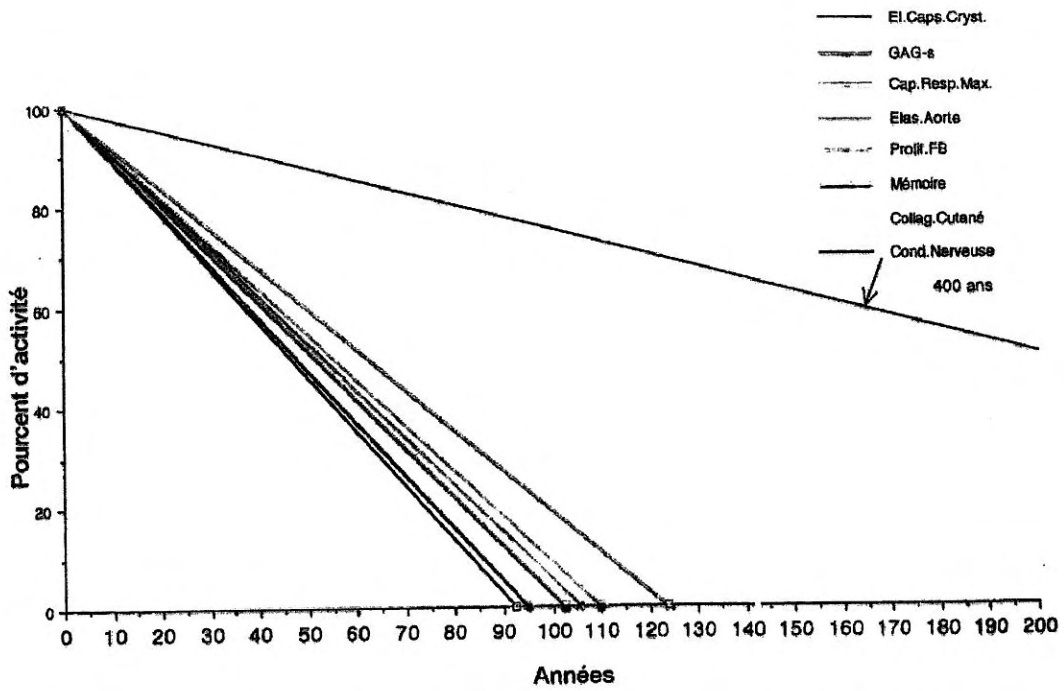


Fig.13 : Déclin en fonction de l'âge de certains paramètres physiologiques selon la tabulation et représentation simplifiée de Weale [120].

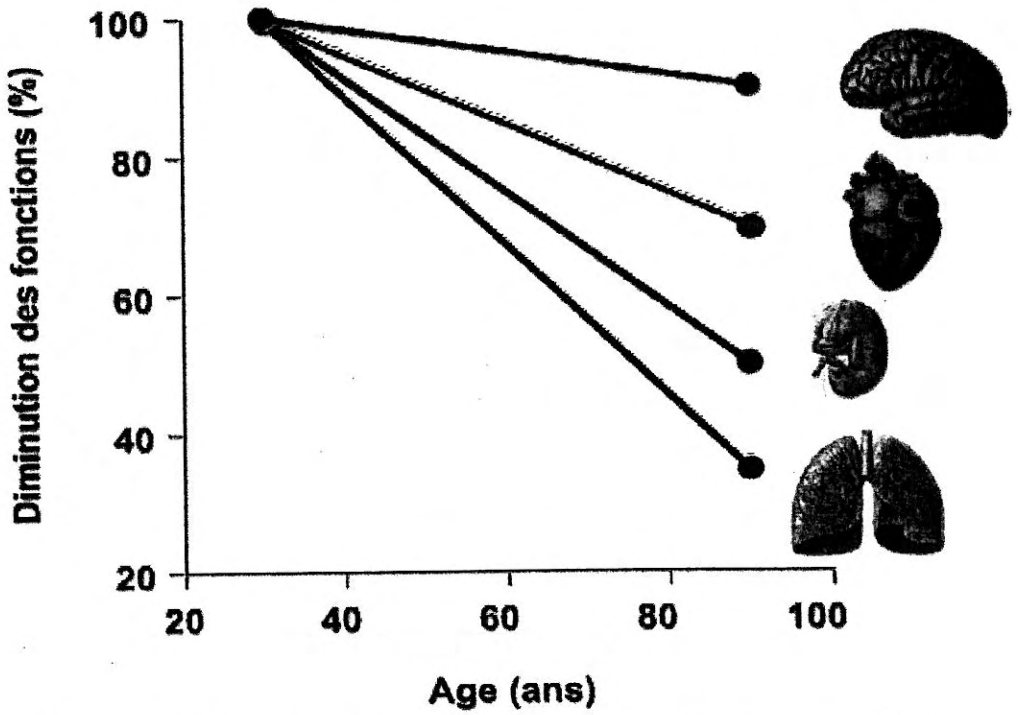


Fig.14 : Diminution des principales fonctions organiques en fonction de l'âge [123].

Des conclusions analogues peuvent être tirées de l'étude longitudinale de Baltimore (*Baltimore Longitudinal Study of Aging or BLSA est* la plus célèbre étude longitudinale initiée à l'institut national du vieillissement (NIA)). Le tracé du déclin des fonctions mesurées en clinique et publié par N. Shock, alors directeur du NIA, traduit le même phénomène [124]. Il paraît donc difficile de choisir l'une ou l'autre de ces fonctions pour mesurer le vieillissement. La perte importante d'une fonction ne permet pas de conclure à la perte équivalente d'autres fonctions. Les choix arbitraires en la matière ne sont guère recommandables. Ceci est d'autant moins possible que pour la plupart des fonctions la dispersion autour de la moyenne (l'écart-type à la moyenne) augmente fortement avec l'âge. On peut donc être « vieux » pour un paramètre et « plus jeune » pour d'autres [14].

VII. Vieillissement et maladies liées au grand âge :

Le vieillissement est un phénomène physiologique entrainant une diminution des réserves fonctionnelles de l'organisme et aggravée par les différentes maladies encourue toute au long de la vie, parmi les maladies qui caractérise le plus la vieillesse, et classé par certains auteurs comme maladie du vieillissement on décrit :

➢ L'hypertension artérielle (HTA) :

La définition de l'HTA en fonction de l'âge est aujourd'hui abandonnée au profit d'une définition homogène qui considère un sujet adulte hypertendu si sa pression artérielle est supérieure ou égale à 140/90 mmHg [125], quel que soit son âge. Les données épidémiologiques indiquent une augmentation de la pression artérielle avec l'âge, avec une prévalence de l'HTA (pression artérielle ≥140/90 mmHg) d'environ 55 % dans les populations âgées de 65 à 74 ans [126], au Maroc un habitant sur trois est hypertendu soit 33,6% de la population générale [10]. On observe une augmentation concomitante des pressions artérielles systolique et diastolique jusqu'au milieu de la vie d'adulte, puis à partir de 55-60 ans la pression

artérielle systolique continue de s'élever alors que la pression artérielle diastolique atteint un plateau ou diminue de façon progressive. Ainsi, après 80 ans, 60 % des hommes et plus de 74 % des femmes ont une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg et 75 % de ces hypertensions sont systoliques pures. Le vieillissement vasculaire se caractérise par des modifications de la structure des parois artérielles avec le remplacement des fibres élastiques par du collagène, qui conduit à l'augmentation de la rigidité des artères.

L'objectif du traitement antihypertenseur chez l'hypertendu âgé sans maladie cardiovasculaire associée est défini selon les dernières recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé(ANAES) [127] de la façon suivante : « Il est recommandé (recommandation de grade A) de prendre en charge efficacement toute élévation de la pression artérielle systolique au-dessus de 160 mmHg. L'objectif à atteindre est de l'abaisser au-dessous de 150 mmHg (recommandation de grade B) ». Dans le cas de maladies cardiovasculaires associées, le patient doit être considéré comme à risque très élevé quel que soit son niveau tensionnel, et faire l'objet d'une prise en charge spécifique [128].

- **Le Diabète :**

Le diabète par excellence une maladie ou les facteurs de risques sont multiples, mais à part le stress oxydant, la glycation, l'obésité, le terrain génétique, l'âge représente en soi un facteur de risque endogène ; aussi le diabète est considéré par certains aspects comme un modèle de vieillissements accéléré, et il existe de nombreuses analogies entre les effets du diabète et ceux du vieillissement [5].

La prévalence du diabète se stabilise autour de 10 % après 65 ans [129], touchant plus souvent les hommes que les femmes et le surpoids reste un facteur de risque de développer un diabète après 75 ans [130]. Au Maroc 6,6% de la population marocaine est atteinte de cette maladie [10].

Outre que le diabète soit la complication d'autres facteurs, il faut rappeler qu'il représente per se un facteur de risque important de maladies cardiovasculaires, accident vasculaire cérébral, de neuropathie, ou encore de troubles micro-angiopathiques pouvant conduire à la cécité ou à une insuffisance rénale chronique. Le diabète est une maladie aggravant l'invalidité, provoquant la diminution de l'espérance de vie et engendrant de forts coûts médicaux [131].

- **Cancer :**

La sénescence cellulaire physiologique s'accompagne d'insuffisances et/ou d'erreurs de réparation de l'ADN des cellules de notre organisme propices à la cancérogenèse [132]. Ce phénomène s'accentue de plus en plus que l'on vieillit ; c'est ainsi que 50 % des cancers surviennent après 60 ans, 25% concernent des personnes âgées de75 ans et plus [133].

Le poids des cancers de par le monde, tant du point de vue de la souffrance humaine que du point de vue de l'économie de la santé, est énorme, ce qui a poussé le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a évaluer à environ 6,2 millions le nombre mondial de morts par cancer en 2000 [134] (3,5 millions chez les hommes, 2,7 millions chez les femmes),à 10 millions l'incidence et à 22,4 millions la prévalence. Le cancer le plus meurtrier était celui des bronches avec plus de 1 million de morts. Venaient ensuite les cancers de l'estomac (647 000 décès), du foie (550 000), du colon et du rectum (492 000), de l'œsophage (647 000). Les cancers «féminins » tuaient environ 750 000 femmes par an (dont 375 000 cancers du sein), au Maroc, selon les estimations de l'OMS corroborées par des cancérologues locaux, 40 à 50 000 cas de cancer apparaissent annuellement dans le pays, avec un taux de prévalence annuel de 100 à 180 cas pour 100 000 habitants ; 15 à 16% des cas sont des cancers du sein chez les femmes.

Au vu de la situation des personnes âgées et surtout les sujets très âgés et la fréquence des comorbidté, appliquer une chimiothérapie chez une personne âgée et en choisir le type relève d'une démarche thérapeutique complexe [135]. Tout d'abord, la décision d'une chimiothérapie doit tenir compte de la sensibilité de la maladie cancéreuse concernée, mais aussi de la toxicité des agents anticancéreux et enfin du bénéfice que peut tirer le sujet âgé d'une telle thérapeutique.

- **Alzheimer :**

La démence sénile de type Alzheimer augmente d'incidence rapidement avec l'âge et passe de 1% avant 70 ans à 15% à 85 ans [136], dans le monde cette maladie touche prés de 25 millions de personnes, dont 5% des plus de 65 ans et 25% des plus de 80 ans. Au Maroc, on ne dispose pas de statistiques officielles. Ceci dit, partant de projections démographiques de l'OMS, le corps médical estime à 30.000 environ le nombre de patients marocains atteints de la maladie d'Alzheimer. A l'horizon 2020, cet effectif pourrait atteindre les 75.000 individus [137]; les données épidémiologiques françaises estiment à 770 000 le nombre de patients déments de plus de 75 ans. La maladie d'Alzheimer, qui représente plus de 60 % des syndromes démentiels, est une pathologie neurodégénérative dont la cause reste inconnue, et il n'existe actuellement pas de traitement curatif [138].

Les principales lésions observées sont les dégénérescences neurofibrillaires, les plaques séniles, les pertes synaptiques et neuronales [138], à l'heure actuelle 2 grandes théories s'opposent pour expliquer la physiopathologie de la maladie :

- le peptide amyloïde A-béta résulte du clivage de la protéine amyloïde précurseur par les béta- et gammasécrétases. Selon la théorie amyloïde, le clivage anormal de la protéine amyloïde précurseur favoriserait l'agrégation et l'accumulation du peptide A-béta. Le déséquilibre entre sa production et sa clairance serait le phénomène initiateur de la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, conduisant à

la formation de plaques séniles et, secondairement, aux dégénérescences neurofibrillaires et aux atteintes neuronales et synaptiques.

- Dans la théorie vasculaire, la maladie d'Alzheimer est due à la conjonction de l'exposition au cours de la vie à des facteurs de risques et pathologies cardiovasculaires, associée aux conséquences du vieillissement cardiaque et de la paroi artérielle, ces facteurs sont les principales causes à l'origine d'une hypoperfusion chronique débutant dans des régions cérébrales plus vulnérables. En initiant un déficit énergétique neuronoglial, l'hypoperfusion induirait la cascade physiopathologique [139].

In fine ; il est évident que les changements cérébraux lents et insidieux qui s'accumulent durant toute la vie, aboutissent à de nombreuses maladies dont l'Alzheimer représente le model le plus flagrant.

➢ **Parkinson :**

Dans le monde les estimations évaluent à près de 4 millions les personnes affectées par la maladie de Parkinson ; il s'agit généralement de personnes âgées de 55 à 65 ans ; au Maroc, il y aurait plus de 50.000 personnes touchées par cette maladie [140]. Sa prévalence augmente avec l'âge (1,9 % après 65 ans en France) [141]. L'âge moyen de début se situe entre 58 et 62 ans (10 % des cas début avant 40 ans). Avant 20 ans la maladie est exceptionnelle (forme héréditaire).

La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence (ou mort neuronale) des neurones dopaminergiques de la pars compacta de la substance noire, qui se projettent massivement vers le striatum constitué du noyau caudé et du putamen [142].

L'analyse du mécanisme de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson est particulièrement difficile, car cette affection est hétérogène sur les plans génétique, clinique et neuropathologique. Les syndromes parkinsoniens partagent tout de même un phénomène : la mort de neurones dopaminergiques mesencephaliques à projection striatale, en particulier ceux qui sont localisés dans les « nigrosomes » ; si le mécanisme de mort des neurones dopaminergiques est toujours inconnu, malgré de nombreuses études chez les patients et sur le cerveau post-mortem. Pourtant, les chercheurs disposent d'un grand choix de modèles, grâce aux nombreux toxiques auxquels les neurones dopaminergiques sont vulnérables, mais cette richesse est à double tranchant, tant le risque est grand de s'égarer sur une fausse piste.

Les pistes les plus importantes englobent surtout celles qui s'aggravent avec le vieillissement, ce qui explique que cette maladie est presque exclusivement « maladie des vieillards » ; ces pistes sont l'apoptose, le stress oxydant, la toxicité environnementale, la toxicité due à la dopamine elle –même, les facteurs génétiques et enfin des mécanismes immunitaires [143,144].

Il est clair que les progrès dans la compréhension de cette maladie permettent d'avancer dans la recherche de thérapeutiques efficaces, beaucoup de morceaux du puzzle sont déjà retrouvés. II faudrait maintenant finir de les assembler.

- **Ostéoporose :**

L'ostéoporose constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. C'est pour cela que l'OMS a placé l'ostéoporose sur la liste prioritaire des maladies non transmissibles pour lesquelles il faut mettre en œuvre des programmes préventifs.

Au Maroc, beaucoup d'indicateurs, notamment démographiques et mode de vie, montrent que le phénomène de l'ostéoporose est bien présent [145].

Il faut à cet effet distinguer l'ostéoporose sénile et l'ostéoporose oestrogènique, cette dernière augmente d'incidence avec l'âge : 1/3 des femmes de 60 à 70 ans et 2/3 des femmes de plus de 80 ans souffrent d'ostéoporose [146,147], d'une façon générale l'ostéoporose est caractérisée par une inversion du rapport ostéoblaste/ostéoclaste. Le volume osseux est diminué et la microarchitecture est altérée: on observe un amincissement des trabécules osseux de l'os spongieux et des corticales. La densité osseuse de l'os ostéoporotique est inférieure à 2,5 écarts types par rapport à la valeur moyenne de l'adulte jeune [21].

Cependant, la minéralisation de l'os restant n'est pas modifiée. Il y a donc un affaiblissement de la résistance aux contraintes mécaniques dont il faut tenir compte lors des interventions chirurgicales (avulsions, pose d'implant etc.). Elle est, soit primitive, soit secondaire à des traitements médicaux. Concernant les ostéoporoses primitives, elle peut être liée à la carence oestrogènique avec un hyperparathyroïdisme simultané, à des facteurs génétiques liés à un polymorphisme de certains gènes (collagène de type I, interleukine 6, récepteur à la vitamine D etc.), à des carences en calcium liées à une diminution de l'apport et de l'absorption calcique, voire une fuite calcique liée à une altération de la fonction rénale, une carence protidique.

L'ostéoporose peut également être secondaire à des traitements médicaux tels les corticoïdes au long cours, même à des doses faibles (0,1 mg/kg/j de prednisolone), ou les analogues de la luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) [21,148].

- **Incontinence urinaire :**

L'incontinence urinaire est vécue par toutes les femmes et les hommes qui en souffrent comme un véritable handicap. Sentiment de honte, de dégradation de l'image de soi, isolement en sont les principales conséquences. Ce symptôme, souvent considéré comme un témoin du vieillissement.

L'incontinence urinaire est définie comme étant « toute perte involontaire d'urine ». Cette définition est reconnue au niveau international par toutes les conférences de consensus qui se sont tenues sur ce sujet. Il existe quatre grands types d'incontinence urinaire, soit l'incontinence d'effort et celles par miction impérieuse, réflexe et fonctionnelle, celle qui touche le plus les personnes âgées est l'incontinence fonctionnelle [149,150].

- **Baisse de l'acuité visuelle :**

De nombreuses modifications anatomiques surviennent progressivement avec l'âge au niveau de l'œil. La précocité de leur apparition et leur importance sont fonction de l'hérédité et de l'environnement. Elles sont responsables d'une baisse de la fonction visuelle.

Tous les organes constituant l'œil sont touchés par le vieillissement ce qui engendre une multitude de pathologies aboutissant à la baisse de l'acuité visuelle [19].

- **Cataracte :**

Le cristallin est le seul organe transparent de l'organisme: il contribue à focaliser les images sur la rétine. 35% du cristallin est constitué de protéines et 63 % d'eau. Contrairement au renouvellement rapide des protéines corporelles, la synthèse des protéines du cristallin n'a lieu que pendant la différenciation des cellules en fibres cristalliniennes, de sorte qu'à l'âge adulte, le capital est présent depuis plusieurs décennies. Le processus de vieillissement qui commence tôt provient de l'oxydation des cristallines, les protéines de structure du cristallin. Les modifications oxydatives des cristallines entraînent leur agrégation, une augmentation de la diffusion de la lumière et l'opacification du cristallin, avec donc une perte de transparence et une baisse d'acuité visuelle. Le stress oxydant photo-induit par les radiations solaires et l'exposition aux ultraviolets est la principale cause de stress oxydant dans le cristallin.

L'absorption de lumière est accompagnée d'un transport d'énergie qui initie des réactions photochimiques qui, en présence d'oxygène, vont entraîner la production d'espèces réactives d'oxygène (ERO) tel l'oxygène singulet, forme très réactive d'oxygène moléculaire. Ce sont ces ERO qui entraînent l'oxydation des protéines [151].

- **Sarcopénie :**

La sarcopénie, définie comme une réduction de la masse musculaire squelettique, est un phénomène inéluctablement lié au vieillissement, mais également à une alimentation protéique déficiente ainsi qu'à une activité physique réduite [152].

Ce déficit, à la fois nutritionnel et physique, provoque une faiblesse musculaire, une instabilité motrice, une dépendance vis-à-vis d'autrui, le tout accompagné d'un surcoût des soins de santé. Une étude canadienne démontre qu'en 2006, au moins 25% de la population « senior » présente des difficultés à accomplir des activités aussi anodines que grimper une petite volée d'escaliers [153]. L'impact sur le coût de la sécurité sociale avoisine les 2,5 à 3,0% des dépenses générales des soins de santé [154].

La sarcopénie a des conséquences sur l'ensemble des fonctions musculaires. On estime à 5 % la perte de masse musculaire enregistrée sur une période de dix ans, à partir de 40 ans, avec une perte majorée après 65 ans. L'amyotrophie est moindre chez la femme, même si les conséquences fonctionnelles semblent être aussi importantes, puisqu'à âge égal la masse musculaire est toujours plus faible que chez l'homme. La première traduction de la perte de masse musculaire est une altération des propriétés fonctionnelles du muscle ; la force musculaire est diminuée, et ce, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, aussi bien pour les muscles des membres supérieurs que pour ceux des membres inférieurs, et pour tous les modes de contraction du muscle (contractions isométriques ou anisométriques),

le vieillissement est associé aussi à une augmentation de la fatigabilité musculaire [155].

- **Presbyacousie :**

La presbyacousie, altération de l'audition liée au vieillissement, est la cause la plus fréquente de surdité de perception chez l'adulte. Elle est définie comme une surdité bilatérale progressive atteignant les hautes fréquences (sons aigus) et se manifestant par une altération de la discrimination du langage et un phénomène de recrutement des sons (intolérance aux environnements bruyants).

Les facteurs favorisants de cette atteinte sont d'ordres génétiques et environnementaux, liés en particulier à l'exposition au bruit. Il existe une variabilité interindividuelle quant à l'âge d'installation de la presbyacousie et son évolutivité. Le diagnostic est établi devant la constatation d'une surdité de perception bilatérale et symétrique prédominant sur les fréquences aiguës. L'altération de l'intelligibilité en audiométrie vocale est un élément pronostique.

L'appareillage unilatéral de la meilleure oreille est la règle, in fine plus la presbyacousie est appareillée tôt, meilleures sont les chances de succès [156,19].

- **Dépression :**

La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent chez la personne âgée. Sa prévalence diffère selon la population considérée et selon que l'on compte seulement les cas d'épisodes dépressifs caractérisés (majeurs) ou également les cas avec symptômes dépressifs isolés. En médecine générale, 15 à 30 % des sujets âgés ont des symptômes dépressifs. Le taux de dépression caractérisée est de 10 à 13 % selon les auteurs dans la population âgée générale et de 40 % en institution. Cependant, la dépression chez la personne âgée est souvent méconnue ou tardivement reconnue et insuffisamment traitée malgré quelle accompagne presque tous les maladies des sujets âgés. Enfin, la dépression de l'âgé est associée à une

perte d'autonomie, un déclin fonctionnel, une baisse de la qualité de vie, un accroissement de la mortalité lié aux comorbidités et aux suicides, un fardeau pour les aidants et une charge importante pour les services de santé.

