



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



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

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

Présenté par :

Le : 13/06/2024

TEBBAKH AYA

TEBBANI AMINA

Jury d'évaluation :

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

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

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

Année universitaire 2023 – 2024



Remerciement

La réalisation de ce travail de recherche est le fruit de plusieurs mois de dur labeur. Pendant tout ce temps, nous avons reçu énormément de soutien de plusieurs personnes à qui nous souhaitons dire Merci.

Nous tenons tout d'abord à remercier notre encadrante de mémoire, **Mme Benlatrèche Moufida**, qui n'a ménagé aucun effort pour voir notre travail évoluer au jour le jour. Madame, nous vous disons merci infiniment pour tous les conseils qui nous les seront éternellement utiles.

Nous remercions également toute **l'équipe pédagogique de l'université des Frères Mentouri Constantine 1** et les professionnels responsables de notre formation.

Nous tenons à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail :

Mme ZERIZER SAKINA et Mme CHAIB AOUETEF.

Enfin, nous ne saurons terminer sans remercier toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.

Merci



Dédicaces



(وَأَجْرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ...)

Allah, Tu as connu mes années de labeur dans mon université et tu ne les as pas gaspillées, Tu as connu ma douleur et mon anxiété et tu ne l'as pas ignoré, Tu as connu ma tristesse et mon angoisse et tu ne l'as pas oublié. Vous m'avez honoré d'une «graduation» avec grâce, miséricorde et générosité. الحمد لله، pour toutes les bénédictions.

*À mon cher père " **TEBBAKH Ismail**" chaque mot semble bien fade pour exprimer l'amour profond et la gratitude infinie que j'ai pour toi ; pour les innombrables sacrifices que tu as consentis pour mon éducation. Tu as été bien plus qu'un guide ; tu as été modèle d'honnêteté, de sérieux et de responsabilité. Ta présence incarne pour moi la quintessence de la persévérance, de la créativité et du dévouement sans bornes.*

*À ma merveilleuse mère " **BELHI Wassila** ", aucun mot ne saurait capturer la profondeur de l'amour et de l'affection que je ressens pour toi, tu es bien plus qu'une mère, tu es mon phare de générosité et mon exemple de dévouement. Ta tendresse infinie est une source inépuisable de réconfort, et je te suis infiniment reconnaissante pour chaque instant où tu as été là pour moi, sans jamais faillir. Merci pour ta présence rassurante et pour tous ses instants où ton amour inconditionnel a été ma plus grande force.*

*À ma chère sœur, " **TEBBAKH Asma**", mon cher frère, " **TEBBAKH Abd errahmen** ", Les mots ne suffiront jamais à décrire l'amour que j'ai pour toi. Tes soutiens et tes fraternités ont été des piliers solides sur lesquels je me suis appuyée tout au long de ce parcours. Tes encouragements constants et tes croyances en mes capacités m'ont donné la force de persévérer, même dans les moments les plus difficiles. Tes présence est un rappel constant de l'amour fraternel et du soutien inconditionnel. Merci pour chaque sourire, chaque conseil, et chaque moment de complicité que nous avons partagé.*

*A mes **chères amies**,*

Une à une, merci pour chaque moment que vous avez passé avec moi et pour chaque mot d'encouragement et de soutien. Vous avez toujours été la deuxième famille que j'ai choisie. Votre soutien et votre amour ont toujours été la lumière qui éclaire mon chemin. Votre amitié a rendu ce parcours académique encore plus enrichissant et mémorable.

À tous ceux qui m'ont soutenu,

Vos encouragements et votre soutien ont été essentiels à ma réussite. Merci du fond du cœur. Vous êtes la raison de cet accomplissement, vous êtes la fierté que je porte et je vous serai éternellement reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Dédicaces



الحمد لله على التمام ولذة الختام

من قال " انا لها " نالها،
لم تكن الرحلة قصيرة ولا ينبغي لها أن تكون
لم يكن الحلم قريبا ولا الطريق كان محفوقا بالتسهيلات
لكني فعلتها ونلتها

الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا،
الذي بفضلها ها أنا اليوم أنظر إلى حلم طال انتظاره وقد أصبح واقعا أفخر به.

إلى ملاكي الطاهر وقوتي بعد الله، داعمتي الأولى والأبدية امي
" سخري فريدة " أهديك هذا الانجاز الذي لولا تضحياتك لما كان له وجود، ممتنة لأن الله قد اصطفاك لي من البشر أما يا خير
سند وعوض.

إلى الرجل العظيم الذي دعمني بلا حدود وأعطاني بلا مقابل أبي حبيبي " جمال تباتي "

إلى من قيل فيهم " سَنَسُدُّ عَضُدَكَ بِأَخِيكَ "
إلى من ساندوني بكل حب وقت ضعفي، سندي والكتف الذي أستند عليه دائما
إلى إخوتي " زينب، خالد، يوسف، بثينة ".

Amina

Liste d'abréviations

ACTH : Adréno Cortico Trophique Hormone
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AFP : Alpha-foetoprotéine
AFPr : Récepteur de l'alpha-foetoprotéine
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARNm : Acide Ribonucléique Messager
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
C. Elegans : Caenorhabditis elegans
COVID-19 : Coronavirus Disease 2019
CRP : Protéine C Réactive
CRTC2 : CREB Regulated Transcription Coactivator 2
CYP11A : Cytochrome P450 11A
CytP450-c17 : Cytochrome P450 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase
CytP450-scc : Cytochrome P450 Stéroïdogénèse
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DHEA(S) : Déhydroépiandrostérone (Sulfate)
DHEA-S : Déhydroépiandrostérone Sulfate
DHEAS : Sulfate de Déhydroépiandrostérone
E. coli : Escherichia coli
ESPT : État de Stress Post-Traumatique
FSH : follicle-stimulating hormone

GAG : Glycosaminoglycanes
GH : Hormone de Croissance (Growth Hormone)
GnRH : gonadotropin-releasing hormone
HERV-K102 : Rétrovirus endogène humain
IFN-γ : Interféron Gamma
IGF-1 : Insulin-Like Growth Factor 1
IIS : Insulin/Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1)-Like Signaling Pathway
IL-1 : Interleukine 1
IL-1β : Interleukine-1 Beta
IL-2 : Interleukine 2
IL-4 : Interleukine 4
IL-5 : Interleukine 5
IL-6 : Interleukine 6
IL-6 sR : Récepteur soluble de l'interleukine-6
IL-10 : Interleukine 10
IL-12 : Interleukine 12
LED : Lupus Érythémateux Disséminé
LH : luteinizing hormone
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NF-κB : Facteur Nucléaire Kappa B
NK : Natural Killer (Cellule Tueuse Naturelle)
NLR : NOD-Like Receptor
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies

PNAS : Proceedings of the National Academy of Sciences
PNG : Portable Network Graphic
P450C17 : Cytochrome P450C17
PNUD : Programme des Nations Unies pour le Développement
SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
SIRT : Silent mating type Information Regulation two
SIRT1 : Sirtuin 1
SIRT7 : Sirtuin 7
SSBG : Sex Steroid-Binding Globulin
StAR : Steroidogenic Acute Regulatory Protein
T CD8+ : Lymphocytes T Cytotoxiques
TGF-β1 : Transforming Growth Factor β 1
Th-1 : Lymphocytes T Auxiliaires de Type 1
Th-2 : Lymphocytes T Auxiliaires de Type 2
TNF-α : Tumor Necrosis Factor-alpha
TLR : Toll-Like Receptor
UNFPA : Fonds des Nations Unies pour la Population
VEs : Vésicules Extracellulaires
VIH-1 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
VIH-2 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 2

Liste des figures

Numéro	Titre	Page
Figure 01	Le vieillissement intrinsèque et extrinsèque de la peau	20
Figure 02	Structure Chimique de la DHEA	46
Figure 03	Structure chimique d'un cycle pentanoperhydrophénanthrène ou cycle stérane commun à tous les stéroïdes surrénaliens	47
Figure 04	Représentation des glandes surrénaliennes, au sommet des reins responsables de la majorité de la DHEA (S) dans l'organisme	50
Figure 05	Voies de synthèse hormonale par les différentes Zones de la glande surrénales	50
Figure 06	taux de DHEA chez le fœtus, de la naissance à l'Adrénarche et chez l'adolescent	52
Figure 07	structure du stérane	53
Figure 08	synthèse du cholestane	53
Figure 09	schéma de la protéine StAR	54
Figure 10	Synthèse de la DHEA à partir du cholestérol	55
Figure 11	Evolution des concentrations plasmatiques de DHEA en fonction du moment de la journée, chez l'homme La production de DHEA Suit un rythme circadien avec un pic de sécrétion vers 8h du matin	59
Figure 12	Evolution de la concentration plasmatique de DHEA en fonction de l'âge chez les hommes	60
Figure 13	Evolution des concentrations sériques de DHEA(S) chez l'homme et la femme en fonction de l'âge	61

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableau 01	Signes comparatifs entre un vieillissement normal et un vieillissement pathologique (tableau non exhaustif	35
Tableau 02	Facteurs modifiant le taux de DHEA-S, d'après Gard	58
Tableau 03	Mécanismes d'action potentiels sur la fonction immunitaire	64
Tableau 04	Rôle de la DHEA sur la libération et l'action des cytokines	65

Liste d'Abbreviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

Titre	Page
Introduction	13
Chapitre 1 : Le vieillissement	17
1. Le vieillissement	18
2. Les différents types de vieillissement	19
2.1. Selon la provenance	19
2.2. Selon les parties du corps touchées	20
2.3. Selon la nature de son origine	21
2.4. Selon les fonctions impactées	22
3. Les changements immunologiques liés au vieillissement normal	27
4. Les Perturbations immunologiques accompagnant le vieillissement pathologique	28
5. Vieillissement normal et pathologique	34
6. Historique	35
7. Epidémiologie	37
8. Facteurs de risque accélérant le vieillissement normal et/ou pathologique	39
Chapitre 2 : La déhydroépiandrostérone (DHEA)	43
1. DHEA	44
2. Rôle de la DHEA	45

3. Historique	48
4. Biosynthèse de la DHEA	49
4.1 Lieu de synthèse	49
4.2 Voie de synthèse	51
5 Métabolisme de la DHEA	55
6. Evolution de la DHEA au cours de la vie et en fonction du Sex	58
7. Supplémentation de la visée thérapeutique	61
8. DHEA et immunité	63
8.1 Mécanismes d'action en immunomodulation	63
8.2 DHEA dans l'inflammation et la modulation des cytokines	64
8.3 DHEA et maladies auto-immunes	65
Chapitre 3 : DHEA et Vieillesse	67
1. Hormone et vieillissement normal	68
2. Vieillesse et la DHEA	74
2.1 La DHEA limite le vieillissement de la peau et des os	74
2.2 DHEA et Âge	76
3. DHEA et maladies du vieillissement	77
3.1 Immunosénescence	78
3.2 L'impact des suppléments de DHEA sur la mémoire ou d'autre aspect de la fonction cognitif des personnes âgées non démentes	79
3.3 L'impact de l'âge et du sexe sur les taux sérique de DHEAS, IL-6, IL-6 sR et TGF-β1	80
Conclusion et Perspectives	82

Références Bibliographiques	84
Références Webographiques	92
Résumé en Français	96
Résumé en Anglais	97
Résumé en Arabe	98

INTRODUCTION

Introduction

L'organisme humain présente, comme tout vivant, une triple finalité : sa singularité vitale, sa conservation, à l'échelle de l'individu, sa perpétuation, à l'échelle de l'espèce. Cette finalité obligeante conduit chaque organisme vers son entier développement, exprimant à la fois l'unicité de son génome lui conférant son équilibre physiologique spécifique accordé comme référence et sa capacité de reproduction, condition du maintien de l'espèce. Elle exige ainsi prioritairement une personnalisation fonctionnelle propre à chacun. En répondant à sa spécificité d'origine, elle impose une modulation première : l'adaptation fondamentale.