Différents facteurs de risque de dépression ont été identifiés. Les facteurs psycho-sociaux tels que la solitude, les changements de contexte de vie (mise en retraite, déménagement, entrée en institution), le deuil, en particulier le veuvage, jouent un rôle important. L'apparition de symptômes dépressifs peut être induite par la prise de médicaments (neuroleptiques, corticoïdes, antihypertenseurs, antituberculeux, L-Dopa, antihistaminiques, antimitotiques, antiépileptiques) ou par des toxiques comme l'alcool. La dépression est fréquente au cours de la maladie cérébrovasculaire qu'il s'agisse de dépressions vasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux, de démences vasculaires. La dépression peut être secondaire à différentes affections par exemple une maladie de Parkinson, une maladie d'Alzheimer ou une démence à corps de Lewy, ou encore une affection endocrinienne (hypothyroïdie), cancéreuse, des apnées du sommeil. Inversement, la dépression peut constituer un facteur de vulnérabilité à différentes affections somatiques. La dépression peut être secondaire à des affections psychiatriques: troubles de la personnalité, anxieux, psychotiques. Elle peut également entrer dans le cadre d'une maladie dépressive unipolaire ou bipolaire [157,1].

- **Autonomie :**

L'autonomie est définie par la capacité à se gouverner soi-même. Elle présuppose la capacité de jugement, c'est-à-dire la capacité de prévoir et de choisir, et la liberté de pouvoir agir, accepter ou refuser en fonction de son jugement. Cette liberté doit s'exercer dans le respect des lois et des usages communs. L'autonomie d'une personne relève ainsi à la fois de la capacité et de la liberté. Lorsque les capacités intellectuelles d'une personne âgée sont altérées, les soins qui lui sont

prodigués doivent lui être expliqués. La volonté de la personne ou ses choix doivent primer sur ceux de ses proches. Certaines situations sont complexes: les désirs ou projets d'une personne âgée ne sont pas toujours en adéquation avec les possibilités d'y répondre. Dans tous les cas, le respect de l'autonomie impose une négociation centrée sur les souhaits de la personne âgée.

L'autonomie est parfois définie comme l'absence de dépendance. Cette vision semble réductrice et déracinée de ses sources philosophiques et morales qui en font une valeur fondatrice de la démarche gérontologique [5,19].

VIII. Les thérapeutiques anti-âge, apport de la gériatrie :

Le vieillissement est un phénomène physiologique entrainant une diminution des réserves fonctionnelles de l'organisme. La gériatrie s'oriente vers une médecine préventive dont le but est de tendre vers un vieillissement réussi, défini comme présentant une absence de pathologie.

La médecine de l'âge privilégie donc, d'une part la prévention des altérations physiologiques liées au processus du vieillissement en lui-même et la prévention des pathologies invalidantes dont la prévalence augment avec l'âge, et d'autre part elle s'attache à prévenir et lutter contre une éventuelle perte d'autonomie, plusieurs travaux de recherche ont montré qu'il était possible d'influencer le vieillissement ou la longévité par des facteurs expérimentaux, si bien que des stratégies capables de ralentir le vieillissement sont envisageables.

1) Activité physique :

L'activité physique a des effets qui s'opposent à ceux du vieillissement. Le maintien ou la restauration d'une activité physique paraissent essentiels. Les modifications corporelles, vraisemblablement davantage liées à l'âge, sont évitables,

grâce au maintien d'une activité physique régulière même débuté chez les sujets très âgés [3], on décrit ici les principaux effets observés de l'activité physique :

- **Effets sur l'appareil respiratoire :**

La consommation maximale d'O_2 diminue avec l'âge, un peu moins vite chez la femme que chez l'homme entre 55 et 85 ans dans l'étude de Cunningham [157]. Cette diminution est habituellement attribuée au cœur dont la fréquence maximale et le volume d'éjection diminuent avec l'âge. L'entraînement peut la faire augmenter. Par contre, le seuil ventilatoire, puissance d'exercice pour laquelle la ventilation augmente plus rapidement au cours d'un exercice à puissance croissante, diminue peu avec l'âge. L'entraînement en endurance améliore, comme chez le jeune, la fonction ventilatoire.

- **Effets sur l'os :**

Pour la prévention osseuse, les auteurs recommande des sports non portés (où le corps est en contact avec le sol) comme la course à pied, les sports en salle avec du saut, (par exemple le saut à la corde) qui permettent d'augmenter la densité osseuse [158], Les sujets très actifs ont une densité minérale osseuse (*DMO*) plus élevée par rapport aux sédentaires, les différences peuvent atteindre 6 à 7 %. En plus l'exercice physique réduit le risque de chute par personnes qui ont déjà chuté une fois de 12 % et le nombre mensuel de chutes de 19 % [159].

- **Effets sur les muscles :**

Très nombreuses ont été les études expérimentales qui se sont attachées à évaluer les effets d'exercices ou de programmes d'entraînement sur la masse musculaire et les performances du muscle. Les bénéfices de l'entraînement en force sur le développement de la masse musculaire et de la force chez des sujets âgés, y compris chez des sujets très âgés ont été montré depuis la fin des années 1990 [160]. L'activité musculaire permet à la fois d'entretenir l'efficacité gestuelle (par un maintien des processus de stratégie motrice), de finaliser la synchronisation des

motoneurones au cours de la contraction maximale, d'augmenter la taille des fibres et par conséquent, d'augmenter la masse musculaire. Il a été montré par exemple qu'un entraînement en force de 12 semaines chez l'homme (programme adapté à des sujets âgés) permettait d'augmenter la masse musculaire, le calibre des fibres lentes, la force développée au niveau du muscle, ainsi qu'au niveau de chaque fibre musculaire [3]. Les résultats d'un tel entraînement de12 semaines permettent d'annuler les effets négatifs de 12 ans de vieillissement [161].

Les effets propres de l'exercice, rapidement observés après la mise en œuvre d'un entraînement, sont tout d'abord à mettre sur le compte d'adaptation de l'innervation, du recrutement des différents groupes musculaires, du patron de recrutement des muscles agonistes–antagonistes au cours de mouvements complexes. Quoi qu'il en soit les conséquences fonctionnelles d'un entraînement en force adapté sont intéressantes et importantes sur la locomotion, la vitesse de marche, la mobilité générale et l'autonomie [3,162, 163,164].

Une activité physique régulière limite l'augmentation de la masse grasse et les problèmes métaboliques associés comme l'intolérance au glucose par insulinorésistance. La fonction cardio-vasculaire est aussi mieux préservée chez les sujets âgés qui ont une activité physique. Aussi la pratique du sport valorise le plan de la personnalité et améliore les fonctions cognitives et favorise l'autonomie.

Une activité physique n'est pas obligatoirement synonyme de sport. Le simple fait de marcher 30 minutes par jour, à un rythme rapide (4 à 5 km/h),a des effets bénéfiques pour la santé [165].

2) Restriction diététique :

La restriction calorique consiste à restreindre les apports caloriques alimentaires au minimum nécessaire, tout en prévenant les carences par des compléments alimentaires adaptés. C'est la seul méthode connue à ce jour qui augmente l'espérance de vie maximale, tout en améliorant l'état de santé général. Cette

affirmation s'applique à tous les animaux de laboratoires qui ont pu être étudiés à ce jour ; c'est-à-dire aux espèces de durée de vie modeste. Ces résultats ont été obtenus dans des conditions d'élevage optimales. Dans la vie en condition naturelle, on peut s'interroger sur la survie d'un animal qui du fait d'une telle restriction calorique se trouve plus petit que ses congénères.

D'un point de vue moléculaire, toutes les études sont concordantes et retrouvent une diminution de la production mitochondriale d'ERO [60 ,166]. L'analyse des effets de la restriction calorique sur l'expression des gènes dans le muscle squelettique a conduit les auteurs à proposer que l'effet anti vieillissement de la restriction calorique s'effectuait en stimulant le renouvellement des protéines et en diminuant les dommages aux protéines [48], une études très récente montre comment un régime hypocalorique peut influencer l'espérance de vie en faite la restriction calorique active l'expression d'une famille de gènes la sirtuines, celle-ci forment une classe d'enzymes, des désacétylases qui ralentiraient le vieillissement en agissant sur de nombreux mécanismes cellulaire, tels que la réparation de l'ADN, la résistance au stress oxydatif ou la mort cellulaire. D'une manière générale l'activation des sirtuines augmenterait la sensibilité à l'insuline, la lipolyse, diminuerait l'inflammation et jouerait un rôle préventif dans les maladies neurodégénératives et la carcinogenèse [167, 168].

A l'heure actuelle, il est difficile d'imaginer des humains se soumettant toute leur vie à un régime hypocalorique draconien afin d'augmenter leur espérance de vie, en revanche la compréhension des mécanismes mis en jeu, a permis d'isoler des composés naturel et synthétiques reproduisant les effets bénéfiques de la restriction calorique ce qui va permettre (peut être) la conception la fontaine de jouvence du XXI^{e} siècle [168].

3) Supplémentation en vitamines et en antioxydants :

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques montrent la relation existante entre les déficits du statut en micronutriments et la fréquence des pathologies dégénératives associées au processus de vieillissement. Un grand nombre de pathologies, parmi lesquelles le cancer, les maladies cardiovasculaires, les démences, les cataractes, ainsi que le déclin de la fonction immunitaire, serait favorisé par la production de radicaux libres lorsque cette production dépasse les capacités de défense antioxydants.

Les déficits en minéraux (calcium, phosphore, magnésium) sont habituellement bien appréhendés en clinique, par contre, les données concernant les oligoéléments (fer, sélénium, zinc, chrome) sont beaucoup plus floues et l'évaluation des besoins est encore difficile.

Chez le sujet âgé sain, autonome, vivant à domicile, la prévalence des déficits d'apport et de statut en micronutriments peut être comparée à celle rencontrée chez des sujets plus jeunes. Cependant, cet équilibre reste fragile, et les déficits s'installent rapidement, dès lors qu'un changement apparaît (survenu de pathologies, médications, modifications du cadre de vie). Parmi les micronutriments, la prévalence des déficits statutaires est la plus grande pour le sélénium, la vitamine C et la vitamine D, ainsi que certaines vitamines B [169].

Les modifications physiologiques du tractus gastro-intestinal et l'impact des pathologies chroniques, ainsi que leur traitement, peuvent perturber l'absorption et la biodisponibilité des micronutriments qui doivent donc être apportés en quantité suffisante. Un apport alimentaire quotidien inférieur à 1500-1600 Kcal/j ne permet pas d'atteindre un statut optimal en vitamines et minéraux. Statut qu'il faut pourtant préserver quand on sait qu'un statut optimal en oligoéléments et vitamines participe à :

- combattre le stress oxydant : avec le Se, dont les apports nutritionnel conseillé (ANC) ont été relevés à 80 µg/j, ainsi que la vitamine C de 100 à 120 mg/j et ceux en vitamine E de 20 à 50 mg/j [170];
- maintenir l'immunité (Zn, Se, Cu, vitamines E et C) [171] ;
- lutter contre l'insulino-résistance qui s'installe avec l'âge et participer au maintien de la masse maigre pour le chrome, chez des sujets dont le statut est très souvent déficitaire et peut être accru par la conservation du goût sucré [169].
- ralentir le déclin des fonctions cognitives (Se, βcaroténoïdes, vitamine E, folates dont les ANC ont été relevés à 400 µg/j) [171];
- effets bénéfique dans la polyarthrite rhumatoïde [53] ;
- prévenir la perte de densité osseuse (Cu, Zn, Ca et vitamine D et K, dont les apports ont été accrus de 10 à 15 µj (soit 400 à 600 UI/j) [172]. Cependant, l'absorption intestinale réduite et la synthèse cutanée moins efficace avec l'âge font que les déficits en vitamine D sont très importants. Chez les femmes âgées autonomes, le niveau efficace de prévention de la fracture du col du fémur serait de 800 UI/j [169], peu atteignable par l'alimentation, malgré la fortification en vitamine D de certains produits, laitiers en particulier, qui associent l'apport protéines, calcium et vitamine D. Le recours à des apports complémentaires thérapeutiques se justifie souvent, en vitamine D3 en particulier. D'autant que la vitamine D a des fonctions qui dépassent très largement la prévention osseuse puisqu'elle agit sur le muscle et même sur la fonction cérébrale.

Cependant, les antioxydants peuvent devenir pro-oxydants quand ils sont employés à dose élevée inadaptée. Ils sont alors susceptibles d'entrainer des effets contraires à ceux attendus.

Il est certes évident qu'une alimentation saine et équilibrée, riche en fruits et légumes, et cuite efficacement est essentielle pour l'efficacité cellulaire de notre système antioxydant et bénéfique aussi bien pour les jeunes que les personnes âgés

ce qui incite que les professionnels de santé à éduquer la population, et surtout les sujets fragiles et parmi eux les sujets âgés, sur les bonnes manières pour manger sain.

Principaux nutriments antioxydants	Sources alimentaires
Vitamine C	Agrume, melon, brocoli, fraise, kiwi, chou, poivron
Vitamine E	Huile de tournesol, de soja, de maïs, beurre, œufs, noix
B-carotène	Légumes et fruits orangés, et vert foncés
Sélénium	Poisson, œufs viandes, légumes verts, huîtres, produits laitiers
Flavonoïdes	Fruits, légumes, thé vert
Acides phénoliques	Céréales complètes, baies, cerises
Tanins	Lentilles, thé, raisins, vin
Métabolisme de la cystéine, glutathion	Caséine, Lactalbumine (petit-lait), produits laitiers Brocoli, chou Œufs, poissons, viandes

Tableau 4 : Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées [53].

4) Inhibition de la glycation :

L'inhibition de la glycation des protéines est une voie de recherche intéressante pour s'opposer aux complications du diabète et aussi du vieillissement. Le traitement de rats non diabétiques par l'aminoguanidine permet de retarder l'augmentation de la rigidité artérielle et de ralentir l'hypertrophie cardiaque qui se produisent au cours du vieillissement [76, 80].

5) Mélatonine :

La mélatonine est une hormone épiphysaire sécrétée selon un rythme circadien (le pic de sécrétion de mélatonine se situe entre deux heures et quatre heures du matin). La mélatonine est le plus puissant des antioxydants connus. Outre cette propriété, elle agirait sur la longévité en stimulant le système immunitaire, en assurant une protection cardio-vasculaire, en stabilisant les rythmes biologiques et en stimulant la sécrétion d'hormones de croissance hypophysaire (GH). Certains centres de recherche biomédicale pratiquent le dosage plasmatique de mélatonine.

La mélatonine est actuellement synthétisée et disponible aux Etats-Unis (comprimés, sprays sublinguaux) où elle est prescrite dans les indications suivantes : troubles du sommeil (insomnie et décalage horaire : « *jet lag* ») [173].

6) Hormones :

Le traitement substitutif de la ménopause (THS) par son action sur l'os, la peau, le cerveau et les organes urogénitaux, s'oppose à certains effets du vieillissement chez la femme. Les concentrations plasmatiques d'hormone de croissance (GH) diminuent chez certains sujets âgés, et l'administration de GH à des hommes âgés ayant des concentrations basses a permis d'augmenter leur masse maigre et de réduire certains effets du vieillissement sur la peau [174].

7) Substitution hormonale par la DHEA :

La déhydroépiandrostérone (DHEA) ou prastérone, secrétée par le cortex de la glande surrénale, est une hormone stéroïde précurseur des hormones sexuelles androgéniques et oestrogéniques. A l'état actuel des connaissances on ne connaît pas actuellement d'autres rôles physiologiques à la DHEA que d'être une étape de synthèse des stéroïdes sexuels.

Elle atteint son point culminant entre 20 et 30 ans avant de décroître avec l'âge, plus que 20% à l'âge de 60 ans. D'où l'idée séduisante de compenser cette baisse

physiologique inexorable et de lutter ainsi contre le vieillissement en proposant de la DHEA synthétique.

Différentes études ont permis de démontrer des effets bénéfiques sur la mémoire, la densité osseuse, la masse musculaire, la dépression, la peau... chez l'animal.

En ce qui concerne la substitution hormonale par la DHEA, les essais thérapeutiques n'apportent pas d'arguments en faveur d'une action positive.
L'apport de DHEA oral n'a pas montré d'effet bénéfique sur les fonctions cognitives et sur la sensation générale de bien-être ni d'effet protecteur cardiovasculaire ou immunostimulant [175].

IX. Approche socioculturelle du vieillissement :

On ne peut pas parler de l'évolution démographique sans évoquer ses conséquences sur la société, de même qu'on ne peut pas considérer l'apparition et l'aggravation des déficits moteurs ou sensoriels (la malvoyance ou la surdité) sans envisager leur retentissement sur le psychisme et le comportement de la personne vieillissante, ainsi que les réactions de la société, c'est-à-dire des autres, devant ces infirmités.

Comme le souligne l'OMS, santé physique, santé mentale et santé sociale sont étroitement intriquées et les réactions de la société devant les « vieux » (le regard des autres) est un facteur crucial du bien-être ou, parfois hélas, du sentiment de rejet qu'éprouvent les personnes âgées.

Il faut rappeler que la société n'est pas une spectatrice, mais une partie prenante car son attitude, les mesures qu'elle prend ou ne prend pas ont un impact direct sur la vie des personnes âgées. Aux deux extrémités de l'existence, l'individu ne peut pas vivre en l'absence des autres, de la société, mais avec une différence considérable : chez l'enfant, la dépendance qui est totale à la naissance diminue ensuite graduellement, l'enfant symbolise le futur, l'espoir. Inversement, l'âge

apporte avec lui une dépendance initialement minime, mais qui croît inexorablement. Personne ne discute l'obligation pour l'État et la société civile d'aider les parents à protéger les enfants et à leur donner la chaleur affective dont ils ont besoin. Pour les gens âgés, l'État fait un effort financier considérable (pension et retraite), mais la société civile et surtout dans les pays développée est entrain de devenir de plus en plus réticente ; plus les autres s'éloignent, plus la personne âgée prend conscience de la nécessité de leur présence pour son équilibre psychique et physique, mais aussi plus elle craint de leur imposer des relations qui leurs sont devenues importunes, et plus elle se sent rejeté hors de cette société comme un poisson laissé sur le sable par la marée descendante.

Que peuvent faire concrètement l'individu et la société, non pour faire disparaître ces problèmes (c'est impossible), mais pour les atténuer ?Pour essayer de remédier à ces problèmes on propose de prévenir la maltraitance aussi bien physiques que psychologiques, favoriser les liens familiaux, amicaux et sociaux et le soutien affectif, promouvoir la solidarité entre les générations , il faut évaluer et déterminer les besoin de la personne âgée et mettre en œuvre les aides nécessaires, la prise en charge gériatrique doit reposer sur l'intervention coordonnée de toute une équipe associant médecins, infirmiers, aides-soignants, masseurs-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, assistants sociaux, diététiciens, psychologues.... in fine, le regard social porté sur les personnes âgés varie selon les sociétés et les époques, il faut conserver et consolider notre patrimoine sociétal qui considère que l'âge est respecté, car il permet de dominer les passions et les instincts , l'âge est surtout source de sagesse [176, 177].

X. Vers un vieillissement réussi :

Dans les conditions de base favorables, les différents organes assurent à l'organisme une fonction satisfaisante à un âge avancé. La survenue de facteurs déstabilisants (maladie, choc psychologique, agression, modification de l'environnement) peut

induire une situation de rupture lorsque les capacités d'adaptation/régulation du sujet âgé sont dépassées. Plus l'avance en âge est importante, plus l'équilibre de base est fragile, et une agression de plus en plus minime peut suffire à bouleverser cet équilibre.

Pour vieillir «en forme», il est donc important de préserver et renforcer cet équilibre d'une part et ne pas abandonner les activités qui mettent en jeu les capacités d'adaptation de l'organisme ...

• en entretenant, voire améliorant le capital de base intellectuel, physique et relationnel, ...

• en prévenant les maladies qui peuvent l'être (grippe, maladies cardiovasculaires en prenant en charge précocement les maladies ou les troubles qui sont susceptibles d'entraîner des désordres en cascades de autres fonctions de l'organisme (troubles de la marche, état dépressif, altération de l'état nutritionnel, ...)[173].

Chaque décennie a vu l'amélioration très sensible de l'équilibre de base des septuagénaires, des octogénaires, puis des nonagénaires. Actuellement les centenaires ne sont plus des cas d'exception. Qui aurait imaginé aux débuts de la conquête spatiale qu'en 1998 un homme de 77 ans effectuerait un séjour dans l'espace ?

XI. Conclusion

Les Hommes vieillissent et ce vieillissement est inéluctable, ce processus débute dés les premiers jours de l'existence d'un être vivant et continue toute au long de sa vie, il est le résultat d'interactions dynamiques entre des facteurs biologiques, psychologiques et d'environnement.

Le progrès de la médecine a permis d'étudier ce phénomène et d'en proposer des solutions, pour atteindre le concept de vieillissement réussi, ces solutions vont de l'amélioration de l'hygiène de vie, pratique du sport, régime alimentaire …à une supplémentation en hormone qui ouvre une ère nouvelle à l'humanité , et parmi ces hormones la DHEA , qui a profité d'une très forte médiatisation dès l'annonce des premiers résultats.

Nous allons essayer dans le chapitre suivant de nous pencher sur l'intérêt d'une telle supplémentation sur la santé des sujets âgés.

2ème Chapitre :

La DéHydroEpiAndrostérone

I. Introduction :

Certaines théories – d'origine bien ancienne, mais qui ont connu un regain récent de vitalité – voient dans le vieillissement le résultat d'une carence en une substance circulante qu'il suffirait d'apporter par voie exogène. Le « sérum de jouvence» (qu'il soit une hormone ou toute autre molécule) reste malheureusement à découvrir…

Il existe bien sûr des preuves de la diminution avec l'âge des taux circulants de nombreuses hormones ou métabolites hormonaux (hormone de croissance, déhydroépiandrostérone, hormones sexuelles, *insulin-like growth factor*…). Il ne s'ensuit pas que cette diminution soit la cause plutôt qu'une simple conséquence, parmi d'autres, du vieillissement.

L'Homme est unique dans le règne animal surtout par la panoplie d'hormone qu'il sécrète et parmi ces hormones ceux sécrétés par la glande surrénale, qui élabore surtout les précurseurs des hormones stéroïdiens tels la DHEA.

Ces précurseurs sont convertis en androgènes et œstrogènes actifs dans les tissus périphériques, le taux de formation de chaque stéroïde sexuel dans un tissu donné dépend du niveau d'expression des enzymes synthétisant les androgènes et œstrogènes actifs dans ce tissu, sachant que la majorité de ces enzymes sont exprimées dans les tissus périphériques, l'expression ainsi que la régulation des activités de ces enzymes ont donc une influence majeure sur la nature des stéroïdes synthétisés dans les tissus périphériques ainsi que sur le développement des cancers hormono-dépendants dans ces tissus.

II. Les hormones stéroïdiennes :

Les hormones stéroïdiennes sont des stéroïdes se comportant comme des hormones. On peut les regrouper en cinq catégories selon leurs récepteurs : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, les androgènes, les œstrogènes et les progestatifs ; ceux sécrétés par la surrénale sont les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes.

1. Mode d'action des hormones stéroïdiennes :

Les hormones stéroïdes peuvent avoir 2 effets au niveau cellulaire : un effet génomique et un effet non génomique.

- ✓ Les effets génomiques sont caractérisés par un certain délai d'action et une sensibilité aux inhibiteurs de la traduction et de la transcription. En fait, les hormones stéroïdiennes ont un caractère hydrophobe et traversent la membrane plasmique par simple diffusion. A l'intérieur de la cellule cible, les hormones stéroïdiennes se fixent sur leur récepteurs spécifiques à répartition nucléocytoplasmique, on les trouve à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme mais avec un ratio qui diffère selon le type de récepteur. En l'absence d'hormone, les récepteurs de la progestérone ou de l'œstradiol sont essentiellement localisés dans le noyau, tandis que les récepteurs des androgènes semblent localisés plus dans le cytoplasme que dans le noyau, les récepteurs des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes sont plus localisés dans le cytoplasme.

  Le transport des complexes hormones-récepteurs du cytoplasme vers le noyau résulte de la prise en charge du récepteur par des protéines chaperons appelées *importines* qui vont permettre le passage du récepteur à travers les pores nucléaires. Certaines de ces protéines pourraient également jouer un rôle dans l'acheminement des récepteurs dans le noyau lorsqu'elles sont elles mêmes porteuses de séquences NLS. Par ailleurs, certaines de ces protéines chaperons

interviendraient également pour permettre la fixation du stéroïde sur son récepteur.

Les récepteurs nucléaires stéroïdiens se fixent en définitive sur l'ADN en tant qu'homodimères. L'intéraction récepteur/ADN va induire, soit directement soit par l'intermédiaire de facteurs intermédiaires de transcription (*transcriptional intermediary factors* = TIFs), une augmentation ou une inhibition de l'initiation de la transcription des gènes hormonallement régulés.

Après avoir agi, les récepteurs vont se détacher de la chromatine et seront exportés du noyau vers le cytoplasme après avoir été pris en charge par des protéines appelées exportines [178,179].

✓ Action non génomique des stéroïdes : L'effet non génomique est induit :

- soit par la fixation du stéroïde sur des récepteurs (récepteurs intracellulaires classiques des stéroïdes qui sont exposés à la surface membranaire ou d'autres récepteurs spécifiques ou non)
- soit par la modulation par le stéroïde du fonctionnement d'autres récepteurs (cas de la progestérone et du récepteur utérin de l'ocytocine par exemple) ;
- Soit par la fixation du stéroïde sur le récepteur de la (*Sex Hormone Binding Globuline*) SHBG : les hormones stéroïdes circulent dans le plasma sous forme libre ou liée à des protéines de transport comme la SHBG, la transcortine ou l'albumine. Pour entrer dans les cellules, les stéroïdes sont libérés des protéines de transport pour ensuite traverser la membrane cellulaire et se fixer sur leurs récepteurs intracellulaires. Les protéines de transport n'ont dans ce cas qu'un rôle passif visant à permettre d'assurer un taux constant d'hormones libres et de prolonger la ½ vie des stéroïdes qu'elles fixent. Ces protéines de transport ont cependant un autre rôle potentiel lié à l'existence à la surface de certaines cellules de récepteurs membranaires de ces protéines. Elles peuvent ainsi

servir d'intermédiaires dans un système de transduction de signal stéroïde dépendant. Ceci a été démontré pour la SHBG qui possède un récepteur membranaire dans de nombreux tissus comme la prostate, le testicule, le foie et le sein [180].

Parfois, aucun récepteur n'est impliqué et l'effet du stéroïde est lié à l'intercalation du stéroïde dans la double couche phospholipidique membranaire, ce qui entraine des modifications de ses propriétés comme sa fluidité de même que le microenvironnement des autres récepteurs membranaires [180,181].

Les études des effets non génomiques sont récentes et leur mode d'action sont loin d'être parfaitement connus.

2. *Les différents types d'hormones stéroïdiennes :*

- **Les minéralocorticoïdes :**

Ils sont synthétisés par la zone glomérulée de la surrénale. L'aldostérone, principale hormone de ce groupe, est sécrétée à un taux journalier variable, selon l'équilibre du sel. Il existe un rythme diurne de l'aldostérone plasmatique qui suit peu près le même schéma que celui du cortisol. Il semble être en relation avec la posture dans le sens où la position couchée l'inhibe [182].

L'aldostérone participe au contrôle de la réabsorption rénale de sodium jouant ainsi un rôle majeur dans la régulation de la volémie et de la pression artérielle. Il exerce ses effets dans le néphron distal après liaison au récepteur minéralocorticoïde, un récepteur nucléaire qui agit comme un facteur de transcription dépendant des ligands [183].

Le système rénine-angiotensine ainsi que le potassium sont les régulateurs de la sécrétion de l'aldostérone. La vitesse de sécrétion de la rénine est le facteur limitant l'activité du système rénine-angiotensine, la sécrétion de la rénine est contrôlée par la pression intra-artériolaire rénale, la concentration du Na^+ du fluide tubulaire et la stimulation des fibres nerveuses sympathique du rein.

L'hypokaliémie augmente la sécrétion de la rénine, l'ACTH peut augmenter de façon aigue la sécrétion de l'aldostérone en se liant à des récepteurs mélanocortine-2 présents au niveau des cellules de la glomérulée ; cet effet ne dure pas plus de vingt-quatre heures même si la sécrétion de l'ACTH reste soutenue au-delà de cette période.

La sécrétion de l'aldostérone est modulée par des inhibiteurs physiologiques comme la dopamine. Les peptides natriurétiques atriaux agissent au travers d'interférences avec l'influx de calcium dans la cellule glomérulée, étape nécessaire pour permettre la sécrétion d'aldostérone [184].

- **Les glucocorticoïdes :**

Les glucocorticoïdes représentent un important groupe d'hormones indispensable à la vie, synthétisées par la zone réticulée de la surrénale. Ils comprennent le cortisol (hydrocortisone), la corticostérone et la cortisone.
Ils interviennent dans de nombreux processus métaboliques et dans la réponse au stress. On peut résumer leurs actions de la façon suivante :

- Contrôle et modification du métabolisme des hydrates de carbone par stimulation de la néoglucogenèse hépatique. C'est une production de glucose ne provenant pas des hydrates de carbone, mais des acides aminés ou du glycérol. Ils augmentent la quantité de glucose stockée dans le foie sous forme glycogène. Le cortisol inhibe la capture et l'utilisation du glucose par le muscle strié volontaire. L'ensemble de ces processus augmente le taux sanguin de glucose qui peut être utilisé par le cerveau.
- augmentation de la dégradation des protéines en acides aminés pour produire de l'énergie et diminution de la synthèse des protéines.
- augmentation de la libération des acides gras et de leur oxydation avec production d'énergie, assurant une épargne glucosée pour le cerveau.

- ❖ aide à la conversion de la noradrénaline en adrénaline dans la médullo-surrénale.
- ❖ des taux élevés de glucocorticoïdes favorisent la réabsorption du sodium et de l'eau au niveau du tubule rénale.
- ❖ associés à l'adrénaline, les glucocorticoïdes sont vasoconstricteurs, ce qui augmente la pression artérielle.
- ❖ suppression de la réponse inflammatoire et allergique, diminution de la réponse immunitaire.
- ❖ augmentation des sécrétions gastrique acides et enzymatiques.

La libération des glucocorticoïdes est soumise à un rétrocontrôle négatif ; la corticoliberine hypothalamique stimule l'antéhypophyse ; celle-ci sécrète de la corticotrophine (ACTH) qui, à son tour, entraine une libération des glucocorticoïdes comme le cortisol par la cortico-surrénale. L'élévation des taux de cortisol inhibe à la fois l'hypothalamus et l'hypophyse. La libération de glucocorticoïdes n'est pas constante ; il existe un rythme circadien avec un maximum tôt le matin et une diminution dans la soirée. Des facteurs de stress comme la douleur, le froid et l'hypoglycémie modifient le rythme circadien en déclenchant la sécrétion des glucocorticoïdes nécessaire pour supporter le stress. Les glucocorticoïdes sont principalement excrétés dans les urines après avoir été métabolisés au niveau du foie [185].

- **Les androgènes :**

Les androgènes (testostérone et 5 α-dihydrotestostérone) sont synthétisés dans les testicules par les cellules de Leydig sous le contrôle de l'axe hypothalamohypophysaire. En retour, ils exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de GnRH, et de LH. Ils jouent un rôle important dans la différenciation sexuelle masculine au cours du développement, les fonctions de reproduction à l'âge adulte, la croissance d'organes non reproducteurs (muscles et follicules pileux),

l'organisation du système nerveux central pendant la vie périnatale, et stimulent également l'anabolisme protéique et la croissance. Les effets des androgènes impliquent le récepteur nucléaire des androgènes, un facteur de transcription de la famille des récepteurs des hormones stéroïdes [186].

L'androgène le plus actif est la testostérone du testicule ; les androgènes surrénaliens possèdent moins de 20% de son activité. La sécrétion des androgènes surrénaliens n'est pas contrôlée par les gonadotrophines, mais par l'ACTH [187].
Les androgènes jouent également des rôles physiologiques importants chez la femme. Ils sont synthétisés, entre autres, par l'ovaire et les glandes surrénales et constituent les précurseurs des œstrogènes. En effet, les œstrogènes sont formés principalement par l'aromatisation du 4-dione par le cytochrome P450 aromatase.

L'altération et la diminution du nombre de cellules de Leydig qui produisent la testostérone et la baisse de la sensibilité à la régulation par les hormones hypophysaires telle la leuteinizing hormone (LH) peuvent affecter le niveau d'androgènes de même que les maladies chroniques telles que le diabète, l'obésité, ou l'alcool et le tabagisme peuvent exposer l'homme à l'andropause. Chez l'homme sain, 98% de la testostérone est lié au SHBG, les 2% restants de testostérone circulants reste disponible aux cellules [188].

- **Les œstrogènes :**

Les principaux œstrogènes chez l'Homme sont l'œstradiol et l'estrone, l'œstradiol étant l'œstrogène le plus actif car il possède une plus grande affinité pour le récepteur des œstrogènes. L'action génomique des œstrogènes s'effectue par le biais de récepteurs des œstrogènes, qui appartiennent à la famille des récepteurs d'hormones stéroïdiennes.

Les œstrogènes jouent un rôle important dans la reproduction. Chez la femme, ils sont responsables du maintien de la différenciation, du développement et de la fonction du tractus génital, ainsi que des caractères sexuels secondaires. Avec la

progestérone, ils participent au transport des ovules, à la prolifération, la différenciation et la décidualisation de l'endomètre ainsi qu'à l'implantation de l'embryon. Les œstrogènes peuvent également contribuer au développement de certaines tumeurs mammaires. Chez la femme, les œstrogènes sont principalement synthétisés par les ovaires et le placenta. On observe également une synthèse dans le cortex surrénalien, le tissu adipeux, le muscle squelettique, la peau et l'os. Chez l'homme adulte, les œstrogènes sont majoritairement produits par les glandes surrénales, les testicules et le tissu adipeux.

En plus de leur rôle dans la reproduction, les œstrogènes ont une influence sur de nombreux systèmes, autant chez l'homme que chez la femme. Ils jouent un rôle important dans la minéralisation de l'os et le maintien de la masse osseuse. Les œstrogènes réduisent la résorption de l'os en inhibant le recrutement et l'activité des ostéoclastes. La réduction de cette activité inhibitrice due à des niveaux réduits d'œstrogènes chez la femme ménopausée est une des principales causes de l'ostéoporose. Ils affectent également presque tous les aspects de la fonction vasculaire, notamment la prolifération et la fonction des cellules endothéliales et des cellules des muscles lisses, la production et l'action de l'oxyde nitrique, le métabolisme des lipides et certains aspects de la fonction des cellules du système immunitaire. Les œstrogènes exercent également plusieurs fonctions dans le système nerveux central, notamment un rôle neuroprotecteur.

- **Les progestatifs :**

La progestérone, progestatif naturel le plus important chez la femme, indispensable à la reproduction, est impliquée dans la régulation des événements associés à l'établissement et au maintien de la grossesse.

La progestérone n'est produite en grande quantité que chez la femme, au cours de la seconde moitié du cycle menstruel ou par le placenta pendant la grossesse. Au cours du cycle, elle est produite après l'ovulation. C'est elle qui est responsable de

la légère élévation de la température alors observée. Sa production est stimulée par la LH. Sa concentration plasmatique s'élève normalement pendant la seconde moitié et chute rapidement à la fin du cycle menstruel, sauf si la fécondation a eu lieu. Dans ce cas, le reste du follicule, transformé en « corps jaune », continue à produire de la progestérone jusqu'à environ la neuvième semaine de la gestation, après quoi le placenta assure cette fonction.

La progestérone exerce son action au niveau des tissus cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques dont la concentration par cellule est régulée positivement par les œstrogènes et négativement par la progestérone elle-même ; il existe deux isoformes (PRA/B), transcrites à partir de deux promoteurs différents d'un même gène. Le taux global du niveau d'expression des récepteurs de la progestérone est un élément connu de pronostic du cancer du sein mais le rôle des isoformes est mal connu. Elles sont transcrites à partir de deux promoteurs d'un gène commun (promoteur B de -711 a +31 et le promoteur A de +464 a +1105) et diffèrent dans leur structure du côté N-terminal d'une longueur de 164 acides aminés, la forme B étant la plus longue [189]. La progestérone alors n'exerce son effet physiologique complet que lorsque ses tissus cibles ont été préalablement soumis à l'œstradiol, tel que cela se produit au cours du cycle.

La progestérone stimule le développement sécrétoire de la muqueuse de l'endomètre au cours de la seconde phase du cycle. Dans la glande mammaire elle favorise le développement de lobules à partir de l'épithélium des canaux galactophores après que les œstrogènes aient déterminé leur allongement. Les progestatifs jouent également un rôle essentiel dans la régulation de l'involution du thymus durant la grossesse et dans le système cardio-vasculaire par la régulation de la prolifération des cellules endothéliales. Les récepteurs de la progestérone ont également été identifiés dans le système nerveux central et dans l'os où la progestérone est impliquée, respectivement, dans la fonction cognitive et le maintien de la masse osseuse.

III. La stéroïdogénèse :

a) Anatomie de la surrénale :

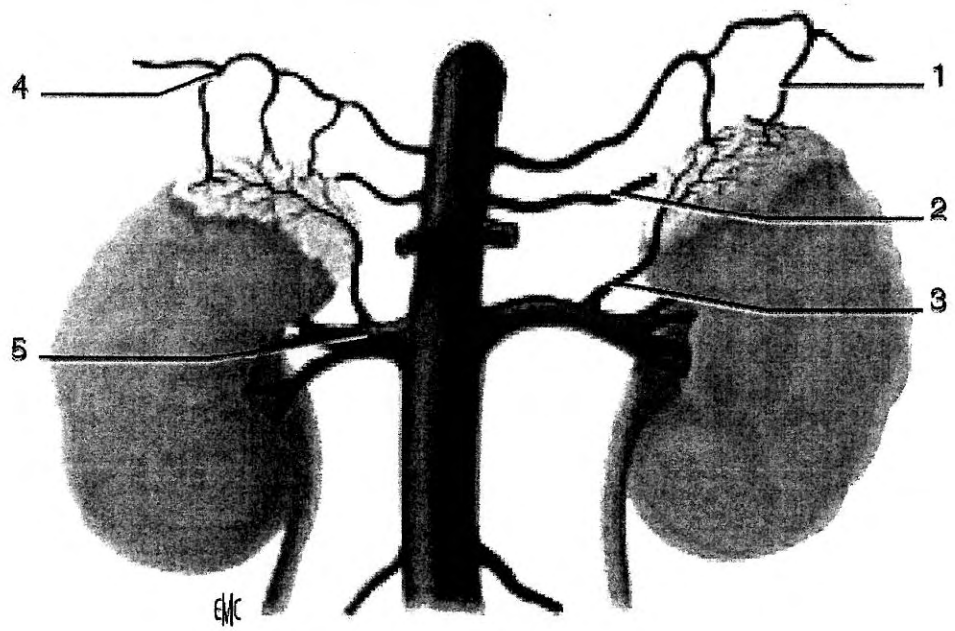


Fig.15 : Situation et vascularisation artérielle schématiques des surrénales, vue antérieure. 1. Pédicule supérieur ; 2. pédicule moyen ; 3. pédicule inférieur ; 4. artère phrénique inférieure ; 5. artère rénale [190].

La description anatomique des surrénales s'appuie sur l'exploration manuelle du corps humain mais aussi sur sa représentation imagée grâce aux données photographiques, radiographiques, tomodensitométriques et celles obtenues par imagerie par résonance magnétique.

Les surrénales sont au nombre de deux. L'une droite, l'autre gauche, elles sont situées à la partie supéromédiale du rein correspondant (Fig. 15), dans l'espace rétropéritonéal, de part et d'autre du rachis. À droite, la surrénale est très profonde et médiale par rapport à l'extrémité supérieure du rein droit. À gauche, la surrénale est plus antérieure et descend plus bas que celle de droite, le long du bord médial du rein gauche.

Elles sont aplaties d'avant en arrière et sont de formes variées, mais classiquement elles forment un croissant, ou une virgule, dont la base repose sur le pédicule rénal tandis que la pointe remonte jusqu'au pôle supérieur du rein. Elles présentent une face antérieure plane dans son ensemble avec un hile d'où sort la veine surrénalienne. La face postérieure est également plane ou convexe. Le bord médial est convexe et le bord latéral concave. L'extrémité inférieure est large et l'extrémité supérieure effilée. Leur volume est variable. En moyenne, elles mesurent 4 à 5 cm de longueur. Leur épaisseur est de 0,8 à 1 cm sur le bord latéral et de 0,3 à 0,4 cm sur le bord médial. Elles pèsent environ 6 g chacune. Chaque surrénale est enveloppée d'une fine capsule fibreuse. À la coupe, le parenchyme se compose de deux parties, l'une périphérique, la corticosurrénale, et l'autre centrale, la médullosurrénale. La corticosurrénale est de couleur jaunâtre et de consistance ferme (Fig.16). La médullosurrénale est rouge sombre, molle et friable. La surrénale est enveloppée par une capsule.

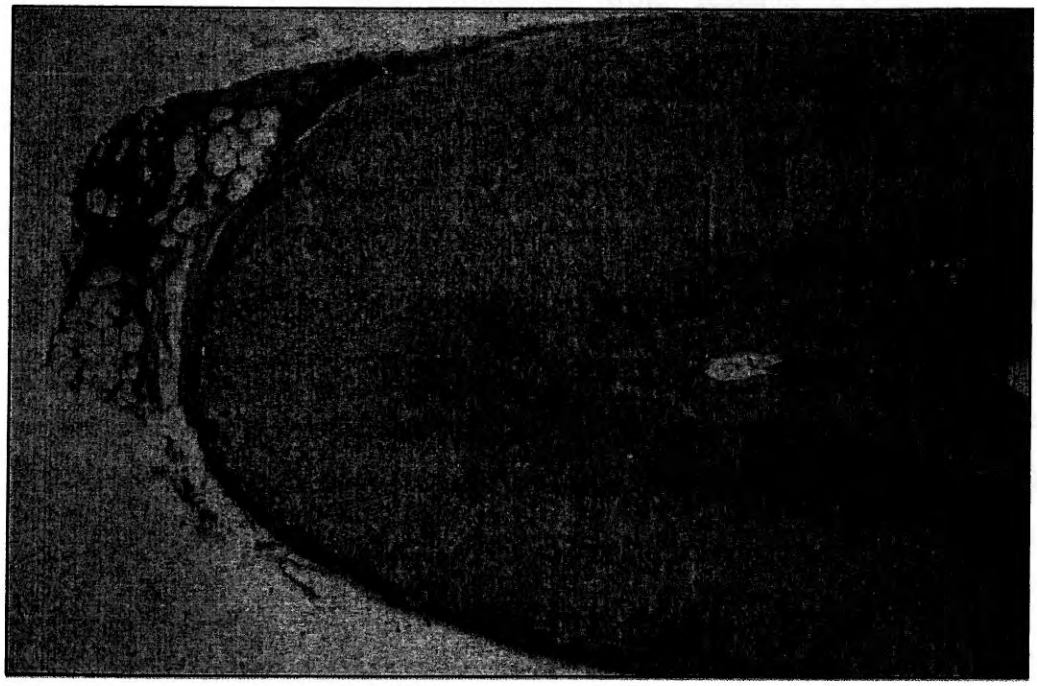


Fig. 16 : La surrénale comprend deux organes endocriniens distincts. En 1, la médullaire, plus violacée sur cette coloration hématoxyline-éosine-safran (H.E.S). Elle synthétise les catécholamines ; en 2, le cortex entoure complètement la médullaire. Au centre de la médullaire existent en 3 de gros vaisseaux sanguins autour desquels peut parfois se reformer une zone corticale [191].

La surrénale est irriguée par de nombreuses artères groupées en trois pédicules. Le pédicule supérieur, constant, est généralement formé de un à trois rameaux nés de l'artère phrénique supérieure, et descend vers l'extrémité supérieure de la glande. Le pédicule moyen, inconstant, naît de la face latérale de l'aorte et rejoint le bord médial de la surrénale. Le pédicule inférieur naît de l'artère rénale ou de ses branches et se dirige vers l'extrémité inférieure de la glande.

La circulation veineuse ne présente pas d'analogie avec le système artériel. Le drainage veineux de chaque glande est assuré par la veine centrale. Issue du hile surrénalien, elle se dirige à droite dans la veine cave inférieure et à gauche dans la veine rénale. Les veines accessoires ont un rôle mineur : le groupe supérieur rejoint les veines phréniques inférieures, le groupe inférieur gagne la veine cave inférieure à droite et la veine rénale à gauche.

La circulation lymphatique comporte trois réseaux d'origine corticale, médullaire et capsulaire, se résolvent en deux groupes de collecteurs principaux. Le groupe antérieur, sous-pédiculaire, est satellite de la veine surrénale et se dirige vers les nœuds lymphatiques lombaires latéroaortiques.

Le groupe postérieur, sus-pédiculaire, est satellite des trajets artériels et se dirige vers les nœuds lymphatiques lombaires préaortiques et latéroaortiques. Certains vaisseaux lymphatiques peuvent traverser le diaphragme.