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

Cependant, vieillir correspond à une limitation de l'aptitude de l'organisme à s'adapter à une situation mettant en jeu les réserves fonctionnelles (comme l'effort, le stress, les maladies aiguës) (01)

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

Pour savoir quand les personnes deviennent vieilles, on peut répondre de différentes manières (02)

- **L'âge chronologique** se base uniquement sur le passage du temps. C'est l'âge des personnes en années. L'âge chronologique a une signification limitée en matière de santé. Néanmoins, la probabilité de développer un problème de santé augmente avec l'âge, et ce sont les problèmes de santé, plutôt que le vieillissement normal, qui constituent la principale cause de perte fonctionnelle lorsque l'on est âgé. Comme

l'âge chronologique permet de prédire de nombreux problèmes de santé, il est d'une certaine utilité juridique et financière.

- **L'âge biologique** se rapporte aux changements corporels qui surviennent habituellement lors du vieillissement. Comme ces changements touchent certaines personnes plus tôt que d'autres, certaines personnes sont âgées sur le plan biologique à 65 ans et d'autres 10 ans plus tard, voire plus. Cependant, les différences les plus remarquables en âge apparent, parmi les personnes d'âge chronologique semblable, sont provoquées par le mode de vie, les habitudes et des effets subtils des maladies plutôt que par des différences de vieillissement réel.
- **L'âge psychologique** est basé sur les réactions et les sensations des personnes. Par exemple, des personnes de 80 ans qui travaillent, font des projets, anticipent des événements futurs, et participent à de nombreuses activités sont considérées comme psychologiquement plus jeunes.

L'étude du vieillissement est extrêmement complexe ; de nombreux indicateurs ont été proposés pour tenter de mesurer tous ces concepts dont certains sont validés. La biologie ne concerne qu'un des aspects du vieillissement : aussi pour tenter d'apprécier son évolution, il est tentant de rechercher des "biomarqueurs du vieillissement ". Le marqueur idéal serait un paramètre biologique qui, soit seul, soit en association avec d'autres, en l'absence de maladie, peut mieux prédire la capacité fonctionnelle à un âge avancé que le ferait l'âge chronologique. Il faut reconnaître qu'à ce jour aucun biomarqueurs n'est clairement identifié.

Les différents travaux sur les biomarqueurs montrent des évolutions parfois importantes en fonction de l'âge à l'augmentation comme à la baisse, accompagnés presque toujours d'une plus grande dispersion que chez les personnes jeunes (ce qui traduit l'hétérogénéité du vieillissement entre les individus d'une même population). Se pose alors la question de la différenciation entre une simple variation physiologique due à l'âge de celle due à un processus de vieillissement pathologique. C'est pourquoi de nombreuses réserves se sont exprimées face à l'utilisation sans précautions particulières des limites de référence comme guide à l'interprétation des examens de laboratoire chez les personnes âgées (03)

La principale difficulté reconnue vient de la difficulté à définir un « état de bonne santé » de la personne âgée, puis de sélectionner les personnes sur ces critères (04)

Les fonctions endocriniennes conditionnent durablement la qualité de vie de la personne âgée. L'effet du vieillissement sur les concentrations sériques des hormones est très variable

d'une hormone à l'autre. Chez la personne âgée les concentrations et les sécrétions de bien des hormones, sont plus basses que celles de l'adulte jeune.

La déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (SDHEA) par exemple, diminuent significativement au cours du vieillissement. La variabilité interindividuelle est conséquente et semble être influencée par les modes de vie : ainsi l'activité physique régulière augmente le DHEA et le SDHEA. Les habitudes alimentaires et surtout la morbidité pourraient également influencer largement (05)

Le débat séculaire sur le vieillissement ne cesse d'être sujet à des controverses dès 1903, après la déclaration d'Elie Metchnikov, fondateur de la bio-gérontologie, « La vieillesse n'est pas une maladie et ne peut pas être... » (06)

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

Pour ces raisons, au début de notre travail, on a opté pour doser différents paramètres tel que : La déhydroépiandrostérone (DHEA), la Ferritinémie, et la dopamine qui a un lien inéluctable avec le vieillissement d'après les différents travaux de recherches réalisés jusqu'à récemment. Et essayer de trancher le vieillissement authentiquement consiste en quoi au juste : s'agit-il d'un vieillissement chronologique, physique, psychologique, biologique, ou physiologique...etc. ou la résultante de ces différents aspects ?

Et vu la durée réduite qui est accordé pour la réalisation du mémoire, et aussi par manque des réactifs et matériels au niveau du laboratoire central de Biochimie (CHUC), on a opté pour une approche théorique qui s'intéresse spécialement à l'étude de lien entre vieillissement et la DHEA ; sachant qu'à ce jour la commande de réactifs n'est pas encore reçu.

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

CHAPITRE 01

1. LE VIEILLISSEMENT

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

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

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

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

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

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

2. LES DIFFERENTS TYPES DE VIEILLISSEMENT

2.1. Selon la provenance :

- **Vieillissement intrinsèque**

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

- **Vieillissement extrinsèque :**

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

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

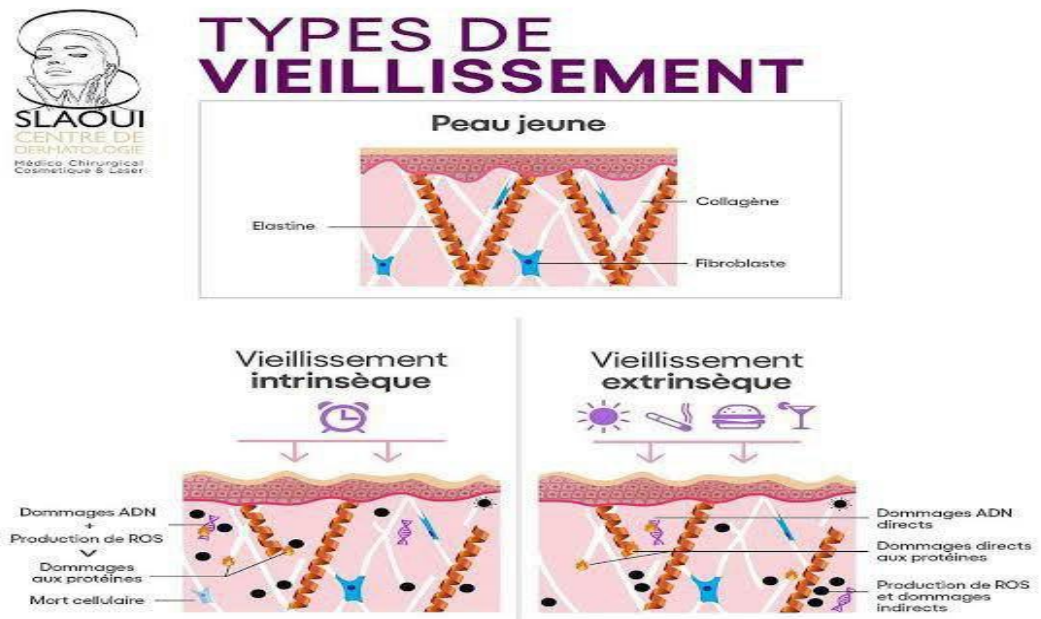


Figure N°01 : Le vieillissement intrinsèque et extrinsèque de la peau

2.2. Selon les parties du corps touchées

- **Vieillissements musculaires et osseux**

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

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

- **Vieillessement cognitif**

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

2.3. Selon la nature de son origine

- **Vieillessement naturel**

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

- **Vieillessement pathologique**

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

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

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

2.4. Selon les fonctions impactées

- **Vieillesse métabolique**

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

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

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

Les sirtuines sont impliquées dans divers processus biologiques cellulaires :

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

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

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

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

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

corps, lorsque ceux-ci sont "brûlés" avec de l'oxygène, pour notre production énergétique.

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

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

- **Vieillesse immunitaire**

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

D'après plusieurs études, il serait possible de faire varier l'ensemble de l'organisme en faisant modifier un paramètre en particulier. Des chercheurs ont démontré qu'en

ciblant un tissu, il est possible d'avoir des conséquences bénéfiques sur les tissus voisins et ainsi prolonger la durée de vie. En conséquence, plusieurs études ont été menées afin de déterminer l'impact exact des facteurs systémiques lors du vieillissement des tissus et des organes.

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

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

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

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

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

- **Vieillissement Osseux**

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

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

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

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

Au cours du vieillissement ou suite à des traumatismes physiques, le cartilage peut subir des lésions et se dégrader progressivement, menant au développement de

l'arthrose dont les symptômes se manifestent sous la forme de douleurs, de gonflements et de l'inflammation de l'articulation.

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

3 LES CHANGEMENTS IMMUNOLOGIQUES LIÉS AU VIEILLISSEMENT NORMAL

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

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

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

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

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

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

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

4. LES PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES ACCOMPAGNANT LE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUES

Le vieillissement précoce (pathologique) a un impact significatif sur l'immunité, entraînant des altérations dans le fonctionnement du système immunitaire. Ces

altérations peuvent rendre les individus plus vulnérables aux infections et aux maladies. (26).

Les personnes atteintes de vieillissement précoce peuvent présenter une diminution de la fonction immunitaire, ce qui compromet leur capacité à lutter efficacement contre les agents pathogènes. De plus, le vieillissement prématuré peut conduire à une inflammation chronique, perturbant l'équilibre immunitaire et augmentant le risque de maladies auto-immunes et cardiovasculaires. Des études ont souligné l'importance de la recherche sur le vieillissement précoce pour mieux comprendre ces effets sur l'immunité. (27).

Des études scientifiques ont été menées pour explorer les liens entre le vieillissement précoce et l'immunité du corps. Une étude publiée dans le journal "Nature Reviews Immunology" en 2019 a examiné les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le vieillissement précoce et son impact sur le système immunitaire. L'étude a souligné que des altérations au niveau des cellules souches hématopoïétiques, responsables de la production des cellules immunitaires, peuvent contribuer à la dysfonction immunitaire associée au vieillissement précoce. (28)

Une autre recherche publiée dans "Aging Cell" en 2018 a examiné les effets du vieillissement précoce sur l'inflammation systémique et les réponses immunitaires. L'étude a montré que le vieillissement précoce peut induire une activation accrue des cellules immunitaires inflammatoires, ce qui entraîne une inflammation chronique et des dysfonctionnements dans les processus de réparation tissulaire. (29).

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

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

- **les lymphocytes T** : sont des cellules clés du système immunitaire adaptatif qui jouent un rôle crucial dans la reconnaissance et la destruction des agents

pathogènes. Cependant, avec l'avancée en âge, plusieurs altérations peuvent se produire au niveau des lymphocytes T, ce qui peut avoir un impact sur leur fonctionnement et compromettre la réponse immunitaire (31)

Une des altérations les plus significatives est la diminution de la production de nouveaux lymphocytes T. Ce processus, appelé thymopoïèse, se déroule dans le thymus, un organe situé dans la partie supérieure de la poitrine. Le thymus atteint sa taille maximale à la puberté, puis subit une involution progressive, ce qui réduit la production de nouveaux lymphocytes T au fil du temps. Cette diminution de la production de lymphocytes T peut entraîner une réduction de la diversité du répertoire des lymphocytes T, ce qui limite la capacité du système immunitaire à reconnaître de nouveaux antigènes. (32)

De plus, les lymphocytes T vieillissants peuvent présenter une altération de leur fonctionnement. Par exemple, l'activation des lymphocytes T peut être moins efficace chez les individus âgés, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire moins robuste. De plus, les lymphocytes T âgés peuvent montrer une diminution de leur capacité à proliférer et à se différencier en différentes sous-populations spécialisées, ce qui peut altérer la réponse immunitaire adaptative. (33)

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à ces altérations des lymphocytes T liées à l'âge. Les changements intrinsèques, tels que l'accumulation de dommages à l'ADN et la dégradation des mécanismes de réparation de l'ADN, peuvent affecter la fonctionnalité des lymphocytes T. De plus, les modifications de l'environnement thymique et des interactions avec d'autres cellules immunitaires peuvent également influencer la maturation et la fonction des lymphocytes T. (34)

Il convient de noter que ces altérations des lymphocytes T liées à l'âge peuvent contribuer à une augmentation de la susceptibilité aux infections, à une réponse vaccinale réduite et à une augmentation du risque de maladies auto-immunes chez les personnes âgées

- **Diminution de l'activité des cellules NK :** les cellules tueuses naturelles (Natural Killer, NK) sont un type de lymphocytes appartenant au système immunitaire inné. Elles sont connues pour leur capacité à détecter et à éliminer les cellules anormales, notamment les cellules infectées par des agents pathogènes et les cellules cancéreuses, sans nécessiter une reconnaissance spécifique préalable. (35)