Chaque surrénale est dotée d'une double innervation très riche, sympathique et parasympathique, fournie par trois pédicules. Le plexus surrénophrénique (suprarénal supérieur) suit le trajet de l'artère surrénale supérieure. Le plexus surrénorénal (suprarénal inférieur) suit le trajet de l'artère surrénale inférieure. Le plexus surrénosolaire (suprarénal moyen), le plus important, possède deux branches, postérieure et médiale [192].

b) Biosynthèse des hormones stéroïdiennes :

Les stéroïdes surrénaliens sont synthétisés à partir du cholestérol et 80 % environ de celui-ci proviennent des lipoprotéines circulantes. Cette synthèse se fait par la succession de réactions enzymatiques dont certaines se situent dans la mitochondrie (StAR, P450c11, P450aldo) et d'autres dans le réticulum endoplasmique (3-β-HSD, P450c17, P450c21), le transfert des substrats se faisant grâce à des facteurs spécifiques.

Dans la zone fasciculée sont synthétisés les glucocorticoïdes dont le métabolite actif est le cortisol. L'aldostérone est, elle, synthétisée dans la zone glomérulée où sont assurées les deux dernières réactions enzymatiques. Les précurseurs de l'aldostérone proviennent également de la zone glomérulée.

Les androgènes surrénaliens sont synthétisés dans la zone réticulée (déhydroépiandrostérone ou DHEA, sulfate de DHEA, Δ4-androstènedione). Ce sont les substrats pour la synthèse périphérique de testostérone et d'œstrogènes [193].

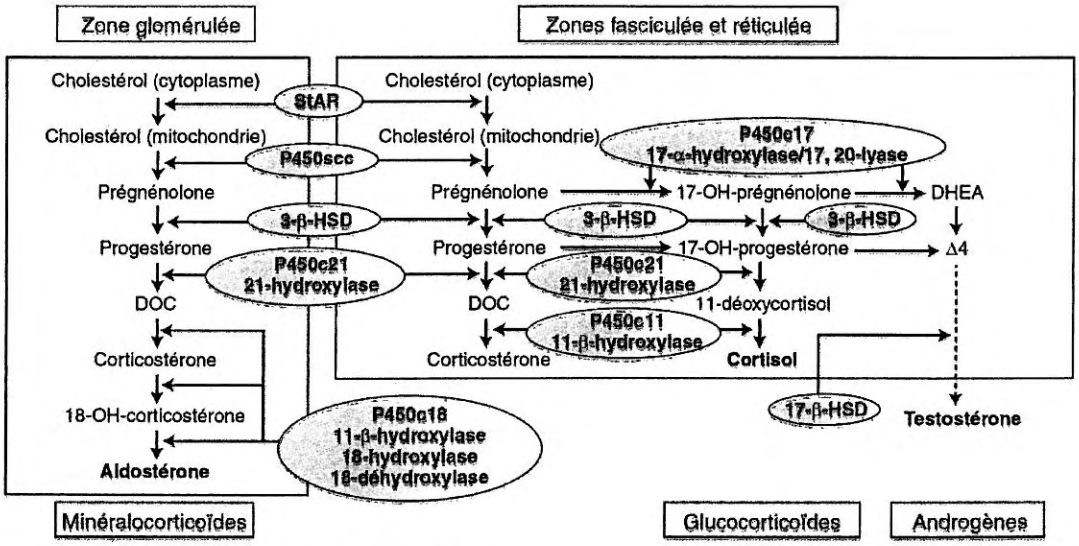


Fig.17 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens. Dans la zone glomérulée est synthétisée l'aldostérone (voie des minéralocorticoïdes). Dans la zone fasciculée est synthétisé le cortisol (voie des glucocorticoïdes) et dans la zone réticulée sont synthétisés les androgènes. DOC : désoxycorticostérone ; DHEA : déhydroépiandrostérone ; D4 : Δ 4-androstènedione [193].

➢ cas de la synthèse de la DHEA :

La DHEA est un stéroïde à 19 atomes de carbone, dérivé du cholestérol et conservant la structure à double liaison, Δ-5 Δ-6, ainsi que le groupe 3-β-hydroxyl estérifiable (fig.18). La conversion du cholestérol en DHEA implique deux cytochromes P450 avec des activités hydroxylases et desmolases spécifiques. Ces activités enzymatiques sont fortement exprimées chez l'homme dans les surrénales et les gonades. Il s'agit du cytochrome P450scc (*side chainclivage*), responsable de la conversion du cholestérol en prégnénolone et qui constitue la première étape de toute la stéroïdogénèse [194]. Ensuite, la prégnénolone subit une 17-α-hydroxylation en 17-α-hydroxyprégnénolone. Ce stéroïde 17-α-hydroxylé peut alors faire l'objet d'une scission de la liaison carbone C17-20 (activité 17-20 lyase, également appelée 17-20desmolase) et donc permettre la biosynthèse de la DHEA (fig. 18) [194]. Ces deux dernières réactions enzymatiques sont catalysées par la même protéine, le cytochrome P450 C17. La faible expression dans la couche réticulée du cortex

surrénalien d'une enzyme appelée la 3-β-hydroxystéroïde-déshydrogénase-Δ4-Δ5 isomérase, rend compte de la faible production d'androstènedione par cette glande.

La DHEA est activement convertie dans la corticosurrénale en SDHEA (fig.18). Cette conversion est catalysée par une famille d'enzymes appelées les sulfotransférases. Dans la surrénale adulte, la DHEA sulfotransférase (DHEA-ST) a été logiquement localisée dans la zone réticulée du cortex surrénalien.

La présence du groupe sulfate chargé augmente la solubilité du stéroïde mais aussi sa demi-vie. Les concentrations de SDHEA dans le plasma résultent principalement de la synthèse et la sécrétion de ce stéroïde par la glande surrénale. Cependant, cette conversion est aussi importante au niveau hépatique où la DHEA-ST est très fortement exprimée.

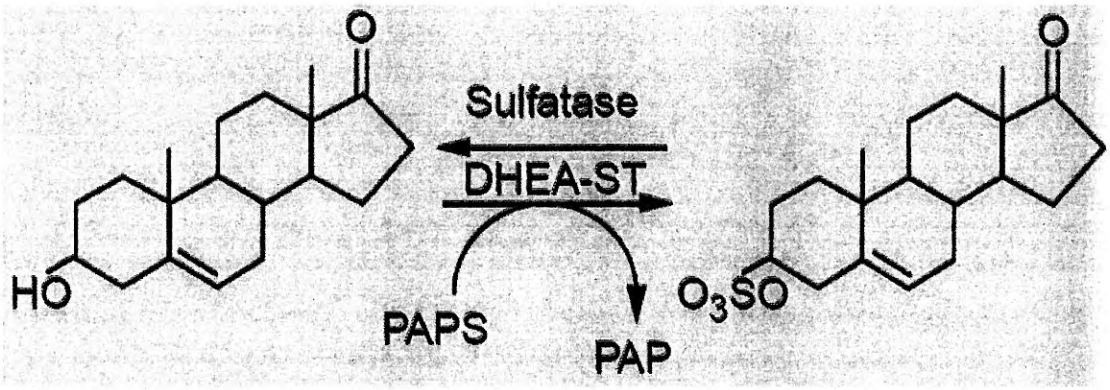


Fig.18 : Structure de la déhydroépiandrostérone (DHEA) (à gauche) et de son ester sulfate (SDHEA) (à droite). La conversion de DHEA en SDHEA est catalysée par une sulfotransférase (ST). La sulfatase permet l'hydrolyse de la liaison ester du SDHEA. La DHEA et le SDHEA sont en interconversion permanente dans l'organisme. PAPS : 3'-phosphoadénosine, 5'-phosphosulfate ; PAP : 3'-phosphoadénosine, 5'-phosphate [195].

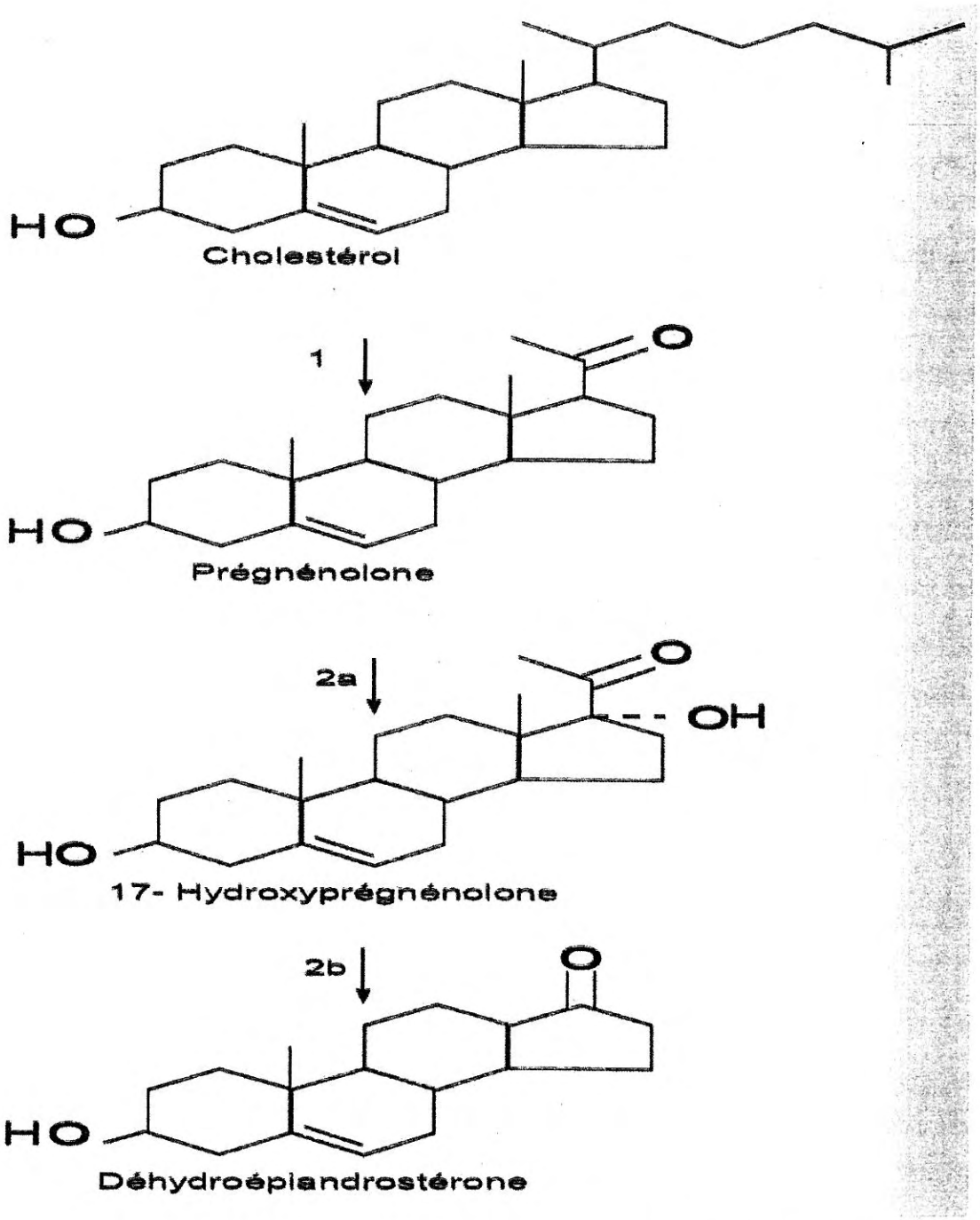


Fig.19 : Biosynthèse de la déhydroépiandrostérone à partir du cholestérol dans la couche réticulée du cortex surrénalien. 1. Le clivage de la chaîne latérale du cholestérol a lieu après pénétration de ce composé dans les mitochondries grâce à la protéine StAR. Cette réaction est catalysée par le cytochrome P450scc (activité 20-22 desmolase). La 17-α-hydroxylation (2a) et le clivage de la liaison carbone C17, 20 (2b)(activité 17-20 lyase) sont catalysés par la même protéine, le cytochrome P450 C17 [195].

c) Régulation de la stéroïdogénèse

L'ACTH, synthétisée par les cellules corticotropes hypophysaires à partir de la proopiomélanocortine, est le régulateur clé de la stéroidogénèse surrénalienne avec des effets à la fois aigues et chroniques [196]. Ces deux réponses sont séparées dans le temps.

- **La réponse aiguë :**

La réponse aiguë dure de quelques secondes à quelques minutes, et résulte d'une mobilisation rapide du cholestérol des stocks lipidiques de la membrane mitochondriale interne à proximité du cytochrome P450scc. Les mitochondries contiennent deux réserves de cholestérol dont l'une est requise pour la fluidité membranaire trouvée dans toute la mitochondrie alors que l'autre est stéroïdogénique.

L'ACTH assure la régulation du taux de cette réserve stéroïdogénique via l'AMPc, Elle présente un effet trophique sur le cortex surrénalien, et augmente la stéroidogénèse via des récepteurs membranaires couplés à l'adénylate-cyclase, dont le principal effet est d'accroître la disponibilité du cholestérol au niveau des mitochondries [197]. En effet, l'activation de l'adénylate cyclase par l'ACTH augmente les taux intracellulaires d'AMPc et active la protéine kinase A (PKA).

Les hydrolases d'ester de cholestérol, phosphorylées par la protéine kinase A, génèrent du cholestérol libre dans les vésicules lipidiques du cortex surrénalien. Le cholestérol est rapidement transporté dans la membrane mitochondriale externe par une voie encore inconnue. Il a été suggéré que la « *sterol carrier protein 2* » (SCP2) soit ce transporteur de cholestérol [198,199]. En réponse à l'ACTH, la « *steroidogenic factor regulatory protein* » (StAR) est synthétisée rapidement. Il a été montré que l'inhibition de la réponse aiguë de l'ACTH est due à l'inhibition de la synthèse de la StAR [200]. En fait, l'activité de cette protéine est cruciale pour le mouvement du cholestérol de la membrane externe vers la membrane interne où la P450scc

réside [201]. Aussi, alors qu'on a longtemps cru que l'étape limitante de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes était la formation de la pregnénolone à partir du cholestérol, il est maintenant accepté que ce soit en fait l'activité de la StAR qui constitue cette étape limitante. Il est admis que la protéine ne lie pas le cholestérol lui-même pour le transporter à travers l'espace inter-membranaire. Cependant, le mécanisme d'action de la StAR reste encore très controversé.

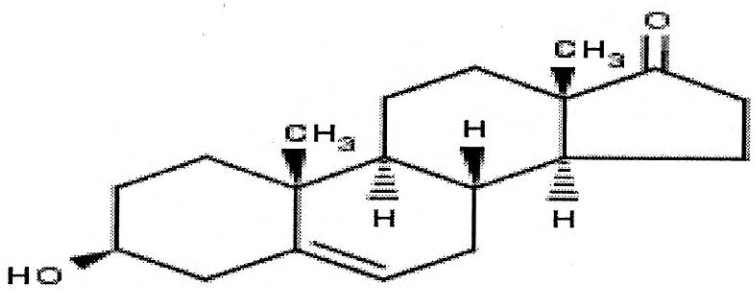
Les hormones peptidiques ACTH, LH, FSH induisent une réponse aiguë ou chronique via l'AMPc dans les tissus stéroïdogéniques. La *Human Leutenising Hormone Releasing Hormone* (LHRH /GnRH), sécrétée par les neurones de la région arquée et de la pré-optique médiane chez les primates et l'humain induit la synthèse des gonadotrophines LH et FSH dans les cellules gonadotrophes de l'hypophyse antérieur. Par ailleurs, la synthèse et la libération d'ACTH sont elles-mêmes activées par deux neuropeptides : la corticolibérine ou *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) et l'Arginine Vasopressine (AVP), qui sont libérées par les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Le CRF active la sécrétion d'ACTH, alors que l'AVP, dont l'action est synergique au CRF [202], présente un faible pouvoir sécrétagogue sur l'ACTH.

- **La réponse chronique :**

L'action chronique de l'ACTH contrôle la synthèse des hormones stéroïdiennes dans le cortex surrénalien au niveau transcriptionnel [203]. Cette régulation transcriptionnelle des gènes impliqués dans la stéroïdogénèse est multifactorielle et implique des mécanismes dépendants du type de tissu et de son stade de développement. Cependant, la régulation dépendante de l'AMPc en réponse à l'ACTH reste le mécanisme de régulation transcriptionnelle majeur qui permet de maintenir les capacités stéroïdogénique optimales dans les surrénales au cours de la vie. Dans les testicules et l'ovaire, ce sont les hormones peptidiques,

la « luteinizing hormone » (LH) et la « folliclestimulating hormone » (FSH), qui assurent cette capacité stéroïdogénique optimale. Il est très important de noter que la régulation de la transcription des hydroxylases stéroïdiennes par l'ACTH, LH et FSH, bien qu'elle puisse être mimée par l'AMPc, n'implique pas les systèmes de régulation traditionnels de l'AMPc. Ceux-ci mettent en jeu la « CRE Binding protein » qui se lie au « cAMP responsive element » (CREB) lorsqu'elle est phosphorylée par la PKA [204]. Ils agissent sur la plupart des gènes répondant à l'AMPc non stéroïdiens. Dans le cas des gènes impliqués dans la synthèse stéroïdienne, la réponse à l'AMPc requiert souvent la synthèse de nouvelles protéines et surtout des éléments de réponse et des facteurs agissant en trans qui sont spécifiques de chaque gène, de chaque tissu et de chaque espèce [205].

IV. La déhydroépiandrostérone (DHEA) :



DCI : Prastérone

Dénomination usuelle : Déhydroépiandrostérone (DHEA)

Autres Noms : Déhydroisoandrostérone, Androstenolone, Prasteronum…

Dénomination scientifique : 3β-Hydroxyandrost-5-én-17-one

Formule brute : $C_{19}H2_8O_2$

Poids moléculaire : 288,4g/mol

1) Historique :

Elle a été isolée en 1931 par le Dr. Adolf BUTERNANDT [206] (prix Nobel de chimie 1939) dans les urines humaines, sous sa forme libre ; en 1944, la forme sulfatée de la S-DHEA est à son tour isolée.

Ce n'est que 10 ans plus tard, en 1954, que deux chercheurs, Migeon et Plager [207], isolent la DHEA dans le sang humain, des études histologiques précises indiquent qu'elle est produite par la partie interne du cortex surrénalien [208].

En 1958, le français Max Fernand JAYLE, professeur de biochimie à la faculté de Médecine de Paris, arrive à doser précisément, la décroissance quasi linéaire de la DHEA chez l'homme et la femme au fur et à mesure du vieillissement.

L'étude du Pr Étienne-Émile Baulieu [209] d'un cas de tumeur surrénalienne humaine en 1960, apporte la preuve que la DHEA était bien synthétisée par les glandes surrénales, mais sous forme de sulfate de DHEA. Il s'agissait de DHEA estérifiée par l'acide sulfurique: "DHEA Sulfate" (DHEA-S).

Chez l'homme, le métabolisme de la DHEA et du DHEA-S fut particulièrement étudié au cours des années soixante, notamment par administration par voie orale ou par injection intraveineuse (utilisation le plus souvent de composés marqués par des isotopes radioactifs). Ainsi, la transformation de la DHEA en DHEA-S et le métabolisme de la DHEA en androgènes et œstrogènes furent confirmés.

Dans les années 70, une série d'études internationales ont été réalisées chez l'animal, pour confirmer un éventuel effet sur le vieillissement, et ce n'est qu'en 1994 que le Pr. Samuel YEN de l'université de San Diego, Californie, publie les premiers résultats réalisés chez l'Homme, et en 1995 la FDA (*Food and Drug Administration*) autorise la libre circulation de la DHEA, qui est désormais vendue comme supplément alimentaire. Au Canada, cependant, sa vente est interdite.

En avril 2000, le Pr Baulieu publie les résultats de l'étude "DHEAge" et en novembre 2000, les Instances Sanitaires Françaises autorisent la vente

de la DHEA. Cependant la DHEA n'a toujours pas d'AMM en France, mais elle est vendue en pharmacie, sous forme de préparation magistrale.

Dans la majorité des pays d'Europe, la DHEA a un statut de médicament sans avoir fait l'objet d'une autorisation officielle de mise en marché, une procédure couteuse qu'aucune compagnie pharmaceutique n'a entamée. En effet comme il s'agit d'une hormone naturelle, elle n'est pas brevetable et ne présente donc guère d'intérêt pour les investisseurs.

2) La DHEA à travers les âges :

Les surrénales fœtales sécrètent en très fortes quantités ces stéroïdes. Puis on observe à la naissance une chute brutale. Vers 6–8 ans une remontée (multiplication par 10) définit l'adrénarche [210].

La production atteint son pic à 18–25 ans et se maintiendrait jusque 40–45 ans ; elle est plus grande chez l'homme que chez la femme. Elle s'abaisse ensuite à la maturité chez l'homme et la femme et souvent très rapidement dans la huitième décennie. Elle atteint alors parfois des valeurs manifestement plus basses que celles du jeune adulte, jusque 10 % de sa valeur maximale, et que l'on peut estimer être très insuffisantes [211]. Cependant, les données sur l'évolution avec l'âge de ces molécules sont loin d'être consensuelles; certains auteurs pensent aujourd'hui qu'un premier déclin a lieu vers 31–35 ans et qu'il est plus net vers 36–40 ans. Mais surtout le deuxième déclin se produit vers 55–60 ans sans baisse ultérieure. Il serait concomitant de l'hypotrophie de la couche réticulée qui semble avoir été démontrée, alors que le cortisol ne décroît pas avec l'âge. On doit savoir que des variations de 1 à 20 ont été trouvées dans la même tranche d'âge. Et même que chez certains sujets, qui pourraient constituer 30 % de la population, la DHEA ne s'abaisse pas avec les

années. On conçoit donc la difficulté de la mise en évidence d'une carence prouvée en DHEA (Fig. 20).

Chez la femme, il se produirait peut-être un déclin à la ménopause. Il faut noter que la réduction est beaucoup plus sévère chez l'homme âgé.

La suppression de DHEA et DHEA-S après freinage par les corticoïdes est prolongée et leur production ne reprend pas avec la même vitesse que celle du cortisol. Il peut donc y avoir carence en DHEA et DHEA-S alors que le cortisol est normal ou élevé [195, 212]. Le traitement hormonal substitutif abaisserait aussi la DHEA [213].

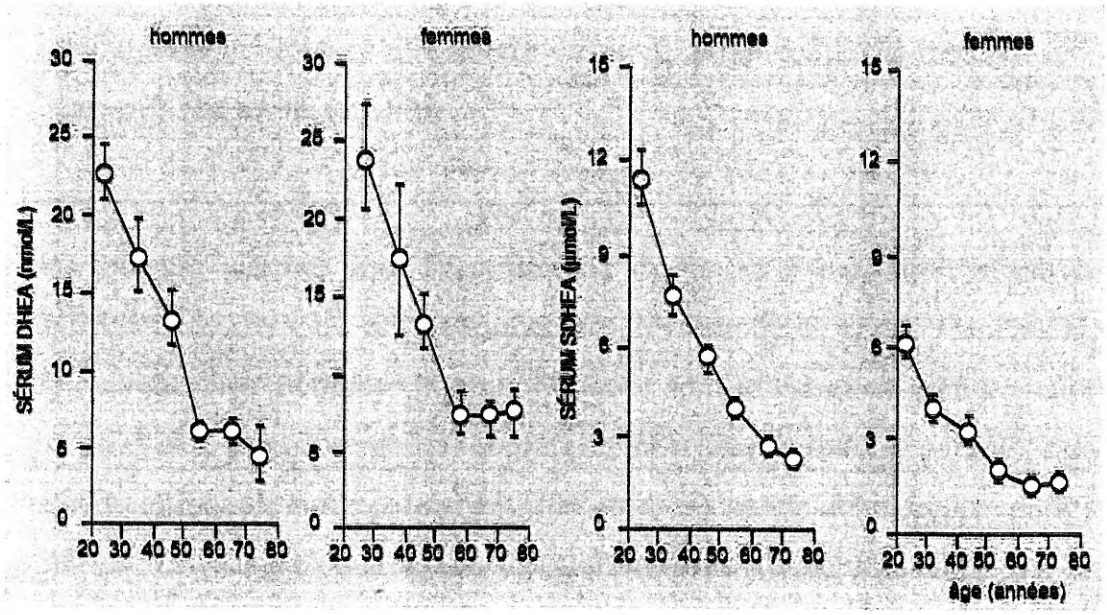


Fig. 20 : Évolution des taux plasmatiques de déhydroépiandrostérone (DHEA) (à gauche) et de son ester sulfate (DHEA-S) (à droite) chez des hommes et des femmes en fonction de l'âge. Noter que la concentration de DHEA-S (µmol/L) est près de 500 fois supérieure à celle de DHEA (nmol/L) [195].

3) Pharmacocinétique :

i. Dosage biologique de la DHEA :

Tout dosage du DHEA doit prendre en considération les recommandations suivantes :

→ dosage à partir du plasma ou du sérum, le dosage à partir de l'urine ou de la salive n'a aucun intérêt démontré. Il n'apporte aucun élément contributif au suivi.

→ dosage de la DHEA-S et non de la DHEA, vues les concentrations sanguines mesurées (taux élevés de la DHEA-S) et les fluctuations au cours de la journée et d'un jour à l'autre.

→ les valeurs de concentrations circulantes sont extrêmement variables dans la population et doivent être interprétées en fonction de la méthode et des caractéristiques du patient.

Deux grands types de méthode sont utilisées, immunologie ou chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse à ionisation négative ou GC/NICIMS. Cette dernière est théoriquement la méthode de choix. Cependant, en pratique courante, les méthodes immunologiques sont utilisées en grande majorité, parce qu'elles sont plus commodes, comme la RIA (*Radio Immuno Assay*), qui est une méthode immunologique de compétition en phase solide, le complexe antigène-anticorps est détecté grâce à la désintégration d'un atome radioactif par cette méthode ; le dosage du DHEA-S est direct alors que celui du DHEA nécessite une extraction préalable par un solvant organique [214], il existe aussi des méthodes immunologiques non isotopiques du dosage de DHEA-S. Ce sont des méthodes ELISA commercialisées en format microplaques à 96 puits, ou plus rarement des dosages en chimiluminescence sur automate. Le problème des méthodes immunologiques est leur spécificité, sachant que la DHEA-S se trouve à des

concentrations plasmatiques jusqu'à 1000 fois supérieures à celles de la DHEA. Dans ces conditions, il faudrait s'assurer que les concentrations de DHEA ne sont pas mesurées par excès, ce qui n'est pas fait dans la plupart des études. En tout état de cause, la détermination des paramètres pharmacocinétiques demande une méthode spécifique et l'interprétation des données disponibles doit tenir compte de la méthode de dosage [215].

ii. Concentration plasmatique :

Les concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S, à l'état basal chez l'Homme, dépendent du sexe et de l'âge. A l'âge adulte, les concentrations circulantes de DHEA présentent un rythme nycthéméral avec un maximum le matin [216]. Chez le sujet âgé, les concentrations représentent 20 % ou 30 % de celles observées à 20-30 ans, avec disparition du rythme nycthéméral. Les rapports des concentrations plasmatiques de DHEA et de DHEA-S sont dans un ordre de magnitude de 500 à 1000. Après administration orale de DHEA chez l'Homme, les concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S augmentent, de même celles de testostérone et d'œstradiol. Les doses administrées dans les différents essais publiés vont de 50 mg à 2250 mg par jour [217]. L'augmentation des concentrations n'est pas proportionnelle à la dose, elles augmentent moins vite que la dose.

Chez l'homme et la femme âgés, une dose de 50 mg par jour permet d'atteindre en moyenne des concentrations de DHEA circulantes identiques à celles observées chez les sujets jeunes, sans accumulation notable et avec un rythme nycthéméral si l'administration a lieu le matin.

iii. Biodisponibilité :

La DHEA est très peu soluble dans l'eau, et il semble que l'absorption après administration orale dépend de la taille des particules (cet aspect reste aussi un

problème de qualité pharmaceutique). La DHEA est sulfoconjuguée en DHEA-S par effet de premier passage, dans la paroi intestinale et dans le foie.

iv. Distribution :

La DHEA est liée à 90 % à l'albumine, et à 3 à 8 % à la *Sex Hormone Binding Protein* (SHBG).

La DHEA-S est plus fortement liée (97 à 99 %) à l'albumine [218].

v. Métabolisme :

La sulfatation de la DHEA (sur le OH en position 3) en DHEA-S est réversible avec interconversion entre les 2 produits. La DHEA-S semble constituer une forme de stockage de la DHEA.

Le métabolisme de la DHEA est le même, que son origine soit endogène ou exogène, et conduit à la testostérone et à l'œstradiol. L'augmentation de l'œstradiol est négligeable chez la femme non ménopausée et modérée dans les autres circonstances. L'augmentation des androgènes est la plus importante chez la femme âgée [218].

vi. Elimination :

La demi-vie de la DHEA serait de 15 à 30 min. Après interconversion entre DHEA et DHEA-S, en administration répétée, à l'état d'équilibre, la demi-vie observée est identique pour la DHEA et la DHEA-S, d'environ d'une vingtaine d'heures, reflétant ainsi que la formation de DHEA à partir de DHEA-S est l'étape limitante vis à vis de l'élimination de DHEA.50 à 70 % de la dose de DHEA administrée sont éliminés en 24 heures dans les urines, sous forme en majorité de DHEA-S et de dérivés glucuro-conjugué, d'androstérone et d'étiocholanolone [218].

4) Mécanisme d'action :

Jusqu'à présent, une variété de mécanismes d'action a été proposée. La théorie la plus évidente provient du fait que la DHEA est un précurseur pour la testostérone et les œstrogènes ; de ce fait la DHEA illustre bien le principe d'intracrinologie qui implique l'activation, l'action et le métabolisme de stéroïdes dans une et même cellule [216,219,220].

Les mécanismes sous-tendant des propriétés neuroprotectives du DHEA font encore objet de recherches en cours. Récemment, des études in vitro ont montré que la DHEA soutient la prolifération des cellules souches neuronales humaines et régule positivement le nombre de neurones produits par ces cultures. Cette prolifération incitée par la DHEA a été complètement bloquée par l'antagoniste du récepteur NMDA MK801 et le sigma 1 antagoniste du récepteur (*opioid haloperidol*), alors que l''incubation avec le $GABA_A$ l'antagoniste de récepteur bicuculline n'a pas mené à l'inhibition [221, 222,223]. L'administration de la DHEA stimule la production de l'allopregnanolone considéré comme β-endorphine, qui est dotée de propriété anxiolytique [224].

Pour une action directe de la DHEA un récepteur a été proposé pour expliquer une telle action, bien qu'un récepteur spécifique du DHEA ne soit pas encore cloné. Des sites de haute affinité pour la DHEA ont été décrits dans les lymphocytes T humain et murin [216], mais ces résultats restent controversés par opposition aux récepteurs des androgènes actifs. Plus récemment, des sites de haute affinité pour la DHEA ont été identifiés dans les cellules endothéliales bovines, il a été montré aussi que la DHEA active le "*endothelial Nitric Oxide Synthase* " (eNOS) dans les cellules endothéliales [225], potentiellement via le G-*protein* couplé aux récepteurs membranaires du plasma ; pareillement, la DHEA affecte la ERK-1 (*extracellular-signal-regulated kinase 1*) responsable de la phosphorylation dans les cellules de

muscle lisses vasculaires humaines, indépendamment des récepteurs androgène et œstrogène [226,227], en suggérant que le DHEA agit sur les cellules vasculaires via un récepteur spécifique.

5) Effets biologiques :

a. Ostéoporose :

Plusieurs études ont analysé les effets sur le remodelage osseux, sur la densité minérale osseuse (DMO) et sur le risque de fracture ostéoporotique, de l'administration par voie orale ou percutanée de DHEA pendant une durée de 3 mois à un an. La dose utilisée (50 mg/j par voie orale) permet de ramener le taux circulant de DHEA dans les limites normales du taux mesuré chez l'adulte jeune. Chez des femmes jeunes souffrant d'anorexie mentale ou chez des femmes âgées, la normalisation du taux de DHEA diminue la résorption osseuse et augmente la formation osseuse. Cette action sur le remodelage osseux est parallèle à la normalisation des taux sériques des hormones sexuelles et à l'augmentation du taux d'IGF–I [228]. Les effets du traitement par la DHEA sur la DMO varient selon les études et sont vraisemblablement influencés par le sexe et l'âge des patients, ainsi que par la durée du traitement. Chez 31 femmes âgées de 50 à 65 ans, dont certaines étaient obèses, 6 mois de traitement n'ont pas modifié significativement les DMO lombaire et fémorale [229]. Après un an de traitement par voie percutanée, la DMO de la hanche totale de 14 femmes âgées de 60 à 70 ans était significativement augmentée (+ 1,8 %, $p < 0,05$), tandis que l'augmentation de la DMO lombaire (+ 1,2 %) n'était pas significative [230]. Chez 10 femmes âgées de 74 ans en moyenne, une augmentation significative de la DMO lombaire (+ 1,9 %, $p < 0,05$) et de la DMO du corps entier (+ 1,3 %, $p < 0,05$) a été observée après 6 mois de traitement [231]. Le travail de Baulieu et al. [232] est particulièrement intéressant car il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, ayant analysé l'effet d'un an de traitement par 50 mg/j de DHEA chez des sujets volontaires âgés de 60 à 79 ans

se plaignant de divers symptômes liés au vieillissement. La DMO a été contrôlée à la fin du traitement en 9 sites, fémoraux (col fémoral, hanche totale, triangle de Ward, trochanter et région intertrochantérienne) et radiaux (zone proximale, distale, ultradistale et radius total). Malgré ces nombreuses mesures, une augmentation significative de la DMO n'a été observée qu'au col fémoral et au triangle de Ward chez les femmes âgées de 60 à 69 ans et au radius proximal et total chez les femmes âgées de 70 à 79 ans. Les variations absolues des DMO étant seules précisées, il est impossible de juger de l'importance relative de l'effet du traitement sur les DMO initiales. Peu d'études ont analysé l'effet du traitement par la DHEA chez l'homme. Chez des hommes âgés de 72 ans en moyenne, les variations des taux d'hormones sexuelles et des marqueurs biochimiques du remodelage osseux mesurées après traitement étaient comparables à celles mesurées chez les femmes [231]. Parallèlement, une augmentation significative de la DMO lombaire (+ 3,5 %, $p < 0,05$) et de la DMO du corps entier (+ 1,7 %, $p < 0,05$) a été observée. Dans une autre étude conduite chez 22 hommes âgés de 59 ans en moyenne, chacun des sujets a reçu, pendant 2 périodes croisées de 4 mois, 50 mg/j de DHEA et un placebo. Aucune modification significative des taux des marqueurs du remodelage osseux n'a été enregistrée sous l'effet du traitement [233]. Enfin, l'étude de Beaulieu et al. [232] a comporté un échantillon d'hommes équivalent, en nombre et en âge, à l'échantillon de femmes. Chez les hommes, aucune variation significative des DMO et des marqueurs biochimiques du remodelage osseux n'a été observée après 12 mois de traitement, en dehors d'une augmentation modérée du taux de phosphatase alcaline osseuse chez les sujets de plus de 70 ans.

Le traitement par la DHEA a donc des effets inconstants et modérés sur le remodelage osseux et la DMO. L'action du traitement sur l'incidence des fractures ostéoporotiques n'a pu être analysée dans ces études courtes, non contrôlées pour la plupart et portant sur de faibles échantillons. Les effets de la DHEA sont moins

marqués chez l'homme que chez la femme, probablement parce que ces effets sont médiés par la conversion périphérique de la DHEA en androgènes. Chez la femme, les effets osseux de la DHEA sont plus nets lorsque le taux sérique de DHEA-S est bas, ce qui est le cas chez la femme âgée. Dans toutes les études rapportées, la tolérance au traitement par la DHEA, jugée après 6 mois ou un an sur des critères cliniques et biologiques, a été bonne. Cependant, les conséquences à long terme de l'augmentation des taux d'androgènes induite, chez la femme comme chez l'homme, par la DHEA ne sont pas connues.

b. Dépression :

Une évaluation d'indice de dépression « *depression ratings* » par rapport à la concentration plasmatique de plusieurs hormones stéroïdiennes a constaté que seulement les concentrations de DHEA-S ont été négativement corrélées avec l'humeur dépressive [223]. Les résultats d'une étude à grand échelle de 2855 hommes et femmes assez âgés et en bonne santé, chez ces sujets la concentration du DHEA-S dans le sérum a été inversement corrélée avec les symptômes dépressifs [234]. Les résultats de deux essais à double insu avec placebo (37 patients en tout) suggérant que la DHEA, à raison de 90 mg par jour durant six semaines, peut améliorer l'état de sujets souffrant de dépression majeure [235]. Récemment, au cours d'un essai avec placebo mené auprès de 30 schizophrènes, des chercheurs ont constaté que la prise de 100 mg de DHEA durant six semaines avait atténué significativement les états dépressifs, les attitudes négatives et l'anxiété associés à cette maladie [236]. Dans une autre étude réalisée chez des patients atteints de troubles dysthymiques peu sévères. L'administration de 90 à 450 mg de DHEA est associée à une amélioration clinique chez 60 % d'entre eux contre 20 % dans le groupe placebo. Il existe de surcroît une corrélation entre l'amélioration observée et le taux de DHEA obtenu sous traitement [237], alors qu'une étude c'est penché sur une forme particulière de syndrome dépressif survenant chez des patients VIH positifs qui est amélioré par la DHEA

[238], in fine, quelques résultats intéressants ont été observés chez des patient ayant une dépression sévère traités en double insu par de la DHEA [239].

c. Ménopause :

L'étude réalisée par Raven et Hinson en 2001 et complétée en 2007 [240], confirme, que malgré les effets bénéfiques probablement issus d'une supplémentation en DHEA chez la femme ménopausée, dans la prévention de maladie cardiovasculaire ou d'affaiblissement cognitif, ou dans la promotion de bien-être, les effets néfastes d'administration DHEA chez les femmes ménopausées ressemblent à ceux du traitement hormonal substitutif, comme le cancer de sein. Une autre étude randomisée de 40 femmes post-ménopausées [241], recevant par voie intravaginale une fois par jour une ovule d'une dose de DHEA (0.0%, 0.5 %, 1.0 % ou 1.8 %), et après 7 jours seulement de traitement, a constaté une augmentation de la valeur de maturation des cellules épithéliales vaginales, alors que le pH vaginal a diminué d'une façon significative à toutes les doses. Ces effets locaux n'ont influé les valeurs des stéroïdes sexuels (œstradiol, testostérone) même avec les plus hautes doses ; Ces résultats permettent de lutter contre l'atrophie vaginale sans changements dans le statut hormonal, ce qui permet d'éviter le risque lié au cancer de sein lors d'une supplémentation en DHEA par voie orale.

d. Insuffisance surrénalienne :

Au cours de deux études à double insu avec placebo (62 femmes au total), des chercheurs ont constaté que l'administration quotidienne de 50 mg durant quatre mois [242] ou 30 mg de DHEA durant six mois [243] pouvait améliorer le moral et la vie sexuelle des patientes atteintes d'insuffisance surrénalienne. Les chercheurs ont toutefois observé une baisse du taux de cholestérol HDL chez les patientes recevant l'hormone. Une autre équipe britannique obtint des résultats semblables au cours d'une étude menée auprès de 39 personnes atteintes de la maladie d'Addison (50 mg par jour durant 12 semaines), une forme d'insuffisance surrénalienne [244]. Enfin, une

étude portant sur 39 femmes souffrant d'insuffisance surrénalienne et ayant pris un placebo ou 25 mg de DHEA durant neuf mois seulement est venue contredire les résultats des travaux antérieurs [245], ce qui a déclenché une remise en question de la validité des résultats des différentes recherches [246]. Mais il faut noter que la dose employée au cours de la dernière étude était jusqu'à deux fois inferieure de celle utilisée au cours des essais précédents.

e. Lupus érythémateux :

Le lupus érythémateux est une maladie auto-immune caractérisée par une atteinte cutanéoarticulaire, viscérale et hématologique, traitée généralement par les corticostéroïdes, lesquels provoquent une diminution de la masse osseuse. Une étude préliminaire menée auprès de 21 patients montrait que l'administration de DHEA pouvait contribuer à contrer cet effet indésirable [247]. Les conclusions d'une autre étude de synthèse d'essais cliniques préliminaires et d'observation de cas indiquent qu'une dose de 200 mg par jour durant 7 à 12 mois pourrait permettre de diminuer le dosage de corticostéroïdes, ce qui atténuerait les risques d'ostéoporose attribuables à leur emploi. A cette dose, elle réduirait également l'incidence des crises aigues et permettrait de soulager l'ensemble des symptômes de cette maladie [248]. Cette conclusion a été confirmée par les résultats de deux essais à double insu avec placebo (311 femmes en tout) [218, 249]. Reste à démontrer que cette diminution du dosage a un impact cliniquement significatif sur l'incidence de l'ostéoporose.

De plus, au cours d'une autre étude à double insu avec placebo, menée auprès de 41 femmes traitées pour lupus, les chercheurs ont observé que le traitement à la DHEA permettait d'améliorer la qualité de vie des patientes, notamment sur le plan de la libido [250].

f. Sexualité :

Dans le cadre du " *Massachusetts Male Aging study* " une corrélation inverse entre les taux plasmatiques de la DHEA et l'incidence de la Dysfonction Erectile avait été observée [224]. D'où l'idée de rechercher quels effets pouvaient avoir 50 mg de DHEA chez des hommes sans anomalies de l'appareil génital et répondant par une érection satisfaisante à une injection intracaverneuse de 10 mcg de prostaglandines (E1.) 40 hommes de 56,5 ans d'âge moyen (41-69 ans), dont les testostérone (T) et PSA étaient normaux et la DHEA au-dessus de 1,5 mcmol/l. ont donc été traités. Les résultats ont été très satisfaisants selon un autoquestionnaire validé par le "*International Index of Erectile Dysfunction*".

Tous les items ont été positivement influencés par la DHEA contre seulement un effet bénéfique à 8 semaines suivi de régression jusqu'à la 24ème semaine pour le placebo. En outre les sorties d'étude pour inefficacité ont été nombreuses dans le groupe placebo. En d'autres termes ces résultats étaient particulièrement démonstratifs [251].

Quelques études suggèrent une association entre la qualité de bien-être et DHEA. Une étude d'observation récente a trouvé une association positive entre le niveau DHEA endogène et un sens de bien-être chez 140 femmes âgée de 40 à 60 ans [252]. Dans deux études cliniques une dose 50 mg/j de DHEA, les 13 hommes et femmes traitées depuis 3 mois signalent une amélioration du bien-être [253, 254], et chez 24 femmes avec l'insuffisance surrénale après substitution durant 4 mois [255], la qualité de vie a été évaluée avec l'échelle d'Index-Z de Satisfaction de Vie, "*The Medical Outcomes Study Short Form(SF36)*"et "*The Female Sexual Function Index (FSFI)* " [256]. Une étude à double insu avec placebo menée auprès de 22 femmes ménopausées a démontré que l'administration d'une dose unique et très élevée de DHEA (300 mg) avait un effet positif sur l'excitabilité sexuelle, et ce, au bout d'une

heure [257]. L'administration d'une même quantité de DHEA à un groupe de 12 femmes en pré-ménopause n'a pas eu cet effet [258]. Au cours de la recherche menée par l'institut National de la Santé et de la Recherche Médicale [259], on a constaté que la DHEA avait amélioré la libido des participantes de plus de 70 ans. Tel que mentionné précédemment, une supplémentation en DHEA peut aussi améliorer la sexualité des femmes atteintes de lupus [260] et de celle souffrant d'insuffisance surrénalienne [244].

g. Protection cardiovasculaire :

L'important est ici de prendre en compte les effets directs de l'administration de DHEA et non pas les corrélations entre les valeurs abaissées de DHEA circulante et le risque de maladie cardiovasculaire comme les avaient étudiées
Barret Connor [261].

Cependant on ne peut méconnaître une longue étude portant sur dix ans de C.B. Johannes et al. [262] qui ont suivi 236 femmes (ayant 50 à 60 ans au départ de l'étude) et ont établi des corrélations entre taux plasmatiques de DHEA et facteurs de risque cardiovasculaire, et dont les conclusions sont nettement défavorables. Cette équipe a observé que les pressions artérielles systoliques et diastoliques, les taux de prostaglandines et œstradiol, le fait de fumer ou de boire de l'alcool étaient corrélés positivement à la DHEA, tandis que celle-ci l'était négativement avec les apolipoprotéines A.

Quant aux effets directs de cette substance, ils n'ont pas souvent été étudiés. Nestler [263] administrant une dose quotidienne très élevée (21 mg/kg) a observé une baisse du LDL cholestérol chez l'homme mince. Mais il n'a pas été observé le même effet chez le sujet obèse. En outre, on doit rappeler ici les résultats ambigus mais plutôt défavorables de Barnhart [264] et de Casson [265].

Hypothétiquement un effet favorable potentiel peut être espéré par réduction du "*Plasminogen Activator Inhibitor-1*" (PAI1) et diminution de l'agrégation

plaquettaire ou par un effet direct analogue à celui de l'Œstradiol et la testostérone sur la vasomotricité artérielle.

De même, puisque l'inflammation semble jouer un rôle dans la survenue de l'infarctus du myocarde, une mise en action bénéfique du système immunitaire pourrait être envisagée.