Cependant, au fur et à mesure que nous vieillissons, il y a une diminution de la quantité et de l'activité des cellules NK, ce qui peut avoir un impact sur la réponse immunitaire. Cette diminution de l'activité des cellules NK liée à l'âge est souvent observée chez les personnes âgées et peut être associée à une augmentation de la susceptibilité aux infections et au développement de maladies liées au vieillissement. (35)

Plusieurs études ont été menées pour comprendre les mécanismes sous-jacents de cette diminution de l'activité des cellules NK liée à l'âge. Une des causes possibles est le vieillissement du thymus, un organe impliqué dans la maturation des cellules du système immunitaire, y compris les cellules NK. Des altérations dans le microenvironnement du thymus peuvent entraîner une diminution de la production et de la fonction des cellules NK (36)

De plus, des altérations dans les récepteurs et les molécules de signalisation des cellules NK peuvent également contribuer à leur dysfonctionnement lié à l'âge. Par exemple, l'expression des récepteurs activateurs, qui sont responsables de l'activation des cellules NK lorsqu'ils se lient à des ligands sur les cellules cibles, peut être altérée, ce qui réduit leur capacité à reconnaître et à éliminer les cellules anormales (35)

Des changements dans le profil d'expression des cytokines, qui sont des molécules de signalisation impliquées dans les réponses immunitaires, peuvent également jouer un rôle dans la diminution de l'activité des cellules NK liée à l'âge. Des études ont montré que la production de certaines cytokines par les cellules NK diminue avec l'âge, ce qui peut altérer leur fonction et leur capacité à répondre efficacement aux stimuli. (37)

En outre, des facteurs environnementaux tels que le stress chronique, l'exposition à des infections récurrentes et l'inflammation chronique peuvent également influencer négativement l'activité des cellules NK chez les personnes âgées.

- **Inflammation chronique :** l'inflammation chronique, également appelée inflammaging, est un processus biologique caractérisé par une réponse immunitaire persistante et de bas niveau dans le corps. Elle survient lorsque le système immunitaire est constamment activé, souvent en réponse à des facteurs de stress internes ou externes tels que les infections persistantes, l'obésité, le tabagisme, le stress chronique, une alimentation déséquilibrée ou une activité physique insuffisante. (30)

Avec l'âge, il a été observé que cette inflammation chronique peut s'installer et jouer un rôle clé dans l'apparition de maladies liées au vieillissement précoce. Plusieurs études scientifiques suggèrent que l'inflammation chronique peut contribuer au développement de diverses pathologies, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer. (30)

Dans le cas des maladies cardiovasculaires, l'inflammation chronique peut endommager les parois des vaisseaux sanguins, favorisant ainsi la formation de dépôts de graisse et de plaques qui peuvent entraîner des obstructions et des troubles de la circulation sanguine. Des études épidémiologiques ont montré que des marqueurs inflammatoires élevés, tels que la protéine C réactive (CRP), sont associés à un risque accru de maladies cardiaques. (38)

Concernant le diabète de type 2, l'inflammation chronique peut interférer avec le métabolisme de l'insuline et entraîner une résistance à l'insuline, ce qui perturbe la régulation normale de la glycémie. Des études ont également mis en évidence une corrélation entre les niveaux élevés de marqueurs inflammatoires et l'incidence du diabète de type 2. (39)

L'inflammation chronique est également impliquée dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Des processus inflammatoires chroniques, caractérisés par une augmentation des marqueurs inflammatoires tels que les cytokines pro-inflammatoires, peuvent contribuer à la formation de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires, ainsi qu'à la mort neuronale observée dans la maladie d'Alzheimer. (40)

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

Plusieurs facteurs peuvent contribuer aux altérations de la réponse des anticorps liées à l'âge. L'un des principaux est l'involution du thymus, un organe lymphoïde essentiel

pour le développement et la maturation des lymphocytes T, qui jouent un rôle clé dans la coordination de la réponse immunitaire. La diminution de la production de lymphocytes T par le thymus peut entraîner une altération de l'activation des lymphocytes B et, par conséquent, une réduction de la production d'anticorps. (42)

De plus, le processus de vieillissement lui-même peut affecter la capacité des lymphocytes B à produire des anticorps de haute qualité. Les cellules impliquées dans la production d'anticorps subissent des changements fonctionnels et structurels, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité. Par exemple, il a été observé que les lymphocytes B des personnes âgées ont une capacité réduite à se différencier en cellules plasmiques, qui sont responsables de la production d'anticorps. (43)

Des altérations au niveau des mécanismes de signalisation cellulaire peuvent également contribuer aux changements dans la réponse des anticorps liés à l'âge. Les voies de signalisation impliquées dans l'activation des lymphocytes B peuvent être altérées, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire moins efficace. De plus, des altérations de l'équilibre des cytokines, des molécules de signalisation impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire, peuvent également avoir un impact sur la production d'anticorps. (44)

Il convient de noter que les altérations de la réponse des anticorps liées à l'âge peuvent varier d'une personne à l'autre et sont influencées par des facteurs génétiques et environnementaux. Certaines personnes âgées peuvent maintenir une réponse immunitaire robuste, tandis que d'autres peuvent être plus susceptibles aux infections en raison de la diminution de la production d'anticorps.

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

Plusieurs facteurs peuvent contribuer au dysfonctionnement du système immunitaire inné chez les personnes âgées. L'un de ces facteurs est la diminution de la fonction des cellules immunitaires, telles que les cellules naturelles killer (NK), les cellules dendritiques et les macrophages. Ces cellules jouent un rôle essentiel dans la

reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes. Des études ont montré que les cellules NK chez les personnes âgées ont une activité réduite, ce qui peut compromettre leur capacité à combattre les infections (45).

En outre, des altérations de la production et de la fonction des cytokines, qui sont des molécules de signalisation impliquées dans la communication entre les cellules immunitaires, peuvent également contribuer au dysfonctionnement du système immunitaire inné. Des études ont montré une diminution de la production de certaines cytokines, telles que l'interleukine-1 (IL-1) et l'interleukine-6 (IL-6), chez les personnes âgées, ce qui peut affecter la réponse inflammatoire et la capacité du système immunitaire à combattre les infections (46)

De plus, les molécules de reconnaissance du système immunitaire inné, telles que les récepteurs Toll-like (TLR) et les récepteurs de type NOD-like (NLR), peuvent également subir des altérations. Ces récepteurs reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes et déclenchent la réponse immunitaire innée. Cependant, avec l'âge, l'expression et la fonctionnalité de ces récepteurs peuvent être altérées, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire innée affaiblie. (47)

5. VIEILLISSEMENT NORMAL ET PATHOLOGIES

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

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

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

Chapitre 01 : vieillissement

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

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

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

6. HISTORIQUE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. EPIDEMIOLOGIE

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

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

Selon le rapport du Fonds des Nations unies pour la population (UNFPA) sur le vieillissement de la population mondiale, publié en 2020, le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus devrait passer de 703 millions (9%) en 2019 à 1,5 milliard (16%) en 2050 et à 2,1 milliards (21%) en 2100 (52)

Cela signifie que le pourcentage de la population âgée augmente rapidement dans la plupart des pays, ce qui représente un défi pour les systèmes de santé et les services sociaux. (52)

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

Selon le rapport du Programme des Nations unies pour le développement (PNUD) sur le vieillissement de la population mondiale, publié en 2021, l'espérance de vie à la naissance des femmes était en moyenne de 75,6 ans en 2020, tandis que celle des hommes était de 70,8 ans. (53)

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

Cela est dû à deux facteurs : la baisse de la natalité et l'augmentation de l'espérance de vie. L'Organisation des Nations unies (ONU) prévoit que la population européenne continuera de vieillir à un rythme rapide dans les décennies à venir. En 2020, près de 20% de la population européenne avait 65 ans ou plus, et ce chiffre devrait augmenter à plus de 30% d'ici 2050 (54) (Web 11).

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

Selon les données démographiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2020, le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans représentait environ 3% de la population africaine. Cependant, d'ici 2050, ce pourcentage devrait doubler pour atteindre environ 6%. (55)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. L'anxiété et le stress: (69)

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

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

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

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

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

CHAPITRE 02

1. DHEA

La Déhydroépiandrostérone (DHEA ou DHA) c'est une hormone produite en grande quantité par les glandes surrénales de chaque individu, qu'il soit homme ou femme, tout au long de son existence. La famille des hormones stéroïdiennes comprend cette hormone, ainsi que les hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone, androgènes). Ce produit présente davantage les caractéristiques d'une hormone masculine (telle que la testostérone), mais avec une action bien moins intense. Il peut également se métamorphoser en œstrogènes. (71)

La DHEA Connue depuis 1930, est un composé intermédiaire de la production de différentes hormones sexuelles, à la fois masculines (androgènes) et féminines (œstrogènes) ; il n'existe également aucune activité physiologique spécifique à son sujet.

Les glandes surrénales des humains et de quelques primates supérieurs produisent naturellement la déhydroépiandrostérone (DHEA), qui est une hormone stéroïdienne anabolisante, à partir du cholestérol. La présence de sulfate de DHEA (S-DHEA) dans l'organisme est principalement observée dans le cerveau, les surrénales, les ovaires, les testicules, les tissus adipeux, la peau et le sang. L'organisme peut l'utiliser comme base pour la production d'autres hormones, comme l'œstrogène ou la testostérone. Son rôle précis, en plus de contribuer à la production d'autres hormones, n'est pas encore pleinement saisi.

Le taux de DHEA dans le sang varie considérablement d'une personne à l'autre, et est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. L'organisme produit une quantité importante de DHEA juste avant la puberté. Dans la vingtaine, sa production atteint un pic, puis les taux corporels diminuent progressivement. À l'âge de 60 ans, le corps ne produit que 15 % à 20 % de la DHEA qu'il produisait à l'âge de 20 ans. D'après certains chercheurs, cette diminution aurait pour effet de provoquer certaines affections, ce qui a conduit à la classification de cette substance comme une "hormone de jeunesse".

Selon différentes travaux scientifiques, Il n'y a pas de référence alimentaire pour la DHEA. Il n'existe aucune base solide pour affirmer que la diosgénine est un précurseur de la DHEA.

- La diosgénine est une molécule organique appartenant à la famille des stéroïdes, plus précisément aux saponines. Elle est naturellement présente dans certaines plantes telles que le fenugrec, l'igname sauvage, le soya, le trèfle rouge et le persil. Elle possède des propriétés pharmacologiques intéressantes, notamment en ce qui concerne la régulation hormonale. Dans l'industrie pharmaceutique, la diosgénine est utilisée comme matière première pour synthétiser diverses hormones stéroïdiennes, dont la progestérone, les œstrogènes et les corticostéroïdes. Grâce à sa structure chimique, elle permet d'obtenir ces hormones de manière semi-synthétique, facilitant ainsi leur production à grande échelle. (72)

2. Rôle de la DHEA

Le rôle de l'Adrénarche, qui est l'augmentation de la production d'androgènes par la glande surrénale après la naissance, incluant à la fois la déhydroépiandrostérone (DHEA) et sa forme sulfatée (DHEAS), a suscité une attention grandissante pour son impact sur l'enfance. Autrefois perçue comme étant responsable de l'apparition de la puberté, il est maintenant évident que l'augmentation de la DHEAS est un événement autonome. Avant le développement des recherches, la DHEAS était perçue comme exclusivement réservé aux êtres humains, on sait maintenant qu'il est commun avec les chimpanzés, les bonobos et les gorilles. Autrefois perçue comme un stéroïde sexuel ou comme un précurseur de stéroïdes sexuels, la DHEAS est désormais reconnue pour son action par le biais de différents mécanismes non génomiques. Cependant, la signification pratique de l'Adrénarche demeure peu claire.

Les deux hormones, la DHEA et la DHEAS, sont les plus présentes dans la circulation sanguine humaine, avec la DHEAS étant la plus présente des deux. En général, on considère que la DHEA est la forme active, mais elle peut être transformée en DHEA dans les cellules. En outre, la forme produite par la glande surrénale est la DHEAS, ce qui en fait un indicateur de la fonction surrénale.

En réalité, la DHEA présente de nombreux effets physiologiques, tels que la stimulation de l'immunité et de la fonction endothéliale, ainsi que l'altération de la fonction cérébrale. En ce qui concerne l'organisme, la DHEA a des conséquences enregistrées sur le développement du cerveau, la sexualité, l'humeur et la cognition, les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux et la mortalité,

mais dernièrement, la DHEA a été liée au développement des follicules, tandis que certaines recherches suggèrent que la DHEA a un effet sur la fonction mitochondriale. (73)

Selon les recherches réalisées à cet effet, il a été démontré que l'administration de DHEA, même si elle entraîne une augmentation de la production de testostérone et d'œstradiol chez les femmes, ne procure aucun des avantages attendus (sur les capacités cognitives, la sensation de bien-être ou la libido). D'un autre côté, la DHEA peut entraîner des effets secondaires similaires à ceux de toute hormone androgénique (comme l'acné et l'hirsutisme), et chez les femmes, une baisse du HDL cholestérol (entraînant une fragilisation du système cardiovasculaire). De plus, cela encouragerait les cancers hormonodépendants tels que le cancer de la prostate et du sein.

Si aucun rapport bénéfice/risque favorable n'a été prouvé, cette substance n'a encore aucune indication, à l'exception de l'insuffisance surrénale, une maladie où elle est actuellement évaluée. (74)

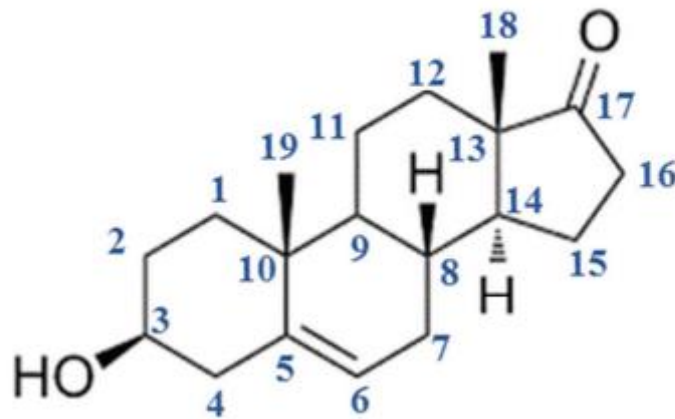


Figure N° 02 : Structure Chimique de la DHEA

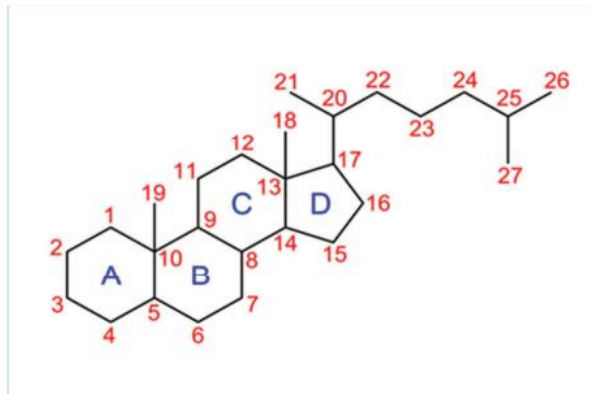


Figure N° 03 : Structure chimique d'un cycle pentanoperhydrophénanthrène ou cycle stérane commun à tous les stéroïdes surrénaliens

La DHEA a une formule brute de $C_{19}H_{28}O_2$ et un poids moléculaire de 288,4 g/mol. (74)

• RÔLE PHYSIOLOGIQUE

Jusqu'à présent, le rôle physiologique de la DHEA n'est pas clairement défini. Sa principale action biologique découle de sa transformation en stéroïdes sexuels. Les dérivés de la DHEA se produisent dans les tissus périphériques qui renferment les enzymes requises. On peut attribuer à cette pro hormone des effets androgéniques tels que l'amélioration de la libido, de la fonction sexuelle et la création d'une sensation de bien-être psychologique.

Il contribue à la production d'hormones sexuelles telles que la testostérone et les œstrogènes, ainsi que de la progestérone. Outre sa fonction d'hormone "mère", il semble qu'elle n'ait pas d'autre fonction physiologique. Cependant, certaines recherches, telles que celles du Pr Etienne-Emile Baulieu (essai "DHEA Age" paru en 2000 dans la revue Proceedings of the National Academy of Sciences), suggèrent qu'elle peut :

- améliorer la mémorisation et prévenir la dégénérescence des cellules du cerveau,
- augmenter la production de sébum et améliorer la qualité de la peau (meilleure hydratation et réduction des taches de vieillesse),
- renforcer la réponse immunitaire, stimuler la libido, avoir un effet bénéfique sur le moral (effet antidépresseur),

- améliorer la densité minérale osseuse (surtout chez les femmes),
- remplacer les traitements hormonaux pendant la ménopause. (75)

3. HISTORIQUE

La première détection de la DHEA dans des urines humaines a été réalisée en 1931 par le biochimiste allemand et prix Nobel de chimie, Adolf Butenandt. En 1944, deux chercheurs américains, Migeon et Plager, isoleront cette substance à partir du sang.

En 1958, le professeur Max Fernand Jayle effectue en France une cinétique de décroissance en mesurant l'hormone chez la femme et l'homme pendant leur vieillissement. Deux ans plus tard, le docteur Etienne-Emile Baulieu, étudiant du professeur Jayle, dont le nom sera étroitement associé à la DHEA, apprend que celle-ci est produite par la glande surrénale sous les deux formes (DHEA et sulfate de DHEA).

Dès les années 70, de nombreuses études ont commencé à mettre en évidence les effets positifs de cette hormone sur les animaux. Kalimi et Regelson ont démontré qu'elle peut prolonger la durée de vie des animaux et protéger, voire traiter, certaines maladies telles que l'athérosclérose ou l'obésité.

En 1994, c'est le professeur Yen qui montrera les premiers effets antiviellissement de la DHEA chez l'Homme, ce qui ouvre la voie à l'existence d'une pilule de Jouvence. Sa commercialisation en tant que complément alimentaire sera autorisée par la Food Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 1995.

La liste de ses bénéfices s'allonge au fil des ans : en 1996, Fernand Labrie montre l'intérêt d'une prise de DHEA dans la lutte contre l'ostéoporose en raison de son effet sur l'augmentation de la densité osseuse. L'étude DHE Age sera publiée en 2000 par les professeurs Beaulieu et Forette, qui décrivent les effets bénéfiques de l'hormone non seulement sur les os, mais aussi sur la peau et la libido. Dès lors la DHEA est connue comme un précurseur d'hormones supposé lutter contre les effets du vieillissement. Aux États-Unis, elle est parée de toutes les vertus (suppression des désagréments de l'âge, des rides, de l'arthrose, des trous de mémoire...). À l'instar de la mélatonine (autre substance « anti-âge »), elle y est vendue par les fabricants de toute espèce, sans précautions médicales et sans contrôles pharmacologiques.

Au-delà des controverses scientifiques et morales suscitées par sa consommation, la DHEA pose, en France, des questions juridiques ayant trait à sa commercialisation et à son statut. La DHEA a été classée comme une « *substance dopante* » en février 2000.

Depuis 2003, la DHEA est incluse dans la Pharmacopée française, ce qui permet de définir des caractéristiques précises pour son identification et de fixer des valeurs seuils à respecter (par exemple, la pureté...) afin d'assurer une consommation exempte de contaminations toxiques, ce qui permet de mieux encadrer son utilisation. (74)

Dans la plupart des pays européens, la DHEA est considérée comme un médicament sans avoir été autorisée officiellement à être commercialisée, une procédure coûteuse qu'aucune entreprise pharmaceutique n'a commencée. Effectivement, étant donné qu'il s'agit d'une hormone naturelle, elle n'est pas soumise à un brevet et ne suscite donc guère d'intérêt chez les investisseurs. (72)

4. BIOSYNTHÈSE DE LA DHEA

4.1.Lieu de synthèse

En réalité, l'origine surrénalienne fut suspectée à la suite de plusieurs observations et d'un ensemble d'arguments, d'abord en 1959 par Symington et ses collègues.

La DHEA est présente en grande quantité dans les urines des patients atteints de tumeur des glandes surrénales, tandis que sa quantité diminue considérablement chez les patients atteints d'insuffisance surrénale.

La production de DHEA est influencée par l'effet de l'Adréno Cortico Trophique Hormone (ACTH) (après son administration ou son inhibition), car l'ACTH est une hormone hypophysaire qui stimule la production de stéroïdes hormonaux par le cortex surrénalien.

Chacune des deux glandes surrénaliennes est placée au sommet d'un rein.

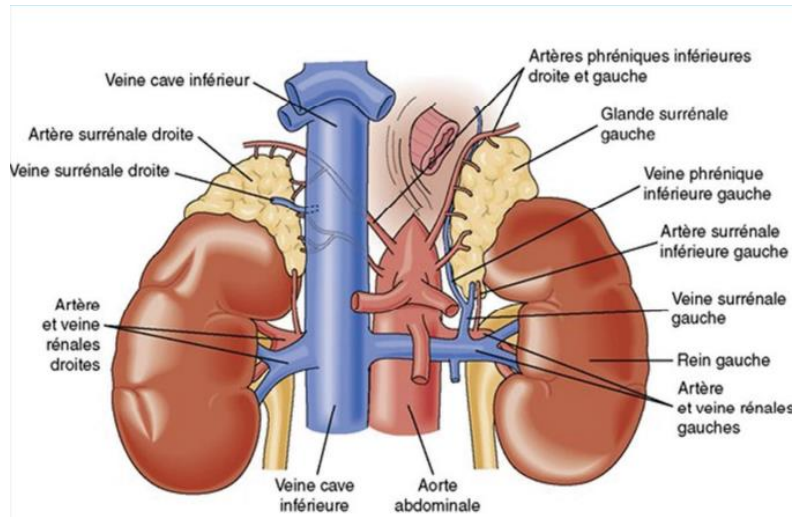


Figure N°04 : Représentation des glandes surrénaliennes, au sommet des reins responsables de la majorité de la DHEA (S) dans l'organisme

Chaque glande est composée d'un noyau interne et d'une couche externe appelée la corticosurrénale (ou cortex surrénalien), qui est divisée en trois zones et produit : les glucocorticoïdes dans la zone fasciculée, les minéral corticoïdes dans la zone glomérulaire, et les androgènes, y compris la DHEA, dans la zone réticulée.

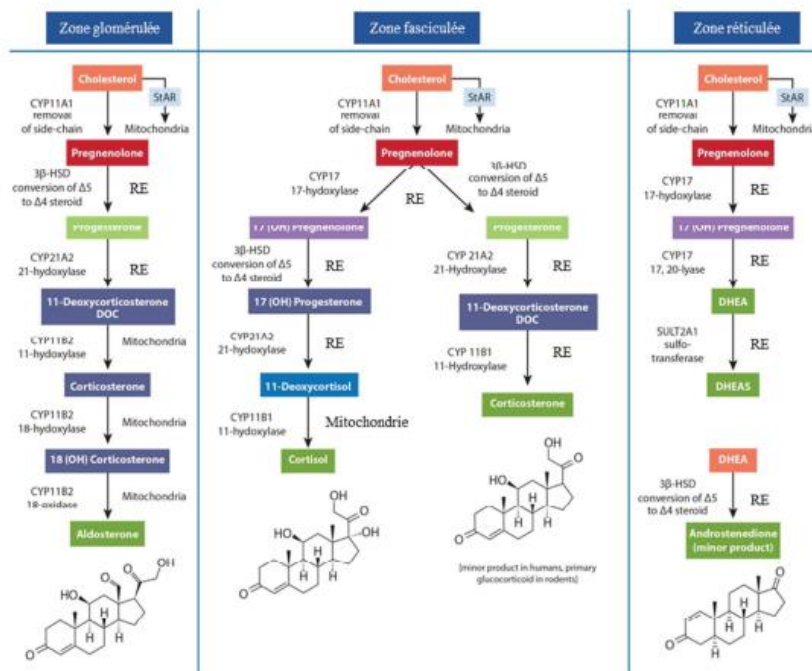


Figure N° 05 : Voies de synthèse hormonale par les différentes Zones de la glande surrénale