In fine, ces études ne seraient pas en faveur d'une administration systématique aux femmes chez lesquelles l'effet androgénique semble prédominer. Cependant, il n'est pas certain que les mêmes conclusions pourraient être tirées pour les hommes car les effets métaboliques des hormones mâles ne sont pas identiques dans les deux sexes.

h. Fonctions cognitives :

Elle est généralement considérée comme un neurostéroïde qui a la capacité de contrecarrer l'effet neurotoxique des glucocorticoïdes [266]. Expérimentalement, la DHEA améliore les performances cognitives et démontre un potentiel antidépresseur et anxiolytique chez le rat [267]. Tous ces atouts n'empêchent pas que les tentatives de corriger des troubles psychiatriques ou cognitifs par l'administration de DHEA soient restées vaines à quelques exceptions près. En dehors de la sensation de bien-être notée dans la supplémentation des insuffisants surrénaliens et dans quelques études de supplémentation chez les personnes âgées bien portantes [268], les résultats observés en pathologie psychiatrique sont assez décevants bien que dans une étude les scores de dépression les plus élevés sont associés à une diminution des taux de DHEA [269]. L'une des rares études positives concerne un groupe de patients atteints de troubles dysthymiques peu sévères. L'administration de 90 à 450 mg de DHEA est associée à une amélioration clinique chez 60 % d'entre eux contre 20 % dans le groupe placebo. Il existe de surcroît une corrélation entre l'amélioration observée et le taux de DHEA obtenu sous traitement [270]. Enfin, quelques résultats intéressants

ont été observés chez des patient ayant une dépression sévère traités en double insu par de la DHEA [271].

i. Musculation et exercices :

Les résultats d'un essai croisé à double insu et portant sur 16 sujets ont indiqué que, chez des hommes âgés de 50 à 65 ans (mais non chez les femmes) ayant reçu 100 mg par jour de DHEA durant six mois, la force musculaire avait augmenté tandis que la proportion de tissus gras avait légèrement diminué [272].

Cependant, au cours de deux études subséquentes portant sur une cinquantaine de sportif à l'entraînement, la DHEA n'a pas augmenté le volume des muscles ni l'endurance [273]. Un essai d'une durée de quatre mois n'a pas non plus permis d'établir une différence entre le groupe placebo et celui qui recevait 50 mg de DHEA par jour, entre autre de l'endurance physique chez des hommes en bonne santé âgés de 50 à 69 ans [274].

6) Effets indésirables :

La substitution de DHEA par une dose présumée physiologique de 50 mg/j est à l'origine d'effets androgènes indésirables chez plus de 20 % des femmes. Les effets secondaires ont surtout été décrits chez les femmes consommant plus de 50 mg/j. Hirsutisme, virilisation, acné et chute des cheveux ont été rapportés en dépit d'une concentration plasmatique de DHEA dans les limites de la normale [275].

Les effets métaboliques ne paraissent pas préoccupants même s'il existe une corrélation positive entre le taux de DHEA et le tissu adipeux abdominal chez la femme. L'hyperandrogénisme favorise l'obésité centrale et viscérale et, partant, l'insulinorésistance, l'hyperinsulinisme et le diabète en cas de prédisposition génétique [276]. Les effets androgéniques sont particulièrement à redouter chez la femme ménopausée du fait de la carence oestrogènique.

Chez l'homme où existe une relation inverse entre la graisse abdominale et les taux circulants de DHEA [263], se pose surtout le problème du cancer de la prostate. La DHEA produit dans la prostate des androgènes dont les effets peuvent être bloqués après addition d'un anti-androgène. L'administration de DHEA nécessite en conséquence une surveillance prostatique par dosage régulier des PSA.

7) Contre indication :

- Enfants, risque de trouble de croissance.
- Adénome ou cancer de la prostate.
- Grossesse ou allaitement.
- Antécédents personnels de cancer du sein.
- Endométriose [277].
- Insuffisance hépatique ou rénale.

8) Précautions :

Les effets d'une supplémentation à long terme en DHEA sont inconnus.

Il serait préférable de n'entamer un traitement par la DHEA que sur les conseils d'un médecin qui devrait veiller à la surveillance des taux sanguin de cholestérol et des stéroïdes, la tolérance au glucose, et la possible apparition de cellules cancéreuses (augmentation du risque des cancers hormono-dépendants, cancer du sein et de la prostate surtout) [278].

9) Toxicologie :

L'analyse des études faite sur la fonction de reproduction montrent des effets sur la fertilité (diminution de la spermatogenèse et un allongement du cycle œstral), sur le développement embryofœtal et la péri et post natalité, en rapport avec les propriétés pro-hormonales de la DHEA.

Aucun potentiel génotoxique n'est apparu sur une batterie de 3 tests, bien qu'une étude in vitro montre des résultats douteux, cependant à des doses cytotoxiques. Le potentiel tumoral et antitumoral est largement décrit :

- La DHEA induit des tumeurs en relation avec ses propriétés hormonales au niveau des glandes mammaires, de la prostate et des ovaires.

- La DHEA se comporte comme un promoteur de tumeurs (pancréas et rein) sur différents modèles.

- La DHEA est hépatocancérigène chez le rat par un mécanisme de prolifération de peroxysomes. Ces constatations ne sont pas transposables à l'Homme, qui ne possède pas de récepteur "PPAR", responsable de cet effet chez le rat. La constatation d'une cancérogenèse hépatique dans une étude chez la truite arc-en-ciel est difficilement interprétable et extrapolable à l'Homme [279].

Au total, bien que la batterie des tests toxicologiques ne soit pas complète, les données ne soulèvent pas d'inquiétude majeure. Concernant la cancérogenèse, faute de modèle animal pertinent, des études supplémentaires ne sont pas requises.

V. Conclusion : place de la DHEA

L'ère de la DHEA, source de jouvence éternelle que les médias ont diffusée sans attendre un minimum de preuves scientifiques, est désormais achevée. Aujourd'hui, néanmoins, des travaux apparemment solides permettent de penser que cette molécule pourrait être à l'origine d'une harmonie sexuelle dont les poètes ont depuis l'aube des temps chanté la part importante qu'elle occupe dans le bonheur des humains.

L'administration de DHEA pourrait être un excellent moyen de lutter, en particulier chez les femmes ovariectomisées, contre une anaphrodisie et chez l'homme contre une dysfonction érectile d'origine hormonale. Des travaux sont en cours sur son utilisation dans le lupus érythémateux disséminé et son addition aux cortisoniques semble logique dans les insuffisances surrénaliennes. Enfin, on peut penser que cette hormone n'a pas encore dit son dernier mot dans les problèmes mentaux liés au vieillissement, vu sous l'angle le plus large, comme dans certains déficits immunitaires.

Sur le plan pharmaceutique, les données transmises par les fournisseurs restent insuffisantes notamment au regard des produits de dégradation ainsi que des impuretés potentielles. En effet, les informations fournies ne permettent pas d'exclure, selon la voie de synthèse, la formation de composés à haut potentiel toxique (amides, chloramine, chloroamides). La détection de ces impuretés nécessite la mise au point de méthodes d'identification spécifiques. Ainsi l'élaboration d'une monographie serait nécessaire pour fixer les spécifications requises, en fonction de la voie de synthèse, permettant d'assurer une qualité conforme aux standards habituellement requis, particulièrement dans un contexte d'utilisation au long cours.

Le rôle des médecins est de déterminer les conditions précises dans lesquelles l'action voulue s'exerce sans contrepartie nuisible et sans augmentation du risque de

maladies œstrogènodépendantes, en particulier malignes, particulièrement à partir d'un certain âge. Seuls des travaux conduits avec minutie, mais certainement pas sous forme des études randomisées en double aveugle, en fourniront les clés.

CONCLUSION GENERALE:

Effets de la DHEA

sur le vieillissement

Il est certes évident que le problème du vieillissement mobilise tous les acteurs publics, politiciens, statisticiens, sociologues, chercheurs ....et pas seulement les professionnels de la santé, la vieillesse est comprise comme un processus physiologique inéluctable de l'existence, pouvant s'accompagner de pathologie. A l'heure actuelle, aucune théorie n'est susceptible d'expliquer à elle seule le mécanisme du vieillissement, qui reste le résultat d'interactions dynamiques entre des facteurs biologiques, psychologiques et d'environnement. Aucun traitement efficace n'existe pour contrarier ce processus si ce n'est seulement des interventions permettant d'améliorer la qualité du vieillissement.

Le nombre des articles sur les effets de la DHEA est très grand et s'est accru de façon remarquable durant les dernières années, et certains d'entre eux sont publiés dans de prestigieuses revues comme la PNAS "*Proceedings of the National Academy of Sciences* " ce qui a relancé le rêve de jeunesse éternelle qui restera un rêve. Mais, ces études portent la plupart du temps sur des modèles animaux très difficilement extrapolables aux humains en raison de la diversité des physiologies. Les résultats des quelques essais cliniques réalisés sont, eux, plutôt mitigés.

Même si certaines études ont montré des résultats positifs, bien que modestes, ces résultats concernent surtout la préservation de la masse osseuse, l'amélioration de l'humeur et des fonctions cognitives et sexuelles, la diminution de contracter des troubles vasculaires , dans l'ensemble ; À ce jour l'intérêt d'une supplémentation par la DHEA n'a été clairement démontré dans aucun cas, et si on prend en considération des données actuellement disponibles concernant les effets indésirables, on peut remarquer que les effets potentiels défavorables tel que la baisse du cholestérol HDL et les risques potentiels de cancers hormonodépendants ne sont pas contre balancés par un effet clinique clairement démontré ; de plus les effets à long terme d'une telle supplémentation restent totalement inconnus, ce qui représente un élément supplémentaire de circonspection.

Aucune recommandation ne se justifie aujourd'hui d'une utilisation de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement.

Résumé

Les progrès de la médecine, ainsi que l'évolution de l'hygiène et des systèmes de soins ont permis d'augmenter l'espérance de vie de façon très importante, ce qui a engendré de nouveaux problèmes liés au vieillissement.

Le vieillissement est un processus naturel, inéluctable, lent et régulier, qui débute dès les premiers jours de l'existence. La plupart des mécanismes responsables du vieillissement sont élucidés, ce qui a permis de mieux appréhender certains facteurs intervenant dans ce processus.

Toutefois, le vieillissement est un phénomène complexe et multifactoriel qui n'est probablement pas la conséquence d'un seul mécanisme, et qui touche toutes les fonctions de l'organisme.

A l'heure actuelle, aucune théorie n'est validée et n'est susceptible d'expliquer à elle seule le mécanisme du vieillissement, et de ce fait il n'existe pas de traitement efficace pour contrarier ce processus.

La déhydroépiandrostérone stéroïde corticosurrénale ou DHEA, précurseur oestrogénique et androgénique, présente une corrélation négative avec l'âge, ce qui a laissé supposer qu'on puisse le substituer pour remédier aux effets du vieillissement. Plusieurs études ont été menées pour vérifier un éventuel effet de cette hormone sur le vieillissement, la vaste médiatisation des résultats d'une des études a relancé l'espoir de la jeunesse éternelle, mais faute de modèles animaux pertinents, les résultats restent très difficilement extrapolables chez l'homme. Bien que certains aient donné de modestes résultats positifs, notamment quant à l'amélioration de l'humeur et des fonctions cognitives et sexuelles, la préservation de la masse osseuse, l'amélioration du ratio masse maigre/masse adipeuse, la diminution des risques de contracter des troubles vasculaires, si on prend en considération les données disponibles sur les effets indésirables (risque cardiovasculaire, cancers

hormono-dépendants…), il serait difficile de conclure que la supplémentation présente de véritables avantages cliniques pour les personnes âgées.

Aucune recommandation ne se justifierait à l'heure actuelle d'une utilisation de la déhydroépiandrostérone dans la lutte contre le vieillissement.

ملخـــــص

ساعد التقدم الطبي و تطور نظام الرعاية الصحية، في زيادة متوسط أمد الحياة بشكل كبير، مما خلق مشاكل جديدة تتعلق بالشيخوخة.

الشيخوخة صيرورة طبيعية و حتمية، بطيئة ومنتظمة، تبدأ من الأيام الأولى للحياة، ومعظم آليات الشيخوخة تم الكشـــف عنها، مما مكن من فهم أفضل للعوامل التي تتدخل في هذه العملية.

غير أن الشيخوخة تبقى عملية جد معقدة، ومتعددة العوامل، و التي ليست غالبا نتاج عامل وحيد وأوحد، و تصيب جميع وظائف الجسم.

وحتى الآن ، لا توجد أية نظرية تم التثبت من صحتها أو من المرجح تفسيرها لآلية الشيخوخة لوحدها ، و بالتالي لا يوجد أي علاج فعال للتصدي لهذه الآلية.

الديهيدرو إبي أندروسترون ستيرويد تفرزه المنطقة القشرية للغدة الكظرية ، و الذي من خلالـــه تنـــتج الإســـتروجينات والأندروجينات . له ترابط عكسي مع التقدم في السن، مما يوحي بأنه يمكنه استعماله كبديل لمعالجة آثار الشيخوخة. وقد أجريت دراسات كثيرة للتحقق من التأثير المحتمل لهذا الهرمون على الشيخوخة، وأدى الصخب الإعلامي الذي صـــاحب نتائج إحدى الدراسات إلى إحياء الأمل في أسطورة الشباب الأبدي ، لكن في غياب نماذج حيوانية ملائمة، يظـــل مـــن الصعب تعميم هذه النتائج على الجنس البشري. رغم أن بعض الدراسات أعطت نتائج متواضعة، خصوصا فيما يتعلـــق بتحسين الحالة المزاجية والمعرفية والجنسية والحفاظ على الكتلة العظمية، وتحسين نسبة الكتلة العضلية مقارنة مـــع نســـبة الدهون، وخفض نسبة الإصابة باضطرابات الشرايين ، هذا إذا تم الأخذ بعين الإعتبار النتائج المتوفرة فيما يخـــص الآثـــار الجانبية (خطر أمراض القلب و الشرايين ، و خطر السرطانات الهرمونية...)، و عليه فإنه من الصعب استنتاج فوائد طبية لهذا التعويض الهرموني بالنسبة للأشخاص المسنين.

وكنتيجة لهذا فإنه في الوقت الحالي لا يمكن التوصية باستخدام الديهيدرو إبي أندروسترون للحد من الشيخوخة.

Abstract

The progress that medecine knows, in addition to the improvement of hygiene and health systems caused a very important increase in life expectancy, thing that created new problems related to aging.

Aging is a long, natural, inescapable and regular process that starts since the first days of existence. Most of the mechanisms involved in the aging process were clarified, thing that allowed the apprehension of certain factors intervening in it. However, aging is a complex process that involves several factors and touches all the functions in the body. It is probably not the consequence of a single mechanism. Nowadays, no valid theory could explain, by itself, the aging process. In other terms, there is no effective treatment that can reverse the process.

The « dehydroepiandrosterone (DHEA) adrenocortical steroid » estrogen and androgen precursor presents a negative correlation with age. This led to the thought that, if substituted, it will remedy to the aging effects.

Many studies were conducted to check the possible impact of this hormone on aging. The results of one of the studies fed the dream of an ever-lasting youth. However, due to the lack of relevant animals, the results could not be generalized to include human beings.

Some studies had some modest positive results especially in terms of improving the mood and the cognitive and sexual functions, preserving the bone mass, improving the ratio lean mass / fat mass, decreasing the threat of vascular disorders. However, taking into consideration the side effects (cardiovascular threats, hormono-dependent cancer…) it would be difficult to conclude that supplementation provides interesting clinical benefits for seniors.

At this point, no recommendation could justify the use of the dehydroepiandrosterone to fight aging.

Références bibliographiques

1. Cupa D, RiazueloH, CauseretC, Gourdon M.L, Pirlot G, Patient dyalisé et processus de vieillissement psychique, Néphrologie & Thérapeutique (**2008**), doi:10.1016/j.nephro.2008.04.004
2. Larousse médicale (**2002**)
3. Butler-Browne G, BigardA.-X, Caractéristiques du vieillissement musculaire et effets préventifs de l'exercice régulier/ Science & Sports 21 (**2006**) ,doi:10.1016/j.scispo.2006.03.005
4. Jaques E, La mort et la crise du milieu de la vie. In: Anzieu D, editor. Psychanalyse du génie créateur. Paris: Dunod; (**1974**).
5. Corpus de Gériatrie – Janvier(**2000**)
6. Rapport de la deuxième Assemblée mondiale sur le vieillissement. Nations Unies, Madrid -Avril (**2002**)
7. Muller F, Vieillissement humain : évolution démographique et implications médicales Nutrition clinique et métabolisme 18 (**2004**) 171–174, doi:10.1016/j.nupar.2004.10.004
9. Robert-Bobée I, Projections de population 2005-2050 Vieillissement de la population en France métropolitaine, ÉCONOMIE ET STATISTIQUE N° 408-409, (**2007**)
10. Chraïbi W.B, et al. Le vieillissement de la population marocaine : Un problème majeur pour la santé publique! , Biologie & Santé vol. 3, n° 2, (**2003**)
11. Stratégie 2008-2012, ministère de la santé (**2008**)
12. Centre d'études et de recherche démographiques, Situation socio-économique et défis démographiques au Maroc, ministère de la prévision économique et du plan (**2000**)
13. LAHLIMI ALAMI A, (Haut commissaire au plan), Enquête nationale sur les personnes âgées au Maroc (ENPA) 2006 ; Haut commissariat au plan (décembre **2008**)
14. Robert L, Mécanismes et mesure du vieillissement. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 19 (**2004**) 215–218, doi:10.1016/j.immbio.2004.05.003

15. Macieira-Coelho A, Biology of normal proliferating cells in vitro.Relevance for in vivo aging. Basel. München etc.: Karger; (**1988**).
16. Helye J, Anti-oxydants et vieillissement : intérêt d'une supplémentation alimentaire en anti-oxydants pour ralentir les effets du vieillissement. Thèse de médecine, Faculté de Médecine de Nantes, (**2006**), n°19
17. Fromenty B, et al. Vieillissement, alcool et mitochondries. Gastroenterol Clin Biol (**2000**);24:349-358
18. PLAT A, et al. Foie et vieillissement, aspects cliniques. Gastroenterol Clin Biol (**2003**);27:540-547
19. EL AKKAD A, l'impact de la déhydroépiandrosterone sur le vieillissement .Thèse de Pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, (**2004**), n° 82
20. Boisnic S, Branchet M.-C, Vieillissement cutané chronologique. EMC-Dermatologie Cosmétologie 2 (**2005**) 232–241, doi: 10.1016/j.emcdc.2005.10.002
21. Revol P, et al, Stomatologie gériatrique. EMC-Stomatologie 1 (**2005**) 295–317, doi: 10.1016/j.emcsto. 2005.09.003
22. Vialard F, et al, Instabilité génomique et infertilité masculine, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 32 (**2004**) 1013–1022, doi:10.1016/j.gyobfe.2004.10.016
23. Lekomtsev S, et al, Different modes of stop codon restriction by the Stylonychia and Paramecium eRF1 translation termination factors. Dieter Söll, Yale University, New Haven, (**2007**) CT, April 28, 2007
24. GIRAUD-PANIS M.J, entre vieillissement et cancer un lien complexe se dévoile, Microscoop Hors série / Numéro 13 – octobre (**2004**)
25. Swart J, Mesenchymal stem cells: A future for the treatment of arthritis ? Revue du Rhumatisme 75 (**2008**) 562–566, doi:10.1016/j.rhum.2008.04.004
26. Takubo K, Nakamura K, Izumiyama N, Furugori E, Sawabe M, Arai T, et al. Telomere shortening with aging in human liver. J Gerontol A Biol Sci Med Sci (**2000**);55:533-6.
27. Kneiff CSE and al, Telomerase expression in uveal melanoma Heine B, Br J Ophthalmol (**2000**);84:217-233.

29. Ben NasrM, Jenhani F, A contribution to a study of apoptosis of hematopoietic stem cells CD34+ by flow cytometry before and after cryopreservation , Transfusion Clinique et Biologique 15 (**2008**) 91–97 ,doi:10.1016/j.tracli.2008.03.009
30. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer (**1972**);26:239–57.
31. Marchetti P, Apoptosis: basic knowledge and applications. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (**2005**) 632–641, doi:10.1016/j.gyobfe.2005.06.015
32. Degterev A, Boyce M, Yuan J. A decade of caspases.Oncogene (**2003**);22:8543–67.
33. Lemasters JJ, et al, Role of mitochondrial inner membrane permeabilization in necrotic cell death, apoptosis, and autophagy. Antioxid Redox Signal(**2002**); 4(5):769–81.
34. Sakahira H, and al, Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. Nature (**1998**);391(6662):96–9.
35. Thornberry NA, Lazebnik Y, Caspases: enemies within. Science 1998; 281:1312–6.
36. Fischer U, Janicke RU, Schulze-Osthoff K. Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates. Cell Death Differ (**2003**); 10(1):76–100.
37. Salvesen GS, Duckett CS, IAP proteins: blocking the road to death's door. Nat Rev Mol Cell Biol (**2002**);3(6):401–10.
38. Nicholson DW, Caspase structure, proteolytic substrates, and functionduring apoptotic cell death. Cell Death Differ (**1999**);6(11):1028–42.
39. Adams JM, Cory S, Apoptosomes: engines for caspase activation. Curr Opin Cell Biol (**2002**);14(6):715–20.
40. Tinel A, Tschopp J, The PIDDosome, a protein complex implicated in activation of caspase-2 in response to genotoxic stress. Science (**2004**);304(5672):843–6.
41. Du C, Fang M, LiY, Li L,Wang X, Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. Cell (**2000**);102(1):33–42.

42. Suzuki Y, Imai Y, Nakayama H, Takahashi K, Takio K, Takahashi R.A, serine protease, HtrA2, is released from the mitochondria and interacts with XIAP, inducing cell death. Mol Cell (**2001**);8(3):613–21.
43. Verhagen AM, Silke J, Ekert PG, Pakusch M, Kaufmann H, Connolly LM, et al, HtrA2 promotes cell death through its serine protease activity and its ability to antagonize inhibitor of apoptosis proteins. J Biol Chem (**2002**);277(1):445–54.
44. Van Gurp M, Festjens N, Van Loo G, Saelens X, Vandenabeele P, Mitochondrial intermembrane proteins in cell death. Biochem Biophys Res Commun (**2003**);304(3):487–97.
45. Harman D, Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, J. Gerontol. (**1956**), 11, p. 298.
46. Berlett B.S, Stadtman E.R., Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress, J. Biol. Chem. (**1997**), 272, p. 2013.
47. Beckman K.B, Ames B.N., The free radical theory of aging matures, Physiol. Rev. (**1998**), 78, p. 547.
48. Friguet B. Le vieillissement moléculaire et cellulaire et ses futurs enjeux ; l'actualité chimique - novembre-décembre (**2003**)
49. Finkel T, Holbrook N.J, Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing, Nature, (**2000**), 408, p. 239.
50. Kirkwood T.B, Immortality of the germ-line versus disposability of the soma, Basic. Life. Sci, (**1987**), 42, p. 209.
51. Mechta-Grigoriou F, Gaëlle L, Solari F, Mateescu B, Karaca M, Castel J, Bourachot B, Magnan C, Billaud M, Oxidative Stress Contributes to Aging by Enhancing Pancreatic Angiogenesis and Insulin Signaling ; Cell Metabolism 7, 113–124, February (**2008**)
52. Berger M.M, Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances ; Nutrition clinique et métabolisme 20 (**2006**) 48–53, doi:10.1016/j. nupar.2005.12.005
53. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A, Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases ; Revue du Rhumatisme 74 (**2007**) 636–643, doi:10.1016/j.rhum.2006.12.009

54. Halliwell B, Gutteridge JM, Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Methods Enzymol (**1990**);186:1–85.
55. Wiseman H, Halliwell B, Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. Biochem J (**1996**);313:17–29.
56. Bruckdorfer KR, Lipid oxidation products and vascular function. Free Radic Res (**1998**);28:573–81.
57. Tiku ML, Gupta S, Deshmukh DR. Aggrecan degradation in chondrocytes is mediated by reactive oxygen species and protected by antioxidants. Free Radic Res (**1999**);30:395–405.
58. Stadtman ER, Oxidation of proteins by mixed-function oxidation systems: implication in protein turnover, ageing and neutrophil function. TIBS (**1986**) 11:11–12
59. Berger MM, Oligoéléments : quoi de neuf ? Swiss Med Forum (**2003**);31:720–6.
60. Fontaine E, Radicaux libres et vieillissement ; Cah. Nutr. Diét., 42, 2, (**2007**)
61. Ballinger SW. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med (**2005**);38:1278–95.
62. Leeuwenburgh C, Heinecke JW, Oxidative stress and antioxidants in exercise. Curr Med Chem (**2001**);8:829–38.
63. Koechlin-Ramonatxo C, Oxygène, stress oxydant et supplémentations antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires ; Nutrition clinique et métabolisme 20 (**2006**) 165–177, doi:10.1016/j.nupar.2006.10.178
64. Favier A, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité Chimique 108-115 (**2003**).
65. Neuzil, J, Stocker R, Bilirubin attenuates radical-mediated damage to serum albumin. FEBS Lett 331 (3) : 281-284 (**1993**)
66. Keaney JF, Schwaery Jr, GT, Xu, NicolosiA, RJ, Loscalzo, FoxallJ, TL, VitaJA, 17 ß-oestradiol preserves endothelium vasodilator function and limits low desity lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. Circulation 89 (5) : 2251-2259(**1994**).

67. Krinsky NI, Antioxydants function of carotenoides. Free Rad Biol Med 7 (6) : 617-635 (**1989**).
68. Packer L, Protective role of vitamin E in biological systems. Am J Clin Nutr 53 (4) :1050S-1055S (**1991**).
69. Wirth, D, Christians, ES, Drion, PV, Dessy-Doize, C, Gustin, P, Les protéines de choc thermique (heat shock proteins-Hsps). II. Hsp70 : biomarqueur et acteur du stress cellulaire. Ann. Med. Vet 147 : 127-144(**2003**).
70. GUEYE M. Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge ; (**2007**) thèse de pharmacie, Institut Gilbert Laustriat UMR CNRS 7175-LC1 – Faculté de Pharmacie STRASBOURG I ,2007
71. Barouki R, Morel Y. [Oxidative stress and gene expression]. J Soc Biol (**2001**);195:377–82.
72. Huet O, Duranteau J. ; Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres; Réanimation (**2008**) 17, 387—392, doi:10.1016/j. reaurg.2008.03.020
73. Reid MB, Khawli FA, Moody MR. Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility of unfatigued muscle. J Appl Physiol (**1993**);75:1081–7.
74. Macnee W, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med (**1999**);160:S58–65.
75. Maillard L. Action des acides aminés sur les sucres ; formation des mélanoïdes par voie méthodique. CR Acad Sci (Paris) (**1912**);154:66–8.
76. Boulanger E, Puisieux F, Gaxatte C, Wautier J.-L, Vieillissement : rôle et contrôle de la glycation, Revue de médecine interne 28 (**2007**) 832–840, doi: 10.1016/j.revmed.2007.05.019.
77. Wautier J. Advanced glycosylation end-products or glycotoxins: underevaluated components of diet ? Rev Prat (**2001**);51:1397–9.
78. Witowski J, Bender T, Wisniewska-Elnur J, Ksiazek K, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A, et al. Mesothelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se. Perit Dial Int (**2003**);23:381–90.

79. Nakamura K, Adachi H, Matsui T, Kurit Y, Takeuchi M, Yamagishi S.I,Independent determinants of soluble form of receptor for advanced glycation end products in elderly hypertensive patients ; Metabolism Clinical and Experimental 58 (**2009**) 421–425, doi:10.1016/j.metabol.2008.10.020.
80. Landesberg R, Woo V, et al , The expression of the receptor for glycation endproducts (RAGE) in oral squamous cell carcinomas , Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod (**2008**);105:617-24 doi:10.1016/j. tripleo.2007.08.006
81. Delatour T, Hegele J, Parisod V, Richoz J, Maurer S, Steven M, Buetler T, Analysis of advanced glycation endproducts in dairy products by isotope dilution liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. The particular case of carboxymethyllysine ; Journal of Chromatography A, 1216 (**2009**) 2371–2381, doi:10.1016/j.chroma.2009.01.011
82. Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by Advanced glycation end-products (AGEs) links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. Am J Physiol Endocrinol Metab (**2001**);280:E685–94
83. Avery N.C, Bailey A.J, The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen Pathologie Biologie 54 (**2006**) 387–395, doi:10.1016/j. patbio.2006.07.005.
84. Shuvaev VV, Laffont I, Serot JM, Fujii J, Taniguchi N, Siest G. Increased protein glycation in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging (**2001**);22:397–402.
85. Q. Chen et al, Advanced glycation end products impair function of late endothelial ..., Biochem. Biophys. Res. Commun. (**2009**), doi:10.1016/j.bbrc.2009.02.040
86. Serratrice J, Desnuelle C, Quand penser à une maladie mitochondriale ? ; EMC-Médecine 1 (**2004**) 262–275, doi: 10.1016/j.emcmed.2004.04.007
87. Nevière R, Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique ; Réanimation (**2008**) 17, 185—191, doi:10.1016/j.reaurg.2008.01.009
88. Muravchick S, Clinical implications of mitochondrial disease ; Advanced Drug Delivery Reviews 60 (**2008**) 1553–1560, doi:10.1016/j.addr.2008.03.019

89. Weksler ME. Immune senescence: deficiency or dysregulation. Nutr Reviews (**1995**);53:S3–7.
90. Lesourd B, Modification de la réponse immune chez le sujet âgé ; Rev. du Rhumatisme 71 (**2004**) 446–454, doi:10.1016/j.rhum.2004.03.004
91. Nafziger J, Bessege JP, Guillosson JJ, Damais C, Lesourd B. Decreased capacity of IL-1 production by monocytes of infected elderly patients. Aging Immunol Infec Disease (**1993**);4:25–34.
92. Lesourd B, Laisney C, Salvatore R, Meaume S, Moulias R. Decreased maturation of T cell population factors on the appearance of double negative CD4–, CD8–, CD2+ cells. Arch Gerontol Geriatr (**1994**);4: 139–54.
93. Cossarizza A, Ortolani C, Paganelli R, Monti D, Barbieri D, Sansoni, et al. Age-related imbalance of virgin [CD45RA+] and memory [CD45RO+] cells between CD4+ and CD8+ T lymphocytes in humans : study from newborns to centenarians. J Immunol Res (**1992**); 4:117–26.
94. Mazari L, Lesourd B. Nutritional influences on immune response in healthy aged persons. Mech Ageing Dev (**1998**);104:25–40.
95. Ben-Yehuda A, Szabo P,Weksler ME. Age associated changes in the B-cell repertoire: effects of age on RAG-1 gene expression in murine bone-marrow. Immunology Letters (**1994**);40:287–90.
96. Arreaza EE, Gibbons Jr JJ, SiskingGW,Weksler ME. Lower antibody response to tetanus toxoid associated with higher auto-anti-idiotype antibody in old compared with young humans. Clin Exp Immunol (**1993**);92:169–76.
97. Walrand S,Vasson MP, Lesourd B. The role of Nutrition in Immunity of the Aged. In: Fuller R, Perdigon G, editors. Gur, Flora, Nutrition, Immunity and Health. Oxford UK: Blacwell Pub. (**2003**). p. 237–69.
98. Hayek GM, Mura C, Wu D, Beharka AA, Han SN, Paulson E, et al. Enhanced expression of inducible cyclooxygenase with age in murine macrophages. JImmunol (**1997**);159:2445–51.
99. GALINOWSKI A, Neuropsycho-immunologie : influence du vieillissement sur les mécanismes biologiques du stress, de l'anxiété et de la dépression ; L'Encéphale, (**2006**) ; *32 :* 1112-4, cahier 4

100. Mouthon L. Immunité, auto-immunité et vieillissement. Rev Med Interne (**2008**), doi:10.1016/j.revmed.2008.10.007
101. Cogan E, Hormone therapy of ageing : myths and realities, Rev. Med Brux (**2004**) ; 25 : A 371-5
102. MAITER D, Hormone de croissance et androgènes hormones de jouvence chez le sujet âgé ? LOUVAIN MED. 117: S362-S370, (**1998**)
103. Schumacher et al. Progress in Neurobiology 71,3-29. (**2003**)
104. Saffrey M. Jill, Ageing of the enteric nervous system, Mechanisms of Ageing and Development Vol. 125, Issue 12(**2004**), Pages 899-90, doi:10.1016/j.mad.2004.09.003
105. Manckoundia P, Mourey F, Pfitzenmeyer P, Marche et démences ; Annales de réadaptation et de médecine physique 51 (**2008**) 692–700, doi:10.1016/j.annrmp.2008.08.001
106. Steven W. Copp, Leonardo F. Ferreira, Kyle F. Herspring, Timothy I. Musch, David C. Poole, The effects of aging on capillary hemodynamics in contracting rat spinotrapezius muscle ; Microvascular Research, Volume 77, Issue 2,(**March 2009**), Pages 113-119,doi:10.1016/j.mvr.2008.11.001
107. Charloux A, Brandenberger G, Piquard F, Geny B, Dysregulation of pulsatility in aging: IV. Pulsatile signaling and cardiovascular aging: Functions and regulation of natriuretic peptide signaling ; Ageing Research Reviews, Volume 7, Issue 3, (**October 2008**), Pages 151-163,doi:10.1016/j.arr.2007.12.001
108. Casaclang-Verzosa G, MD, FPCC, Bernard J. Gersh, MB, CHB, DPHIL, FACC, Teresa S. M. Tsang, MD, FACC, Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium ; J Am Coll Cardiol (**2008**);51:1–11, doi:10.1016/j.jacc.2007.09.026
109. Guénard H, Rouatbi S, Aspects physiologiques du vieillissement respiratoire ; Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 230-40
110. Nigam Y, PhD, MSc, BSc; John Knight, PhD, BSc; both, Exploring the anatomy and physiology of ageing Part 3- The digestive system ; NT (**2008**) Vol 104 No 33
111. Moulias S, Myopathies du sujet âgé ; Rev. du Rhumatisme 71 (**2004**) 510–514, doi:10.1016/j.rhum.2003.10.020

112. Nordling J, The aging bladdera significant but underestimated role in the development of lower urinary tract symptoms ; Experimental Gerontology, Volume 37, Issues 8-9, 9 (**August 2002**), Pages 991-999, doi:10.1016/S0531-5565(02)00094-3
113. Bondil P, Vieillissement sexuel : mythes et réalités ; Sexologies (**2008**) 17, 152—173, doi:10.1016/j.sexol.2008.06.001
114. Colson M.-H, Sexualité après 60 ans, déclin ou nouvel âge de vie ? ; Sexologies 16 (**2007**) 91–101, doi:10.1016/j.sexol.2006.11.001
115. Boisnic S, Branchet M.-C, Vieillissement cutané environnemental ; EMC-Dermatologie Cosmétologie 2 (**2005**) 242–247, doi: 10.1016/j. emcdc.2005.10.003
116. Helfrich Y. R, MD; Dana L. Sachs, MD; John J. Voorhees, MD, Overview of Skin Aging and Photoaging ; Dermatol Nurs. (**2008**);20(3):177-183.
117. Svanborg A. Health and vitality. Gteborg: MFR; (**1988**).
118. Hessler RM, Erikkson BG, Debashish D, Steen G, Sundh V, Steen B. The compression of morbidity debate in aging: an empirical test using the gerontological and geriatric population studies in Göteborg, Sweden (H70). ArchGerontolGeriat (**2003**);37:213–22.
119. Morange M. La vie expliquée ? 50 ans après la double hélice. Odile Jacob; (**2003**).
120. Weale RA. Have human biological functions evolved in support of life-span ? Mechanisms of Aging and Development (**1993**);69:65–77.
121. Branchet MC, Boisnic S, Frances, RobertAM. Skin thickness changes in normal aging skin. Gerontology (**1990**);36:28–35.
122. Robert L. Vieillissement du cerveau et démences. Paris: Flammarion; (**1998**).
123. Vieillissement, exercice et médecine préventive ; Science & Sports 21 (**2006**) 181–183, doi:10.1016/j. scispo.2006.07.002
124. Robert L. Mécanismes cellulaires et moléculaires du vieillissement. Paris, NewYork etc.: Masson; (**1983**).
125. Guidelines Committee. European society of hypertension-european society of cardiology: guidelines for the management of arterial hypertension. (**2003**) J Hypertens 2003;21:1011–1053.

126. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on hypertension in the elderly. Hypertension 1994;23:275–285.
127. Recommandations pour la pratique clinique Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. ANAES, avril 2000. ANAES, avril (**2000**).
128. Hanon O, Seux M.-L, Rigaud A.-S, Hypertension artérielle chez le sujet âgé ; EMC-Médecine 1 (**2004**) 381–387, doi: 10.1016/j. emcmed.2004.04.002
129. Bourdel-Marchasson I, Dubroca B, Manciet G, Decamps A, EmeriauJP, Dartigues JF. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. J Am Geriatr Soc (**1997**);45:295–301.
130. Bourdel-Marchasson I, Dubroca B, Letenneur L, Fourrier A, Richard- Harston S, Decamps A, et al. Incidence and predictors of drug-treated diabetes in elderly French subjects. The PAQUID Epidemiological Survey. Diabet Med (**2000**);17:675–81.
131. Lu F-P, Lin K-P, Kuo H-K (**2009**) Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 4(1): e4144. doi:10.1371/journal.pone.0004144
132. Vijg J, Dolle M. E.T, Genome instability: Cancer or aging? ; Mechanisms of Ageing and Development 128 (**2007**) 466–468, doi:10.1016/j.mad.2007.05.004
133. Cure H, Devaud H, Durando X, Bézy O, Intérêt d'une approche multidisciplinaire en psycho-oncologie des personnes âgées ; Annales Médico Psychologiques 165 (**2007**) 220–224, doi:10.1016/S0003-4487(07)00016-9
134. D.M. Parkin, F.I. Bray, S.S. Devesa, Cancer burden in the year 2000. The global picture, Eur. J. Cancer 37 (Suppl. 8) (**2001**) S4–S66.
135. Chen H, Cantor A, Meyer J, Beth Corcoran M, Grendys E, Cavanaugh D, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy ? A prospective pilot study. Cancer (**2003**);97: 1107–14.
136. M. Tubiana, Le vieillissement : aspects médicaux et sociaux C. R. Biologies 325 (2002) 699–717.

137. Izddine M, L'Alzheimer progresseau Maroc ;(**2007**) MHI numéro 763 Semaine du 19 au 25 octobre 2007.
138. Duyckaerts C, Colle MA, Delatour B, Hauw JJ. Maladie d'Alzheimer : les lésions et leur progression. Rev Neurol (**1999**); 155(4S):17–27.
139. Antoine V, Rigaud A.-S, Maladie d'Alzheimer : prendre en compte les facteurs de risque et pathologies cardiovasculaires ; La revue de médecine interne 27 (**2006**) 21–31, doi:10.1016/j.revmed.2005.04.037.
140. Zerrour L, Maladie de Parkinson : Première opération chirurgicale réussie au Maroc ; (**2007**) Aujourd'hui le Maroc N°1527, le 24-10-2007.
141. Chrysostome V, Tison F. Epidémiologie des syndromes parkinsoniens. Rev Neurol (**2003**);159:343–52.
142. Fraix V, Thérapie génique et maladie de Parkinson ; La revue de médecine interne 25 (**2004**) 524–527, doi:10.1016/j.revmed.2004.03.005
143. Ruberg M, Maladie de Parkinson: Vers un mécomisme de mort neuronale ; Annales de l'Institut Pasteur/Actualités, Volume 11, Issue 2, 6 April (**2000**), Pages 25-45, doi:10.1016/S0924-4204(00)80009-8 .
144. Defebvre L, La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés ; Médecine Nucléaire 31 (**2007**) 304–313, doi:10.1016/j.mednuc.2007.03.013.
145. CHERKAOUI N, Ostéoporose au Maroc, samedi 16 septembre (**2006**).
146. World Health Organization and The Bone and Joint Decade. The global economic and healthcare burden of musculoskeletal disease. October (**2001**)
147. Breuil V, Euller-Ziegler L, Nutrition et vieillissement osseux l'ostéoporose, Nutrition clinique et métabolisme 18 (**2004**) 212–218, doi:10.1016/j.nupar.2004.10.005
148. Blain H, Faut-il dépister l'ostéoporose du sujet âgé ? La Revue de médecine interne 29 (**2008**) 269–270, doi:10.1016/j.revmed.2007.10.413

149. L'incontinence : Fini le silence, revue Info Échange pour les aîné(e)s ; Volume 8, numéro 1, (**1999**)
150. HAAB F, Rapport sur le thème de l'incontinence urinaire, Ministère de la Santé et des Solidarités (France), (Avril **2007**)
151. Desmettre T, Lecerf J.-M, Cataracte et nutrition ; EMC-Ophtalmologie 2 (**2005**) 218–223, doi: 10.1016/j.emcop.2005.03.002
152. Poortmans JR, Carpentier YA. Sarcopénie, vieillissement et exercice. Science & Sports (**2008**), doi:10.1016/j.scispo.2007.01.007
153. Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the cardiovascular health study. J Am Geriatr Soc (**2006**);54:56–62.
154. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. J Am Geriatr Soc (**2004**);52:80–5.
155. Bouccara D, Presbyacousie ; EMC - Oto-rhino-laryngologieVolume 2, Issue 4, November (**2005**), Pages 329-342, doi:10.1016/j.emcorl.2005.09.004
156. Rigaud A.-S, Dépression et vieillissement ; L'Encéphale (**2008**) Hors-série 2, 9-13
157. Cunningham DA, Paterson DH, Koval JJ, St Croix CM : A model of oxygen transport capacity changes for independently living older men and women. Can J Appl Physiol (**1997**) ; 22 : 439-53.
158. Berdah J, Comment rester en forme(s) après 50 ans ? ; Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 (**2006**) 920–926, doi:10.1016/j.gyobfe.2006.07.035
159. Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale, Recommandations pour la pratique clinique Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée Argumentaire Novembre (**2005**)
160. Harridge SDR, Kryger A, Stensgaard A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. Muscle Nerve (**1999**);22:831–9.
161. Frontera WR, Bigard AX. The benefits of strength training in the elderly. Sci Sports (**2002**);17:109–16.
162. Rolland Y, Vellas B. La sarcopénie. La Revue de médecine interne (**2008**), doi:10.1016/j.revmed.2008.08.013

163. Cynober L, Jourdan M, Aussel C, Guillet C, Walrand S, Boirie Y, Sarcopénie des sujets âgés : libérez les acides aminés ! ; Nutrition clinique et métabolisme 18 (**2004**) 198–204, doi:10.1016/j.nupar.2004.10.002
164. Schuit A.J, Physical activity, body composition and healthy ageing ; Science & Sports 21 (**2006**) 209–213, doi:10.1016/j.scispo.2006.06.004
165. Eberhard Y, Mieux vivre et mieux vieillir grâce à la pratique du sport chez les personnes ayant des déficits intellectuels ; Science & Sports 21 (**2006**) 236–242, doi:10.1016/j.scispo.2006.06.005
166. KAPPELER L, EPELBAUM J, Aspects biologiques de la longévité et du vieillissement ;(**2005**) Rev. Epidemiol Sante Publique, 2005, 53 : 235-241.
167. Rogina B, Sir2, caloric restriction and aging ; Pathologie Biologie 54 (**2006**) 55–57, doi:10.1016/j.patbio.2005.04.003
168. Balaphas A, Betend R, Brueggen M.-C, Chenu A, Cosson P, Souilié P, Manger moins pour vivre plus : la restriction calorique livre ses premiers secrets ; Revue Med Suisse (**2008**) ; 4 : 999-1000
169. FERRY M, BASES NUTRITIONNELLES POUR UN VIEILLISSEMENT RÉUSSI ; Cah. Nutr. Diét., 43, 2, (**2008**)
170. Nathans AB, Neff MJ, Jurkovich GJ et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. Ann Surg (**2002**); 236: 814–822.
171. Lin Y, Huang R, Santanam N et al. Profiling of human cytokines in healthy individuals with vitamin E supplementation by antibody array. Cancer Letters (**2002**); 187: 17–24.
172. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. Am J Clin Nutr (**2003**); 77: 512–516.
173. SALLANTIN N, Le médecin généraliste face au vieillissement. thèse de médecine, faculté de médecine NECKER-ENFANTS MALADES, UNIVERSITE RENE DESCARTES, (**2002**).
174. Jamin C, Madelenat P, Traitement hormonal de la ménopause : pour ; Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (**2008**) 98–103, doi:10.1016/j.gyobfe.2007.11.008

175. Nair K, Rizza R, O'Brien P, Dhatariya K, Short K, Nehra A, Vittone J, Klee G, Basu A, Basu R, Cobelli C, Toffolo G, Dalla Man C, Tindall D, Melton J, Smith G, Khosla S, Jensen M, DHEA in Elderly Women and DHEA or Testosterone in Elderly Men ; N Engl J Med (**2006**);355:1647-59.
176. Tubiana M, L'avancement en âge, l'individu et la société ; C. R. Biologies 331 (**2008**) 874–877, doi:10.1016/j.crvi.2008.01.003
177. Loriaux M, La mort, colonisée par la vieillesse ? Ethique & Sante (**2006**); 3: 43-48
178. Pocock G, Richards C, Brun J.-f, Physiologie humaine : les fondements de la médecine, edition Elsevier Masson, (**2004**), p.62
179. Karimi Kinyamu H, Archer T.K, Modifying chromatin to permit steroid hormone receptor-dependent transcription ; Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression, Volume 1677, Issues 1-3, 15 March (**2004**), Pages 30-45, doi:10.1016/j.bbaexp.2003.09.015
180. Kampa M, Castanas E. Membrane steroid receptor signaling in normal and neoplastic cells. Mol Cell Endocrinol (**2006**), 246, 76-82
181. Falkenstein E. et al Multiple actions of steroid hormones-a focus on rapid, non genomic effets. Pharmacol rev (**2000**), 52, 513-555
182. Lamb J. F, Ingram, Richalet J-P, Duizabo D, Manuel de physiologie. édition Elsevier Masson, (**1990**), p368
183. SAINTE-MARIE Y, OUVRARD-PASCAUD A, JAISSER F, Rôles physiopathologiques de l'aldostérone : apport des modèles animaux. FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES (**2005**)
184. Hennen G, Endocrinologie. édition Boeck Université, (**2001**), p. 283, 284
185. Brooker C, Langlois-Wils I, Lepresle E, Gould D, L e corps humain: Étude, structure et fonction Le rôle infirmier dans la pratique clinique. deuxième édition. Boeck Université, (**2000**)
186. Bouvattier C, Androgènes et cerveau. Archives de pédiatrie 14 (**2007**) 590–592, doi:10.1016/j.arcped.2007.02.023
187. Ganong W, Jobin M, Physiologie médicale. Deuxième édition. Boeck Université, (**2005**), p.345, 346

188. Harvey J, Berry J. A, Andropausein the Aging Male. The Journal for Nurse Practitioners – JNP(**2009**), doi:10.1016/j.nurpra.2008.09.019

189. Gompel A, Forgez P, Courtin A, Isoformes du récepteur de la progestérone : rôle dans la cancérogenèse mammaire. 28es journées de la SFSPM, Lille, novembre (**2006**)

190. Tissier F., Hoang C. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-014-A-10, (**2007**).

192. Rouvière H, Delmas A. In: Glandes supra-rénales. Anatomie humaine : le tronc. Paris: Masson; (**2002**). p. 545-50.

193. Samara-Boustani D, Bachelot A., Pinto G., Thibaud E., Polak M., Touraine P. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), (**2008**) Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-20, 2008.