Le cerveau et le système nerveux produisent également une faible quantité de DHEA, ce qui en fait un neurostéroïde, ainsi que les ovaires et les testicules, où elle joue le rôle de produit intermédiaire des hormones sexuelles. En termes de principe, ces hormones stéroïdes sont produites dans le sang où elles sont présentes à des concentrations faibles (de l'ordre du ng/μl au μg/ml), la DHEA étant le stéroïde le plus présent dans l'organisme, avec une concentration 10 fois supérieure à celle du cortisol et 400 fois supérieure à celle de la testostérone. Ensuite, ils opèrent à distance, en se concentrant sur les cellules-cibles. (74)

4.2.Voie de synthèse

Grâce à la présence d'enzymes telles que la CytP450-scc (qui convertit le cholestérol en prégnénolone) et la CytP450-c17 (qui convertit la prégnénolone en 17-OH prégnénolone, puis en DHEA), la DHEA est produite par la zone réticulée et fasciculée du cortex de la glande surrénale. On retrouve ces deux cytochromes dans la région fasciculée et réticulée des surrénales. Elle est principalement présente dans le sang sous la forme de sulfate de DHEA. Lorsqu'il y a une insuffisance surrénale d'origine centrale, elle diminue. (76)

Les hormones sexuelles, qu'elles soient androgènes ou œstrogènes, sont synthétisées à partir de déhydroépiandrostérone (DHEA). La production de la DHEA à partir du cholestérol se déroule en quatre étapes distinctes. Tout d'abord, le cholestérol pénètre dans les mitochondries grâce à un facteur récemment identifié connu sous le nom de protéine régulatrice aiguë stéroïdienne (StAR). Les altérations du gène StAR entraînent une augmentation prénatale de la taille des surrénaux lipoides. Par la suite, le cholestérol est transformé en prégnénolone grâce à l'enzyme P450scc, qui coupe la chaîne latérale du cholestérol. L'absence de description des mutations du gène P450scc et de ses partenaires de transfert d'électrons, la ferrédoxine réductase et la ferrédoxine, suggère qu'elles ne sont probablement pas liées à la notion de gestation. Ensuite, la prégnénolone est soumise à une hydroxylation de 17α par le microsomal P450c17.

Finalement, la prégnénolone 17-OH est transformée en DHEA grâce à l'activité de la lyase 17,20 du P450c17. Il est rare d'observer un déficit en 17,20 lyases isolées, mais l'identification de sa base génétique et l'analyse de l'enzymologie P450c17, ont récemment éclairé les mécanismes par lesquels la synthèse de DHEA peut être régulée dans l'Adrénarchie. (77)

Les surrénales libèrent la DHEAS, une forme hydrosoluble et sulfatée de la DHEA, qui se propage dans le sang.

Dans les 20 premières années de la vie, la quantité produite fluctue, comme illustré dans la figure N°02.

À partir de la 8^{ème} semaine après la conception jusqu'à la naissance, les taux élevés de DHEAS sont attribuables à une production élevée de la mère : les taux sanguins des enfants nés à l'Adrénarchie sont bas.

Il est important de noter que ce graphique offre une excellente vue de la fluctuation du taux de DHEA, mais il est inexact de 14 à 20 ans : les taux normaux de DHEA chez les adultes dans les deuxièmes et troisièmes décennies sont de 12 à 14 micromoles par litre pour les hommes et de 10 à 12 micromoles par litre pour les femmes.

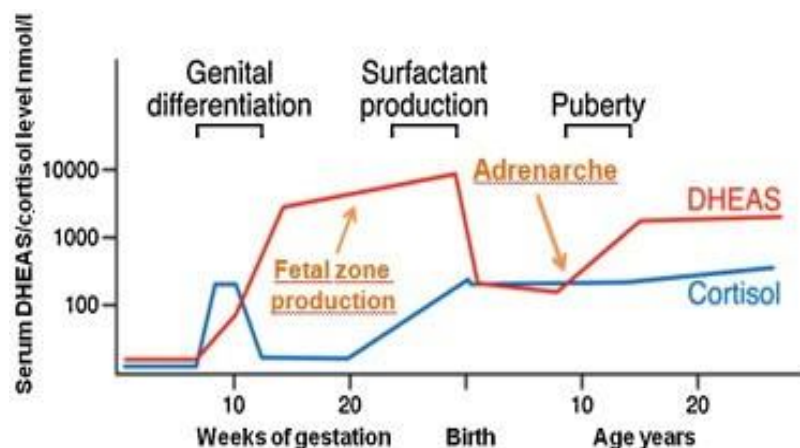


Figure N°06 : taux de DHEA chez le fœtus, de la naissance à l'Adrénarchie et chez l'adolescent (78)

Le principal androgène produit par la zone réticulée de la corticosurrénale, qui se trouve à l'extérieur de la glande surrénale, est la Déhydroépiandrostérone. La concentration plasmatique de ce stéroïde est la plus élevée. Le système à 18 atomes de carbone, également connu sous le nom de cyclopentanoperhydrophenanthrène ou stérane, constitue la structure fondamentale de toutes les hormones stéroïdiennes.

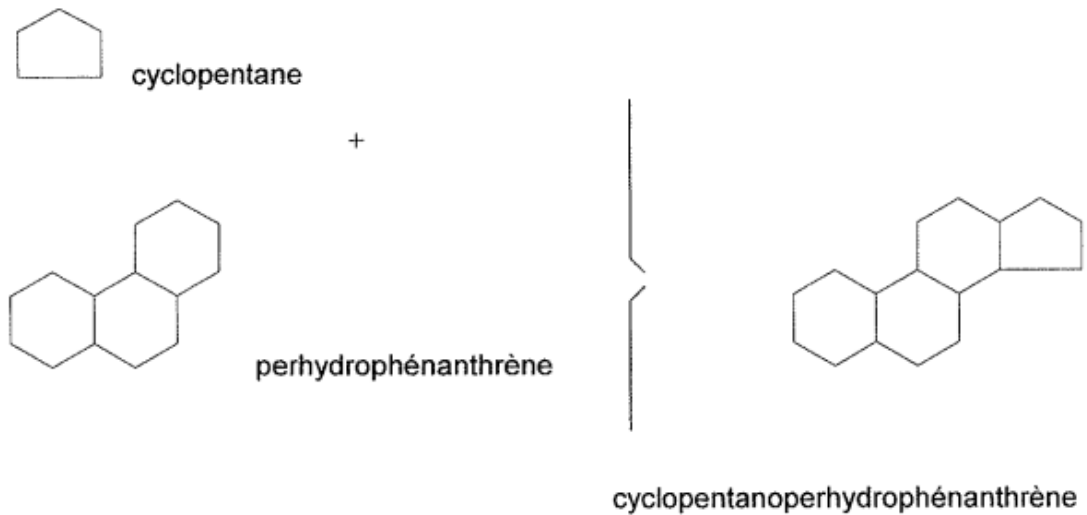


Figure N° 07 : structure du stérane

L'estrane se produit lorsque l'on substitue un atome de carbone. On forme successivement le cholestane, puis le cholestérol par substitutions successives.

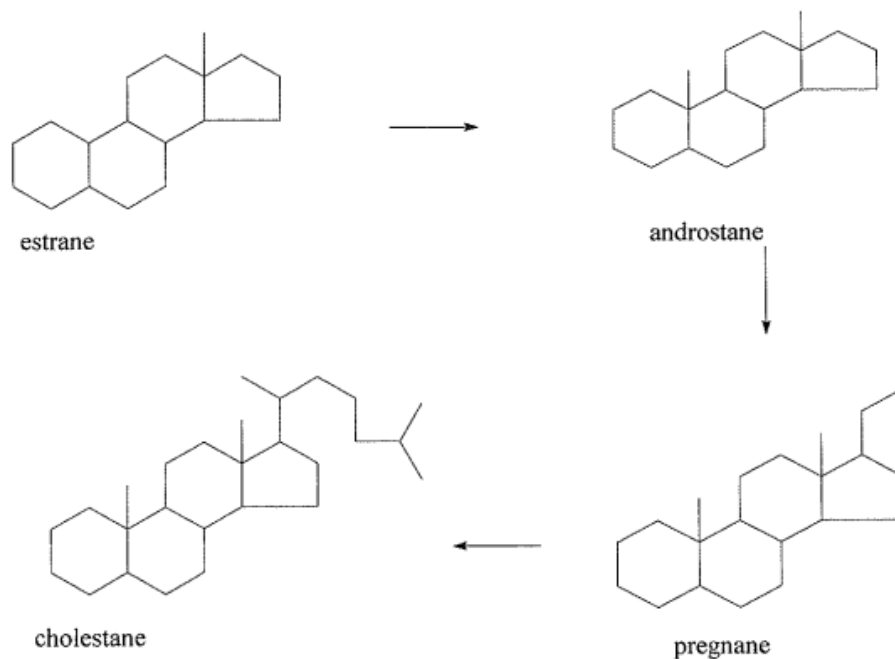


Figure N°08 : synthèse du cholestane

Le processus de conversion du cholestérol en DHEA dans la couche réticulée du cortex surrénalien est initialement effectué par le cytochrome P450_{scc}, qui transforme le cholestérol en prégnénone une fois qu'il est introduit dans les mitochondries grâce

à la protéine StAR. La production de prégnénolone se fait en trois étapes successives : une hydroxylation de 20 à 20 et une hydroxylation de 22 à 22, qui compromettent la liaison carbone 17-20, ce qui entraîne la rupture de la chaîne latérale du cholestérol et donc la production de prégnénolone d'un côté, et d'acide iso caproïque d'autre part.

La protéine StAR, est une phosphoprotéine mitochondriale récemment purifiée et clonée qui est responsable de la migration du cholestérol du cytoplasme vers la membrane interne de la mitochondrie sous l'effet de l'ACTH.

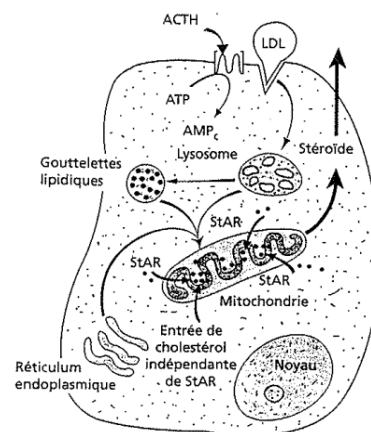


Figure N°09 : schéma de la protéine StAR

Ensuite, la prégnénolone est soumise à une hydroxylation de 17 α afin de produire la 17 α -hydroxypregnenolone. Ainsi, ce stéroïde subit une rupture de la liaison carbone C17-20, ce qui conduit à la production de la DHEA. La catalyse de ces deux réactions enzymatiques est assurée par la même protéine, le cytochrome P450C17.

Dans le corps humain, il y a un seul gène qui gère la protéine P450sc. La longueur de ce gène, connue sous le nom de CYP11A, est de 20 kilobases et se trouve en 9 exons situés dans la région q23 ou q24 du bras long du chromosome 15. On le retrouve dans tous les tissus stéroïdiens (cortex surrénalien, testicules, ovaires et placenta).