194. Young J, Schaison G. Que **savons**-nous de la DHEA ? (**1996**) Rev. Fr Endocrinol Clin 1996 ; 37 : 133-142

195. J Young et G Schaison. Diminution de la sécrétion surrénalienne de DHEA avec l'âge : adrénopause ? (**2001**) Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0720, 2001, 4 p

196. Belanger A, Brochu M, Cliche J, Plasma levels of steroid glucuronides inprepubertal, adult and elderly men ; J SteroidBiochem (**1986**), 24(5) :1069-72

197. Galman C, Angelin B and Rudling M. Prolonged stimulation of the adrenals bycorticotrop in suppresses hepatic low-density lipoprotein and high-density lipoprotein receptors and increases plasma cholesterol. Endocrinology 143:1809-16, (**2002**).

198. Viitanen L, Salminen T, Structural studies on sterol carrier protein-2from plants, 23rd European Crystallographic Meeting, ECM23, Leuven, 2006 Acta Cryst. (**2006**). A62, s142

199. Schroeder F, Atshaves B.P, McIntosh A.L, Gallegos A.M, Storey S.M, Parr, John R. Jefferson R. D, Ball J.M, KierA. B, Sterol carrier protein-2: New roles in regulating lipid rafts and signaling, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – (**2007**) Molecular and Cell Biology of Lipids, Volume 1771, Issue 6, June 2007, Pages 700-718, doi:10.1016/j. bbalip.2007.04.005

200. Chi-Chuan Yu and Pi-Hsueh S. Li, In vivo inhibition of steroidogenic acute regulatory protein expression by dexamethasone parallels induction of the negative transcription factor DAX-1, (**2006**) rev. Endocrine, Volume 30, Number 3 / décembre 2006, p.313-323, 10.1007/s12020-006-0010-7

201. Jefcoate CR, DiBartolomeis MJ, Williams CA, McNamara BC, ACTH regulation of cholesterol movement in isolated adrenal cells, J Steroid Biochem. (**1987**);27(4-6):721-9.

202. Tsigos C and chrousos G. Stress, endocrine manifestations and diseases. (**1995**) Handbookof Stress Medicine:61-65, 1995.

203. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. (**1985**) Important Adv Oncol. 1985:193-217.

204. Johannessen, M, Pedersen Delghandi, M, and Moens, U. What turns CREB on? (**2004**) - Cell Signall.; 10:1211-1227.

205. Sugawara T, Lin D, Holt JA, Martin KO, Javitt NB, Miller WL, Strauss JF 3rd, Structure of the human steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene: StAR stimulates mitochondrial cholesterol 27-hydroxylase activity. Biochemistry. (**1995**) Oct 3;34(39):12506-12.

206. Butenandt A. et Dannenbaum H, (**1934**). Z physiol, Vol. 229, 192.

207. Migeon C.J. et Plager J.E, (**1954**). J Biol Chem, Vol. 209, 767.

208. Symington T., Duguid W.P. et Davidson J.J., Effect of exogenous corticotropin on the histochemical pattern of the human adrenal cortex and a comparison with the changes during stress. (**1956**) J Clin Endocrinol Metab, Vol. 16, 580.

209. Baulieu E.E., Esters-sulfates de stéroïdes hormonaux. Isolement de l'ester-sulfase de 5-androstène 3b -ol 17-one (déhydroépiandrostérone) dans une tumeur cortico-surrénalienne. Absence de stéroïde libre. (**1960**) C.R. Acad Sci, Vol. 251, 1421-1423.

210. Belaisch J, La DHEA : désir et résistance. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 30 (**2002**) 961–969, doi:10.1016/S1297-9589(02)00490-3

211. Blouin K, Despre J.P, Couillard C, Tremblay A, Prud'homme D, Bouchard C, Tchernof A, Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men. Metabolism Clinical and Experimental 54 (**2005**) 1034– 1040, doi:10.1016/j. metabol.2005.03.006

212. Laughlin GA & Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (**2000**); 85:3561–3568.

213. Katz S, Morales AJ. DHEA and DHEAs as therapeutic options in menopause. Seminars in reproductive endocrinology 1998;16: 161–70.

214. Nonnenmacher L, Informations réactifs : DHEA, DHEA-sulfate, 17α-OH progestérone ; Immuno-analyse & Biologie spécialisée 17 (**2002**) 348–355

215. Sandrine A.K, Gilbert B, Dosages radioimmunologiques et par spectrométrie de masse de la 7α-hydroxy-déhydroépiandrostérone sérique chez la souris et chez l'homme. Modification des taux par des traitements et dans le cas de la maladie d'Alzheimer, Université de Paris 06, bibl.: 567 ref. N° : 98 PA06 6393 (**1998**)

216. Arlt W, Dehydroepiandrosterone and ageing. (**2004**) Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 18, No. 3, pp. 363–380, 2004, doi:10.1016/j.beem.2004.02.006

217. Baulieu E.E, Legrain S, Lahlou N, and all, Dehydroepiandrosterone Replacement Administration: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Healthy Elderly Subjects, (**2000**) J. Clin Endocrinology & Metabolism, Vol. 85, No. 9 3208-3217

218. Rapport sur la DHEA, Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, (**2001**) AFSSAPS, Groupe ad hoc du 3 juillet 2001
219. Mühlen D.V, Laughlin G.A, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, The Dehydroepiandrosterone And WellNess (DAWN) study: Research design and methods. Contemporary Clinical Trials 28 (**2007**) 153–168, doi:10.1016/j.cct.2006.04.009
220. DANA A, GLEI, AND GOLDMAN N, Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) and Risk for Mortality Among Older Taiwanese. Ann Epidemiol (**2006**);16:510–515, doi:10.1016/j.annepidem.2005.09.010
221. Suzuki M, Wright LS, Marwah P, Lardy JA, Svendsen CN. Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. (**2004**) Proc Nat Acad Sci 2004;101:3202–7.
222. ULMANN L, RODEAU J.-L, DANOUX L, CONTET-AUDONNEAU J.-L, PAULY G, ANDSCHLICHTER R, Dehydroepiandrosterone and neurotrophines favor axonal growth in a sensory neuron-keratinocyte coculture model. Neuroscience 159 (**2009**) 514–525, doi:10.1016/j.neuroscience.2009.01.018.
223. Maninger N, Wolkowitz O.M, Reus V.I, Epel E.S, Mellon S.H, Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). Frontiers in Neuroendocrinology 30 (**2009**) 65–91, doi:10.1016/j.yfrne.2008.11.002
224. Saad F, Hoesl C.E, Oettel M, Fauteck J.-D, Römmler A, Dehydroepiandrosterone Treatment in the Aging Male What Should the Urologist Know ? European Urology 48 (**2005**) 724–733, doi:10.1016/j.eururo.2005.06.020
225. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, et al. Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanisms. Endocrinology (**2003**); 144: 3449–3455.

226. Williams MR, Ling S, Dawood T, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (**2002**); 87: 176–181.

227. Krug A.W, Langbein H, Ziegler C.G, Bornstein S.R,Eisenhofer G, Ehrhart-Bornstein M, Dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S) promotes neuroendocrine differentiation of chromaffin pheochromocytoma PC12 cells. Molecular and Cellular Endocrinology 300 (**2009**) 126–131, doi:10.1016/j.mce.2008.10.026

228. Marcelli C, La DHEA est-elle un traitement préventif de la perte osseuse et de l'ostéoporose ? Revue du rhumatisme 70 (**2003**) 1–3, doi:10.1016/S1169-8330(02)00002-9

229. A.D. Genazzani, M. Stomati, C. Strucchi, S. Puccetti, S. Luisi and A.R. Genazzani, Oral dehydroepiandrosterone. In: secretion in early and late postmenopausal womenFertil Steril **76** supplementation modulates spontaneous and growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone and insulin-like growth factor–1 (**2001**), pp. 241–248.

230. F. Labrie, P. Diamond, L. Cusan, J.L. Gomez, A. Bélanger and B. Candas, Effect of a 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina and endometrium in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab **82** (**1997**), pp. 3498–3505.

231. D.T. Villareal, J.O. Holloszy and W.N. Kohrt, Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. Clin Endocrinol **53** (**2000**), pp. 561–568.

232. E.E. Baulieu, G. Thomas, S. Legrain, N. Lalhou, M. Roger, V. Faucouneau et al, Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate and aging : contribution of DHEA age Study to a socio-biomedical issue. Proc Natl Acad Sci USA **97** (**2000**), pp. 4279–4284.

233. W. Arlt, F. Callies, J.C. Van Vlijmen, I. Koehler, M. Reincke, M. Bidlingmaier et al, Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. N Engl J M **341** (**1999**), pp. 1013–1020

234. L.F. Morsink, N. Vogelzangs, B.J. Nicklas, A.T. Beekman, S. Satterfield, S.M. Rubin, K. Yaffe, E. Simonsick, A.B. Newman, S.B. Kritchevsky, B.W. Penninx, Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study, Psychoneuroendocrinology 32 (**2007**) 874–883.

235. Kahn AJ, Halloran B, Wolkowitz O, Brizendine L, Dehydroepiandrosterone supplementation and bone turnover in middle-aged to elderly men. J Clin Endocrinol Metab. (**2002**) Apr;87(4):1544-9.

236. Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F, Pieri M, Rovati L, Genazzani AR, Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. Fertil Steril. (**2003**) Dec;80(6):1495-501.

237. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. Biol. Psychiatr (**1999**) ; 45 : 1533-41.

238. Rabkin JG, Ferrando SJ, Wagner GJ, Rabkin R. DHEA treatment for HIV + patients : effects on mood, androgenic and anabolic parameters. Psychoneuroendocrinol (**2000**) ; 25 : 53-68.

239. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friendland M, Brizendine L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone.Am J Psychiatr (**1999**) ; 156 : 646-9.

240. Raven PW, Hinson JP, Dehydroepiandrosterone (DHEA) and the menopause: an update. Menopause Int. (**2007**) Jun;13(2):75-8.

241. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Côté I, Bérubé R, Bélanger P, Martel C, Labrie C, Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 111 (**2008**) 178–194, doi:10.1016/j. jsbmb. 2008.06.003

242. Raven W, Hinson J.P, DHEA and the menopause: a new approach to HRT? Menopause Int (**2001**);7:175-180, doi:10.1258/136218001100321506.

243. Moffat SD, Zonderman AB, Harman SM, Blackman MR, Kawas C, Resnick SM, The relationship between longitudinal declines in dehydroepiandrosterone sulfate concentrations and cognitive performance in older men. Arch Intern Med. (**2000**) Jul 24;160(14):2193-8.

244. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. Cochrane Database of Systematic Reviews (**2006**), Issue 4. Art. No.: CD006221. DOI: 10.1002/14651858.CD006221.

245. Van Niekerk JK, Huppert FA, Herbert J, Salivary cortisol and DHEA: association with measures of cognition and well-being in normal older men, and effects of three months of DHEA supplementation. Psychoneuroendocrinology. (**2001**) Aug ; 26(6):591-612

246. Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI, Costa MM, Yaffe K, Walton P, Raskind M, Peskind E, Newhouse P, Sack D, De Souza E, Sadowsky C, Roberts E; DHEA-Alzheimer's Disease Collaborative Research. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology. (**2003**) Apr 8;60(7):1071-6.

247. Acacio BD, Stanczyk FZ, Mullin P, Saadat P, Jafarian N, Sokol RZ, Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long-term daily oral administration to healthy young men. Fertil Steril. (**2004**) Mar;81(3):595-604.

248. Arrêté du 19 déc. 2002 portant additif N°58 à la pharmacopée, ministère de la santé. (**2003**) Journal Officiel du 11 janvier 2003. p.650

249. Van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, West JP, McGuire JL. A double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus. Lupus. (**1999**);8(3):181-7.

250. Van Vollenhoven RF, Dehydroepiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus. Expert Opin Pharmacother. (**2002**) Jan;3(1):23-31.

251. REITER WJ. SYCHA A. SCHATZL G. POKORNY A ... and MARBERGER M. DHEA in the treatment of erectile dysfunction : a prospective, double blind, randomized, placebo controlled study.(**1999**) Urology 53 : 590-5, 1999
252. Cawood EH, Bancroft J. Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. Psychol Med (**1996**);26(5):925–36.
253. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. (**1994**) J Clin Endocrinol Metab 1994;78(6):1360–7.
254. Von Mühlen D, Laughlin G.A, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, The Dehydroepiandrosterone And WellNess (DAWN) study: Research design and methods. Contemporary Clinical Trials 28 (**2007**) 153–168, doi:10.1016/j.cct.2006.04.009
255. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. (**1999**) N Engl J Med 1999;341 (14):1013–20.
256. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther (**2000**);26(2):191–208.
257. Barrett-Connor E, von Mühlen D, Laughlin GA, Kripke A, Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. (**1999**) J Am Geriatr Soc. 1999 Jun;47(6):685-91.
258. Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI, Costa MM, Yaffe K, Walton P, et al. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology. (**2003**) Apr 8;60(7):1071-6.
259. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M,et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. Proc Natl Acad Sci U S A. (**2000**) Apr 11;97(8):4279-84.
260. Moyer P, MA DHEA Improves Quality of Life in Women With SLE. Medscape Medical News, (**2004**)

261. Barret Connor E, Goodman Gruen D. The epidemiology of DHEAs and cardiovascular disease. Ann New York Acad Sci (**1995**);774: 259–70.

262. Johannes CB, Stellato RK, Feldman HA, Longcope CH, McKinlay JB. Relation of DHEA and DHEA s with cardiovascular disease risk factors in Women: longitudinal results from the Massachussetts women health study. J clin epidemiol (**1999**);52:95–103.

263. Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. DHEA reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. J Clin Endocrinol Metab (**1988**); 66:57–61.

264. Barnhart KT, Freeman E, Grisso JE, Nestler J. The effect of DHEA supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters and health related quality of life. J Clin Endocrinol Metab (**1999**);84:3896–902.

265. Casson PR, Santoro N, Elkind Hirsch K, Buster JE. Postmenopausal administration increases free insulin-like growth factor I and decreases high-density lipoproteine: a six-month trial. Fertil Steril (**1998**);70:107–10.

266. Kimonides VG, Spillantini MG, Sofroniew MV, Fawcert JW, Herbert J. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures. Neuroscience (**1999**) ; 89 : 429-36.

267. Vallee M, Mayo W, Darnaudery M, Corpechot C, Young J, Koehl M, et al. Neurosteroids : deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenole sulfate levels in the hippocampus. Proc Natl Acad Sci USA (**1997**) ; 94 : 14865-70.

268. Carlson LE, Sherwin BB. Relationships among cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate and memory in a longitudinal study of healthy elderly men and women. Neurobiol Aging (**1999**) ; 20 : 315-24.

269. Barrett-Connor E, Von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associeted with depressed mood in older women : the Rancho Bernardo Study. J Am Geriatr Soc (**1999**) ; 47 : 685-91.

270. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. Biol. Psychiatr (**1999**) ; 45 : 1533-41.

271. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friendland M, Brizendine L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone.Am J Psychiatr (**1999**) ; 156 : 646-9.

272. Løvås K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, Fougner KJ, Uhlving S, Nedrebø BG, Myking OL, Kämpe O, Husebye ES, Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. (**2003**) J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1112-8.

273. Meston CM, Heiman JR. Acute dehydroepiandrosterone effects on sexual arousal in premenopausal women. J Sex Marital Ther. (**2002**) Jan-Feb;28(1):53-60.

274. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B, Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. N Engl J Med. (**1999**) Sep 30;341(14):1013-20.

275. Hunt P, Gurnell E, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JAH, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement an Addison's disease in a randomised, double-blind trial. J Clin Endocrinol Metab (**2000**) ; 85 :4650-6.

276. Haffner SM, Valdez RA, Mykaen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrostenedione sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentation in non diabetic men. Metabolism (**1994**) ; 43 : 599-603.

277. De Goursac C, LA DHEA, hormone de jouvence ou hormone de confort ? Actualités IMAAGE, (**2007**)

278. Martin-du Pain R.-C, Les hormones de jouvence sont-elles cancérigènes ? Annales d'endocrinologie (**1999**), 60, 392-397.
279. Kopplow K, Wayss K, Enzmann H, Mayer D, Dehydroepiandrosterone causes hyperplasia and impairs regeneration in rat liver. Int J Oncol. (**2005**), Dec; 27(6):1551-8.

Références sites Web

8. Données des recensements INSEE.www.insee.fr
28. Henderson S, TARGETING TELOMERES AND CANCER FOR 'DUMMIƏS' .The science creative quarterly (2008) Available from: URL : http://www.scq.ubc.ca/targeting-telomeres-and-cancer-for-dummi
191. Atlas d'histologie humaine et animale http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/index.htm)

Références des figures et tableaux

Figure 1 : Henderson S, TARGETING TELOMERES AND CANCER FOR 'DUMMI?S' .The science creative quarterly (2008) Available from: URL : http://www.scq.ubc.ca/targeting-telomeres-and-cancer-for-dummi

Figure 2 : Marchetti P, Apoptosis: basic knowledge and applications. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (**2005**) 632–641, doi:10.1016/j.gyobfe.2005.06.015

Figure 3 : Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A, Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases ; Revue du Rhumatisme 74 (**2007**) 636–643, doi:10.1016/j.rhum.2006.12.009

Figure 4 : Koechlin-Ramonatxo C, Oxygène, stress oxydant et supplémentations antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires ; Nutrition clinique et métabolisme 20 (**2006**) 165–177, doi:10.1016/j.nupar.2006.10.178

Figure 5 : le même que le figure 3

Figure 6 : Berger MM, Oligoéléments : quoi de neuf ? Swiss Med Forum (**2003**);31:720–6.

Figure 7 : Leeuwenburgh C, Heinecke JW, Oxidative stress and antioxidants in exercise. Curr Med Chem (**2001**);8:829–38

Figure 8, 9 et 10 : Boulanger E, Puisieux F, Gaxatte C, Wautier J.-L, Vieillissement : rôle et contrôle de la glycation, Revue de médecine interne 28 (**2007**) 832–840, doi: 10.1016/j.revmed.2007.05.019

Figure 11 : Serratrice J, Desnuelle C, Quand penser à une maladie mitochondriale ? ; EMC-Médecine 1 (**2004**) 262–275, doi: 10.1016/j.emcmed.2004.04.007.

Figure 12 : Nevière R, Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique ; Réanimation (**2008**) 17, 185—191, doi:10.1016/j.reaurg.2008.01.009

Figure 13 : Weale RA. Have human biological functions evolved in support of life-span ? Mechanisms of Aging and Development (**1993**);69:65–77.

Figure 14 : Vieillissement, exercice et médecine préventive ; Science & Sports 21 (**2006**) 181–183, doi:10.1016/j. scispo.2006.07.002

Figure 15 : Tissier F., Hoang C. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-014-A-10, 2007.

Figure 16 : Atlas d'histoligie humaine et animale

http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/index.htm)

Figure 17 : Samara-Boustani D., Bachelot A., Pinto G., Thibaud E., Polak M., Touraine P. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-20, 2008

Figure 18, 19 et 20 : Schroeder F, Atshaves B.P, McIntosh A.L, Gallegos A.M, Storey S.M, Parr, John R. Jefferson R. D, Ball J.M, KierA. B, Sterol carrier protein-2: New roles in regulating lipid rafts and signaling, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, Volume 1771, Issue 6, June 2007, Pages 700-718, doi:10.1016/j.bbalip.2007.04.005

Tableau 1 et 2 : Mazari L, Lesourd B. Nutritional influences on immune response in healthy aged persons. Mech Ageing Dev 1998;104:25–40.

Tableau 3 : Charloux A, Brandenberger G, Piquard F, Geny B, Dysregulation of pulsatility in aging: IV. Pulsatile signaling and cardiovascular aging: Functions and regulation of natriuretic peptide signaling ; Ageing Research Reviews, Volume 7, Issue 3, October 2008, Pages 151-163,doi:10.1016/j.arr.2007.12.001

Tableau 4 : Tiku ML, Gupta S, Deshmukh DR. Aggrecan degradation in chondrocytes is mediated by reactive oxygen species and protected by antioxidants. Free Radic Res 1999;30:395–405.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaisse en restant fidèle à leur renseignement.

- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.

- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة

- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لا أحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2009 أطروحة رقم: 48

الشيخوخة :
مفعول إضافة الديهيدرو إبي أندروسترون

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :.....

من طرف

السيد : سمير نمر
المزداد في: 25 يونيو 1980 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الشيخوخة- الديهيدرو إبي أندروسترون – التعويض الهرموني.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: العياشي شبراوي أستاذ في الكيمياء الحيوية	رئيس
السيدة: كاتم العلوي أستاذة في علم الصيدلة	مشرف
السيد: عبد القادر التايب أستاذ في علم التقنيات الحيوانية	أعضاء
السيد: محمد الحسن غربي أستاذ في علم الغدد الصم وأمراض الأيض	