Situé sur le bras long du chromosome 10, le gène codant pour le cytochrome P450C17 se trouve dans les régions q24-q25. Les déficits combinés en 17-hydroxylase, 17-20lyase ou isolés en 17-20lyase sont causés par des anomalies de ce gène. (79)

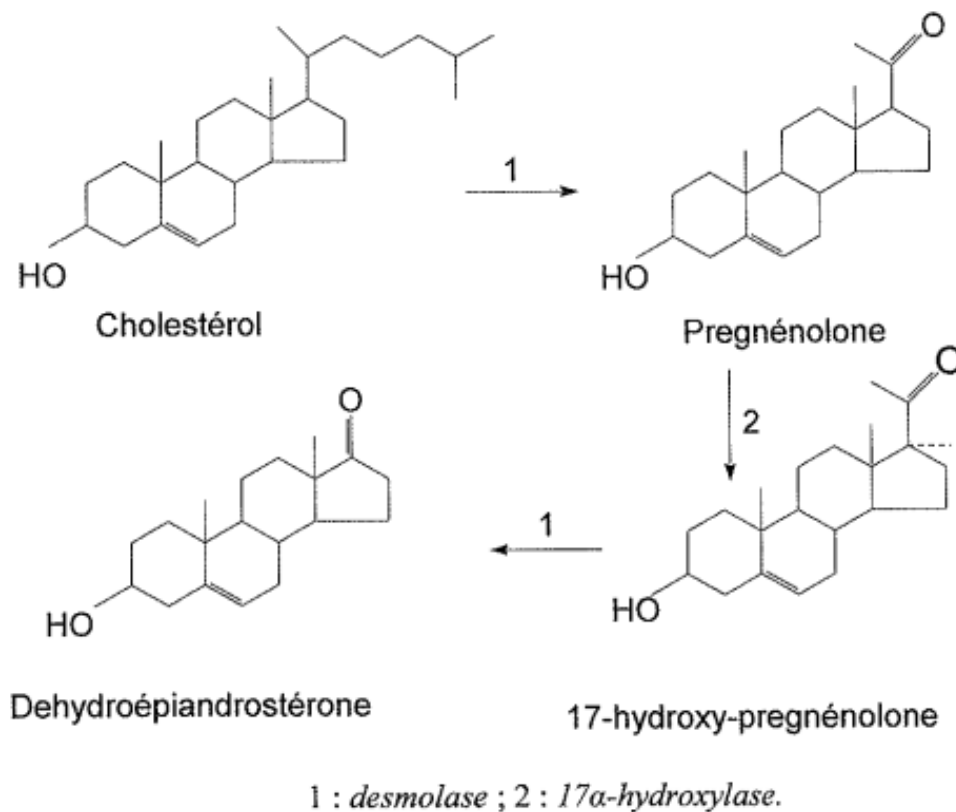


Figure N°10 : Synthèse de la DHEA à partir du cholestérol

En 1980, il y a eu le professeur Fernand Labrie, professeur d'endocrinologie à l'Université Laval, a constaté que les femmes à partir de 25 à 30 ans et les hommes à partir de 30 à 35 ans (ou avant) montrent une diminution annuelle d'environ 1 à 3 % de la production de DHEA par les glandes surrénales. Par conséquent, à l'âge de 80 ans, la production de DHEA par le cerveau est principalement présente dans le sang, tandis que le taux sanguin dans la vieillesse est de 10 % ou moins de ce qu'il était entre 20 et 25 ans (il peut même diminuer à zéro).

Toutefois, l'administration orale de DHEA peut maintenir ses niveaux élevés et favoriser un fonctionnement normal. (80)

5. METABOLISME DE LA DHEA

La DHEA(S) est fréquemment utilisé pour désigner l'ensemble DHEA et DHEAS. Dans le sang, la DHEA est principalement liée à l'albumine, une petite quantité est liée aux SHBO – Sex Hormone Binding Globulin, [ou sex steroid-binding globulin (SSBG)] protéines de liaison pour les hormones sexuelles – et une petite quantité est

libre. Puisque la DHEA n'est pas liée à l'albumine, elle ne perturbe pas le métabolisme de celle-ci. La DHEA est donc rapidement excrétée du sang avec un taux de destruction métabolique d'environ 2000 I/j, avec une demi-vie de 15 à 30 minutes.

D'autre part, la DHEAS est fortement lié à l'albumine ; une faible quantité est présente dans le sang, mais elle n'est jamais liée aux SI-IBG. Elle interagit assez fortement avec l'albumine pour influencer son métabolisme. De plus, sa "capsule" de sulfate le protège contre l'attaque des enzymes. C'est pour cette raison que le DHEAS montre une clairance métabolique d'environ 13 ions par jour – de 5 à 20 ions – et une demi-vie prolongée, de 7 à 10 heures, voire de 24 heures, après l'administration orale du DHEA. La durée de vie de l'hormone est très variable selon les personnes, bien que les valeurs moyennes semblent quasiment constantes et indépendantes de la dose, ce qui confirme la linéarité de sa disposition.

Mais il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes en ce qui concerne la durée de vie de la molécule. En raison de sa fixation à l'albumine, la clairance métabolique du DHEAS est très lente, mais d'autres facteurs peuvent également influencer cette clairance, comme l'obésité. En effet, la masse grasse semble être liée à la clairance métabolique de la DHEA, ainsi qu'au poids et à la clairance du DHEAS, avec une clairance plus élevée chez les obèses. Une augmentation significative du métabolisme de la DHEA a été observée chez les hommes après injection d'insuline, mais pas chez les femmes, et la raison de cette différence n'est pas encore claire.

L'enzyme sulfotransférase ou sulfatases est responsable de la transformation des molécules DHEA et DHEAS dans de nombreux tissus, dont le foie et l'intestin. Environ 6 % de la DHEA est réintroduite dans le sang sous forme de sulfate, tandis que 60 à 70 % du DHEAS est converti en DHEA et est absorbé dans le sang.

La DHEA est aussi capable de se métamorphoser en androgènes puissants, et en se métamorphosant en androst-5-ène 313, 1713-diol, elle peut également jouer un rôle d'œstrogène. La DHEA se produit donc en tant que précurseur des hormones sexuelles dans les glandes sexuelles, mais elle n'est pas produite à l'extérieur de ces glandes. En effet, ni la DHEA ni son sulfate ne sont eux-mêmes androgéniques ou oestrogéniques. Toutefois, dans plusieurs tissus, comme la prostate, qui réagit aux androgènes, la DHEA est transformée en testostérone qui peut alors agir comme androgène (c'est pourquoi la DHEA a été d'abord qualifiée d'androgène faible). La testostérone est ensuite convertie en œstradiol par un système enzymatique connu sous le nom

d'aromatase, qui est présent dans de nombreux tissus de l'organisme : le foie, le tissu adipeux et le cerveau.

Indirectement, l'activité oestrogénique est trois fois plus faible que l'activité androgénique. En résumé, DHEA et DHEAS contribuent à environ 50 % des androgènes présents chez les hommes adultes, à 75 % des œstrogènes actifs chez les femmes préménopauses et à peu près de 100 % des œstrogènes actifs après la ménopause. De plus, les taux de DHEA chez les femmes varient selon leur état physiologique :

- Les femmes qui ne sont pas enceintes peuvent produire une faible quantité de DHEA(S) par aromatisation, mais la quantité d'œstrogènes ainsi produite est trop faible pour que la DHEA soit considérée comme une source importante d'œstrogènes circulants. De plus, la teneur en DHEA(S) dans le sang reste stable à toutes les étapes du cycle menstruel : le niveau est constant deux jours, quinze jours ou trois semaines après le début des menstrues.
- La DHEA est plus transformée en œstrogènes chez les femmes postménopauses que chez les jeunes femmes, ce qui en fait une source importante d'œstrogènes.
- Le métabolisme de la DHEA et de son sulfate est accru pendant la grossesse, ce qui entraîne une augmentation de leur concentration en œstrogènes par aromatisation dans le placenta.

Le métabolisme augmente en fonction de la semaine de grossesse. La clairance métabolique s'accroît également pendant la grossesse, ce qui entraîne une augmentation de la 16 α -hydroxylation et de l'aromatisation. De plus, le DHEAS augmente la testostérone et l'androsténone chez les femmes par rapport à la DHEA.

On ne sait pas encore pourquoi, mais une hypothèse serait que le DHEAS circulant pourrait être saisi par les follicules ovariens et devenir une source importante de testostérone à l'intérieur de ces follicules, puis être sécrété, comme dans le sang. Le DHEAS pourrait donc être considéré comme un précurseur important de la testostérone circulante chez les femmes. Quant à l'élimination de la DHEA et du DHEAS, complémentaires, ils sont métabolisés de la même façon et se retrouvent dans les urines sous forme de sulfate et de glucuronide. Le DHEAS peut être métabolisé directement en composé sulfaté sans nécessiter une hydrolyse préalable. (81)

6. ÉVOLUTION DE LA DHEA AU COURS DE LA VIE ET EN FONCTION DU SEXE

Tableau N° 02 : Facteurs modifiant le taux de DHEA-S, d'après Gard

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

Les concentrations plasmatiques de DHEA(S) sont influencées par divers facteurs tels que l'âge, le genre, le stress ou d'autres facteurs personnels.

* Variations au cours du nycthémère

La production d'ACTH régule la sécrétion de DHEA et dépend donc du rythme circadien de l'hormone hypophysaire, telle que le cortisol. De cette façon, on observe un pic de production à 8h du matin qui tend à diminuer au cours de la journée pour remonter à la nuit.

La progression de l'âge lisse cette courbe jusqu'à ce que le rythme nycthéral disparaisse. Il est recommandé d'effectuer un dosage plasmatique de la DHEA à 8h, pendant la période de pic, tandis que la DHEA-S, avec une clairance et une demi-vie longue, moins sujettes aux variations au cours de la journée, pourra être dosée à tout moment.

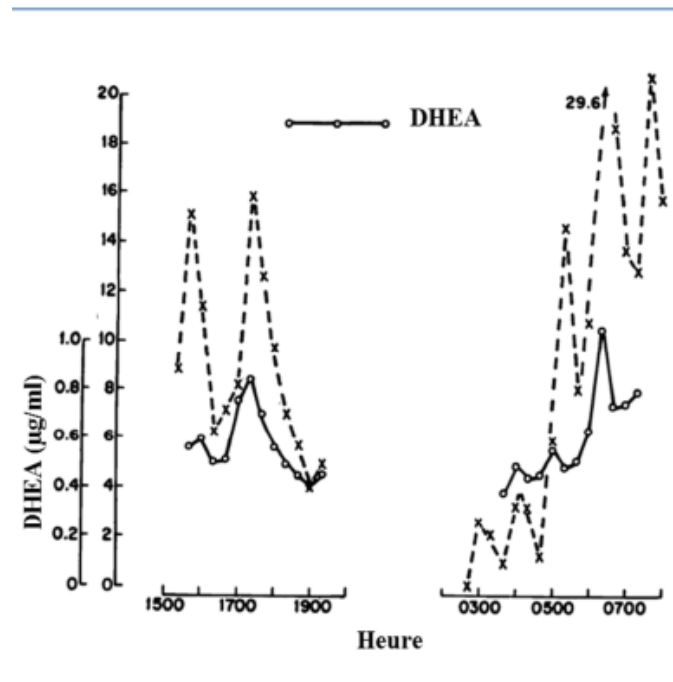


Figure N° 11 : Evolution des concentrations plasmatiques de DHEA en fonction du moment de la journée, chez l'homme, d'après Rosenfeld et al.1971

La production de DHEA Suit un rythme circadien avec un pic de sécrétion vers 8h du matin

***Variations saisonnières**

Les niveaux de DHEA-S dans le sang diffèrent selon les saisons, avec des niveaux optimaux entre février et avril.

***Evolution en fonction de l'âge**

Chez le fœtus, la production de DHEA(S) est très élevée avant la naissance.

Au niveau du placenta, une partie de cette production est convertie en œstrogènes, œstrogènes qui joueront un rôle crucial avant et pendant l'accouchement. Les niveaux de DHEA(S) diminueront au cours du premier mois de vie, passant d'environ 1400 ng/ml à des concentrations près de 10 fois plus faibles à un an (en moyenne 147 ng/ml). Ce taux sera en réalité le plus bas de la vie d'un homme, avec un cortex surrénalien très développé pendant la vie fœtale. Il restera relativement bas jusqu'à l'âge de 7 ans, âge auquel il commencera à augmenter jusqu'à atteindre un pic à 25-35 ans (2-6 µg/ml chez l'homme, 1,6-4,8 µg/ml chez la femme).

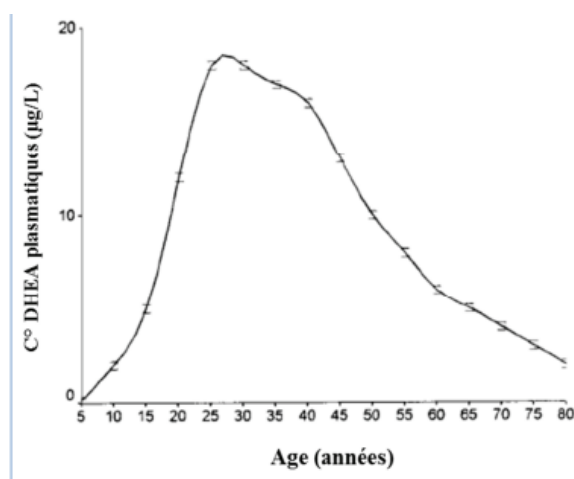


Figure N° 12 : Evolution de la concentration plasmatique de DHEA en fonction de l'âge chez les hommes, d'après Hison et Raven, 1999

Dès cette époque, la diminution du taux plasmatique de DHEA sera associée à une diminution de l'activité des 17-20 desmolases, qui est responsable de la transformation d'un dérivé de la prégnénolone en DHEA, ainsi qu'à l'involution de la couche réticulée.

Cependant, selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM, ex-AFSSAPS), cette baisse de DHEA avec l'âge n'est pas constante, étant donné la forte variation interindividuelle observée (facteur 1 à 20, rapport de l'AFSSAPS de juillet 2001). Les taux sont faibles à partir de 60 ans, et à 90 ans, ils se réduisent à 5% de ceux observés lors du pic.

***Variations en fonction du sexe**

L'homme présente des concentrations de DHEA 10 à 20 % supérieures à celles de la femme après le début de l'adolescence, et la contribution testiculaire n'explique que partiellement ce dimorphisme sexuel. D'autre part, ces concentrations varient chez la femme en fonction de son état physiologique. De cette manière, chez une femme enceinte, les niveaux de DHEA convertis en œstrogènes augmentent. Les concentrations en DHEA diminuent chez les femmes ménopausées, ce qui fait de cette hormone leur principale source d'œstrogènes à ce stade de leur vie. Il convient de souligner que l'excrétion urinaire totale de DHEA-S présente également des variations, plus significatives chez les femmes.

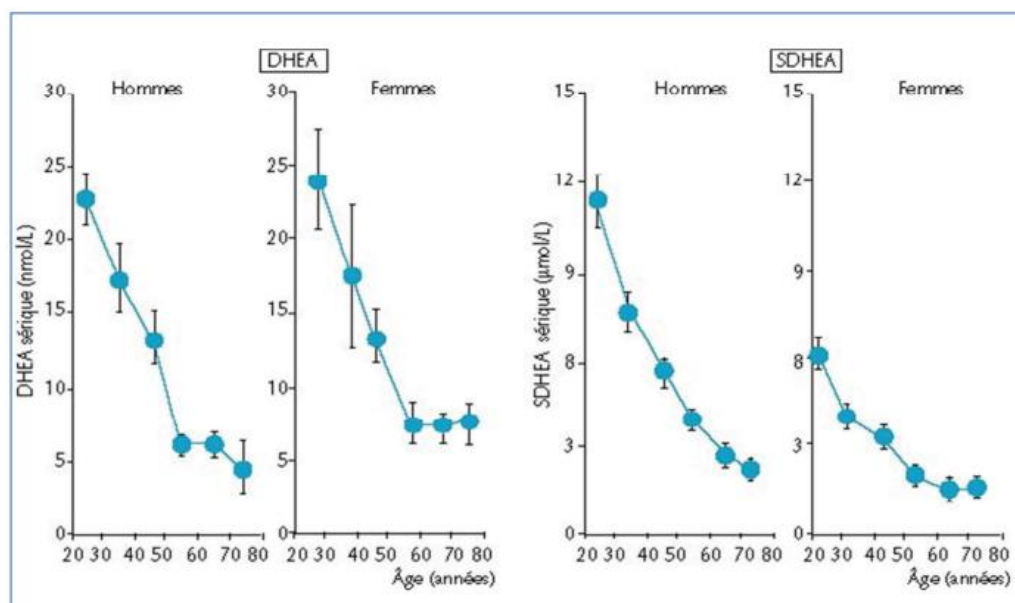


Figure N° 13 : Evolution des concentrations sériques de DHEA(S) chez l'homme et la femme en fonction de l'âge (Young et al, 2001)

*Autres facteurs

Une recherche menée au sein de 26 familles a révélé une possible influence de facteurs génétiques sur les niveaux circulants de DHEA-S.

Le stress et une plus grande sensibilité aux maladies sont également des éléments qui pourraient avoir un impact significatif sur la diminution de la DHEA à partir de l'âge de 30 ans. Enfin, étant donné que les niveaux de DHEA dans l'organisme varient considérablement selon la population, il sera nécessaire d'interpréter ces niveaux en tenant compte d'autres éléments (caractéristiques et historique du patient, méthode de dosage...etc.). (74)

7. SUPPLEMENTATION À VISÉE THERAPEUTIQUE

➤ Mode d'administration et la durée

Après une administration orale, la DHEA est largement absorbée et transformée en DHEA-S au niveau du foie. Il est inutile de donner de la DHEA-S car elle est convertie en DHEA au niveau de l'estomac avant de rejoindre la circulation sanguine où elle augmente la concentration circulante. Elle doit être effectuée le matin au milieu du repas afin d'assurer une biodisponibilité optimale. Il est préférable d'éviter

une utilisation prolongée, notamment en raison du risque de stimuler la production d'hormones sexuelles ou d'entraîner des cancers hormonodépendants (prostate, endomètre utérin, sein).

➤ **Le dosage**

De nombreuses études, y compris l'étude DHEAge, ont démontré que les patients ont toujours bien toléré des doses de 50 mg/jour administrées par voie orale. Des effets indésirables légers ont été constatés à des doses de 1500 mg, mais les hormones sexuelles prélevées après ces prises ne dépassaient pas les valeurs normales, ce qui suggère l'absence de symptômes androgéniques néfastes. Cependant, plus de 1500 mg/jour, il est possible qu'il y ait une résistance à l'insuline et des lésions pancréatiques ont été observées chez le rat au-delà de ces concentrations.

Dans tous les cas, il est recommandé de prévoir une évaluation hormonale incluant les niveaux de DHEA(S), les hormones androgéniques et ostrogéniques, ainsi que des échographies mammaires ou de la prostate afin d'éviter tout risque de développer un cancer hormono-dépendant.

➤ **Les indications**

Le rapport de l'ANSM (Agence nationale Française de sécurité du médicament et des produits de santé) du 3 juillet 2001 affirme qu'un traitement systématique n'est pas bénéfique dans la lutte contre le vieillissement, la balance bénéfice-risque étant défavorable en raison du risque de cancer hormono-dépendant, en particulier prostatique ou mammaire. Cependant, certains patients tels que les femmes ménopausées dont le taux de DHEA(S) est particulièrement faible et dans les cas de déficits surrénaux peuvent bénéficier d'une supplémentation en DHEA, car elle a des effets positifs indéniables sur leur bien-être et leur état de santé général (amélioration de la densité osseuse, de l'état cutané, diminution de l'atrophie vaginale...etc.) qui pourraient être attribués à la compensation de l'épuisement ovarien. Il est également intéressant d'examiner l'amélioration des symptômes du lupus érythémateux disséminé (avec réduction des doses de corticoïdes) sous DHEA, une piste qui a fait l'objet de plusieurs études, mais dont la durée n'a pas dépassé 12 mois.

Plusieurs essais cliniques sont actuellement menés sur la DHEA pour améliorer la fonction ovarienne dans des projets de fécondation in vitro en phase 3 ou 4, mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

➤ **Contre-indications**

La DHEA est déconseillée chez les femmes ménopausées qui reçoivent un traitement substitutif hormonal en raison du risque de surdosage en hormones androgéniques, ce qui entraînerait un risque d'hyper androgénie (acné, hirsutisme, alopecie...etc.).

➤ **Ethique**

La DHEA est autorisée à être vendue dans le cadre des préparations magistrales. Il est donc nécessaire de recevoir une prescription médicale et de la recevoir par un pharmacien qui doit en assurer la qualité conformément aux normes établies par la Pharmacopée. Par contre, elle est perçue comme un anabolisant et sa consommation est proscrite dans le monde du sport. Dans l'ensemble, il existe encore des zones d'ombre concernant la DHEA, qui mériterait, en raison de ses effets bénéfiques et de son innocuité à des doses contrôlées, d'être examinée de manière randomisée avec un nombre d'inclusions plus important et de plus longue durée.

Une analyse comparative de Peixoto et al a met en évidence l'importance d'une telle supplémentation et conclut, qu'une supplémentation a une très faible prévalence d'effets indésirables importants, même sur de longues périodes. (74)

8. DHEA ET IMMUNITÉ

8.1. Mécanismes d'action en immunomodulation

Si de nombreuses études sont menées sur les liens entre la DHEA et les résultats immunologiques et les biomarqueurs, il reste équivoque sur le mécanisme d'action par lequel la DHEA influence les composants immunologiques. La DHEA, à la différence des autres hormones stéroïdes, n'a pas de récepteur unique identifié et son rôle physiologique est décrit comme un précurseur de la synthèse des hormones en aval.

Le tableau N°3, ci-dessous résume les différents mécanismes d'actions de la DHEA en immunomodulation, qui ont été expliqués par différentes études.

Tableau N° 03 : Mécanismes d'action potentiels sur la fonction immunitaire (82)

Mécanisme	Explication	Citations
Androgène et récepteurs d'œstrogènes	Liaison dépendante de la concentration aux récepteurs des androgènes et des œstrogènes	Chen et al. (2005)
NF-κB	Inhibe le facteur de transcription	Du, Khalil, et al. (2001)
Récepteur dans les lymphocytes T	Preuve d'un site de liaison intracellulaire dans les cellules T	Meikle et al. (1992)
Récepteur dans les monocytes	Preuve d'un site de liaison intracellulaire dans les monocytes	McLachlan et al. (1996)
Transcription de l'IL-2 améliorée	Preuve d'une transcription améliorée de l'ARNm de l'IL2 en réponse au traitement par la DHEA	Suzuki, Suzuki, Daynes, and Engleman (1991)
Conversion en métabolites	Les métabolites de la DHEA présentent des réponses protectrices plus puissantes contre les infections virales	Loria (2002)

8.2. DHEA dans l'inflammation et la modulation des cytokines

Les cytokines et les réponses des cytokines à la stimulation sont modulées efficacement par la DHEA dans différents contextes cellulaires (Tableau 2). Par exemple, la DHEA a une grande capacité à réduire les réponses immunologiques Th-1 et Th-2, tout en détruisant l'expression de différentes cytokines pro-inflammatoires. Il semble que ces effets soient en partie influencés par la régulation du NF-κB.

La DHEA élimine d'autres cytokines pro inflammatoires (IL-1β, TNF-α, IFN-γ, etc.) dans différents environnements expérimentaux. La suppression du TNF-α réduit la mortalité en cas de sepsis sévère, tandis que l'immunomodulation de la DHEA en réponse à une supplémentation peut avoir des effets bénéfiques dans différents états

pathologiques : Chez les femmes souffrant de lupus chronique. L'administration de DHEA diminue l'activité et la gravité de la maladie érythémateuse (LED).

De plus, la DHEA joue un rôle essentiel dans la régulation de la production d'IL-2, où la modulation immunologique a des effets positifs sur les réponses immunitaires adaptatives. Le rôle de la DHEA est de favoriser la production d'IL-2 par les cellules T, ce qui entraîne une cytotoxicité accrue. Il est possible que cet effet soit le résultat d'une augmentation de la production d'IL-2 dans les lymphocytes T par un mécanisme inconnu. Chez les patients atteints de LED, un faible taux d'IL-2 peut être associé à un faible taux de DHEA, et le traitement à la DHEA entraîne une augmentation de la production d'IL-2

Tableau N° 04 : Rôle de la DHEA sur la libération et l'action des cytokines (82)

Cytokine	Effet	Citations
IL-1 β	Inhibe la production	Ben-Nathan, Padgett, and Loria (1999)
IL-2	Augmente la sécrétion	Suzuki et al. (1991)
IL-4	Augmente la sécrétion	Du, Guan, et al. (2001)
IL-5	Inhibe la production	Choi et al. (2008)
IL-6	Inhibe la production	Straub et al. (1998)
IL-10	Inhibe la production	Choi et al. (2008) and Chang, Chu, Chen, Kuo, and Lai (2004)
IL-12	Inhibe la production	Du, Khalil, et al. (2001)
TNF- α	Inhibe la production	Ben-Nathan et al. (1999), Di Santo et al. (1996), Du, Khalil, et al. (2001), and Oberbeck et al. (2001)
IFN- γ	Inhibe la production	Choi et al. (2008), Du, Khalil, et al. (2001), and Moynihan, Callahan, Kelley, and Campbell (1998)

8.3. DHEA et maladies auto-immunes

La plupart des recherches sur l'impact de la DHEA dans le contexte des maladies auto-immunes ont été menées chez des femmes atteintes de lupus érythémateux

disséminé (LED) après avoir observé une diminution des taux de DHEA en fonction du degré d'activité de la maladie. (83)

Le lupus érythémateux disséminé (LED), également connu sous le nom de « lupus », est une série de maladies où le système immunitaire attaque le corps. Il peut toucher tous les organes contenant des tissus conjonctifs, comme la peau, les reins, les yeux, les poumons, le cœur, les muscles, les os, le système nerveux et le système gastro-intestinal. Les symptômes du lupus peuvent varier de légers à potentiellement mortels. Les femmes jeunes sont principalement touchées, mais cela peut également toucher les hommes et les enfants.

Les individus souffrant de lupus ont tendance à avoir une diminution des niveaux de DHEA. Ainsi, la consommation de pilules de DHEA peut favoriser le contrôle du système immunitaire. Les traitements à base de corticostéroïdes peuvent également être remplacés par la DHEA, ce qui permet d'éviter leurs effets secondaires.

Cependant, selon certaines études, Il est difficile de déterminer avec certitude l'impact de la DHEA sur l'activité de la maladie (84).

CHAPITRE 03

1. HORMONES ET VIEILLISSEMENT NORMAL

Le vieillissement s'accompagne de modifications hormonales comme la diminution de la production de la plupart des hormones anaboliques (hormone de croissance - GH, et insulin-like growth factor - IGF-1, testostérone, et DHEA(S), son précurseur surrénalien) et la diminution de la sensibilité à l'insuline manifestée par une intolérance au glucose. Le vieillissement est également associé à une modification de la composition corporelle impliquant une diminution de la masse musculaire et osseuse et une augmentation de la masse grasse. La pratique régulière d'une activité physique permet d'influencer favorablement les modifications du statut hormonal liées à l'âge et la composition corporelle. Chez le sujet âgé, les réponses hormonales sont diminuées à l'exercice mais elles restent stimulables.

Bien que l'entraînement modifie peu les concentrations plasmatiques de repos des hormones anaboliques, il a été montré, en particulier chez la femme âgée, que ces concentrations sont positivement corrélées au niveau d'activité physique, à l'aptitude cardio-vasculaire, et à la fonction musculaire. De plus, il est bien établi que l'exercice physique améliore la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose, et réduit le risque cardio-vasculaire.

Le système hormonal est constitué d'un groupe de glandes et d'organes qui régulent et contrôlent différentes fonctions de l'organisme par la production et la sécrétion d'hormones. Les hormones sont des substances chimiques qui affectent l'activité d'une autre partie de l'organisme. En substance, elles agissent tels des messagers qui contrôlent et coordonnent les activités de tout l'organisme.

Les taux de la plupart des hormones diminuent avec l'âge, mais certaines hormones restent aux niveaux typiques de ceux des jeunes adultes, et augmentent même parfois. Même quand les taux d'hormones ne diminuent pas, la fonction endocrinienne décline généralement avec l'âge, car les récepteurs hormonaux deviennent moins sensibles.

Certaines hormones qui diminuent avec l'âge comprennent :

- Œstrogènes (chez les femmes)
- Testostérone (chez les hommes)

- Hormone de croissance
- Mélatonine

Chez les femmes, le taux d'œstrogènes diminue à la ménopause. Chez les hommes, les taux de testostérone diminuent en général progressivement. La diminution des taux de l'hormone de croissance peut conduire à une diminution de la masse et de la force musculaires. La diminution des taux de mélatonine peut jouer un rôle important dans la perte des cycles veille-sommeil normaux (rythmes circadiens) avec l'âge.

Les hormones dont le taux reste généralement stable ou qui ne diminuent que légèrement comprennent

- Cortisol
- Insuline
- Hormones thyroïdiennes

Les hormones qui peuvent augmenter comprennent

- Hormone folliculostimulante
- Hormone lutéinisante
- Parathormone

Certains changements hormonaux liés à l'âge peuvent avoir un impact sur la qualité de vie ou provoquer des symptômes gênants (par exemple, bouffées de chaleur).

Selon les travaux scientifiques réalisés jusqu'à ce jour, des nombreuses hormones ont des différents effets sur le vieillissement ; ces effets peuvent être influencés par d'autres facteurs tels que le sexe, l'âge et la génétique...etc.

Sur le plan génétique, il est important de noter qu'il y a une interdépendance : gène-hormone. Par exemple, l'hormone de croissance est régulée par le gène GH1, qui peut subir des mutations qui affectent la production et la régulation de cette hormone. Ces mutations peuvent contribuer au vieillissement prématuré ou à d'autres troubles liés au vieillissement. (85) (Web 21)

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

- **Hormones thyroïdiennes :** Les hormones thyroïdiennes et le vieillissement : Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour le métabolisme énergétique et régulent plusieurs aspects de la santé liés au vieillissement, tels que la densité osseuse, la fonction cardiaque, la composition corporelle et la fonction cognitive. Des niveaux trop faibles ou trop élevés de ces hormones peuvent affecter la fonction de l'organisme et accélérer le vieillissement (86)

Les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans la régulation de l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, qui peut avoir des implications pour la santé et la longévité (87)

- **Les hormones de stress :** telles que le cortisol, peuvent être élevées chez les personnes soumises à un stress chronique, ce qui peut accélérer le vieillissement en affectant les cellules et les tissus de l'organisme. Le cortisol peut endommager les tissus musculaires, réduire la densité osseuse, altérer la fonction immunitaire et causer une inflammation chronique. Des niveaux chroniquement élevés de cortisol peuvent également contribuer à des maladies chroniques telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et la dépression. (88)

- **Hormone de croissance :** L'hormone de croissance (GH) est une hormone produite par l'hypophyse qui stimule la croissance, la régénération cellulaire et la réparation des tissus chez les enfants et les adultes. Des niveaux trop élevés ou trop faibles de cette hormone peuvent affecter le vieillissement de diverses manières. Chez les enfants, un manque de GH peut entraîner un retard de croissance et des problèmes de développement. Chez les adultes, des niveaux trop faibles de GH peuvent contribuer à une perte de masse musculaire, une prise de poids, une diminution de la densité osseuse et une diminution de la fonction immunitaire. Cependant, des niveaux excessifs de GH peuvent également causer des problèmes de santé tels que l'acromégalie et le diabète. (89)

- **Les hormones sexuelles :** telles que l'oestrogène et la testostérone, peuvent avoir des effets différents sur le vieillissement en fonction du sexe et de l'âge.

1. **Oestrogène et vieillissement :** Les effets protecteurs de l'oestrogène sur la santé osseuse chez les femmes ont été bien documentés. L'oestrogène inhibe la résorption osseuse et stimule la formation osseuse, ce qui réduit le risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées (90)

L'oestrogène peut également protéger contre les maladies cardiovasculaires, réduire les symptômes de la ménopause et améliorer la fonction cognitive (91).

Cependant, la prise prolongée d'hormones de remplacement après la ménopause peut augmenter le risque de cancer du sein et d'autres maladies, donc leur utilisation doit être soigneusement évaluée avec un médecin (91)

2. ***Testostérone et vieillissement*** : La testostérone est principalement connue pour son rôle dans la fonction sexuelle masculine, mais elle peut également avoir des effets sur la santé musculaire et la densité osseuse chez les hommes plus âgés (92).

La baisse de la testostérone chez les hommes peut contribuer à la sarcopénie, une perte de masse et de force musculaire liée à l'âge, ainsi qu'à l'ostéoporose. Cependant, les effets de la testostérone sur la santé cardiovasculaire sont controversés et doivent être étudiés plus en détail. (93)

La testostérone est l'une des principales hormones sexuelles produites par le corps, tant chez les hommes que chez les femmes. (94)

Chez l'homme (masculin), la testostérone est l'androgène le plus puissant en circulation, à la fois qualitativement et quantitativement. Plus de 95% de la concentration plasmatique totale de testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig des testicules, tandis que le reste est produit par les glandes surrénales (95).

Chez les femmes, les ovaires sécrètent environ 25 % de la testostérone plasmatique, tandis que le reste de la testostérone circulante est obtenu par conversion périphérique (96). Dans le sang, la testostérone est liée à la globuline liant les hormones sexuelles, et seule une petite partie (testostérone non liée ou libre) est disponible pour les récepteurs et est donc biologiquement active. Afin d'exercer ses effets, la testostérone doit être convertie en dihydrotestostérone dans certains tissus cibles. Dans d'autres cas, il agit directement ou par aromatisation pour générer des œstrogènes. (97)

La testostérone orchestre l'organisation périnatale et l'activation adulte des structures nerveuses cérébrales et spinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle. (98), il a un rôle aussi bien connu et important dans le développement des attributs sexuels secondaires ; par exemple, augmentation de la masse musculaire, osseuse et des poils chez les hommes. Cependant, il présente également un intérêt particulier dans l'étude du comportement socio-émotionnel et économique car il

influence le cerveau dans des situations archétypiques, telles que le combat, la fuite, l'accouplement et la recherche et la lutte pour le statut (94)

L'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire régule la quantité de testostérone produite. Le processus de sécrétion de testostérone débute dans l'hypothalamus, qui relâche des hormones de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH; gonadotropin-releasing hormone) de manière pulsatile et stimule l'hypophyse antérieure afin de sécréter deux gonadotrophines, soit l'hormone lutéinisante (LH; luteinizing hormone) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH; follicle-stimulating hormone), qui, à leur tour, stimulent la sécrétion d'hormones sexuelles par les testicules. La LH stimule les cellules de Leydig afin de sécréter de la testostérone, de manière pulsatile, avec une boucle de rétroaction négative à l'hypothalamus afin de moduler la sécrétion de LH (99) (Web 22)

Le niveau de testostérone des hommes diminue lentement et progressivement avec l'âge. Ce déclin de testostérone est souvent référé au terme « andropause », et il est plus graduel et modéré que le déclin en oestrogène chez les femmes durant la ménopause (99) (100)

Le processus de vieillissement entraîne une baisse des niveaux de testostérone totale, en particulier libre et biodisponible. Les niveaux de testostérone diminuent à un taux d'environ 1 par an entre l'âge de 40 et 70 ans. Simultanément, les niveaux de testostérone sérique totale diminuent à un taux d'environ 0,4 par (101)

- ***Changements de la testostérone avec l'âge***
- *Chez la Femme :*

Les variations des androgènes chez les femmes au cours de la vie est sujet de controverses, en raison de leur physiologie complexe, et de manque des valeurs standards. Les sources d'androgènes Chez les femmes comprennent les glandes surrénales et les ovaires, avec une contribution importante à la transformation des prohormones des périphériques. Bien que les niveaux varient considérablement au cours de la vie chez les femmes en bonne santé tout au long de la vie, tous les androgènes y compris la testostérone, semblent diminuer avec l'âge contrairement à l'œstradiol ; la plupart des données probantes à ce jour suggèrent que ces diminutions sont dues à l'âge et non pas à la ménopause.

Cependant d'autres études, suggèrent que la seule source de testostérone après la ménopause est via la conversion de la DHEA. (102)

- Chez l'homme :

La testostérone chez les hommes est connue par sa diminution d'environ 1% par an après l'âge de 30 ans. Environ 20 % des hommes âgés de 60 ans et plus, ainsi que 50 % des hommes âgés de 80 ans et plus, ont des taux sériques de testostérone inférieurs à la normale chez les hommes jeunes. La baisse de la testostérone liée à l'âge chez les hommes reflète des défauts de la régulation hypothalamique de la fonction testiculaire et de la sécrétion de gonadotrophines. Le nombre de cellules de Leydig qui produisent la testostérone diminue chez les personnes âgées. De plus, les changements circadiens de la testostérone (avec un pic tôt le matin) observés chez les hommes plus jeunes étaient plus bas chez les hommes plus âgés, suggérant une altération de la libération normale de la sécrétion pulsatile de l'hormone gonadotrophine (GnRH) (103).

En moyenne, les hommes subissent une diminution de 1-2 % de leur concentration de testostérone par année à partir de l'âge de 30-40 ans (93) (103)

Les raisons de ce déclin en testostérone avec l'âge sont multifactorielles :

- Premièrement, il y a des changements testiculaires primaires incluant une diminution de la capacité de sécrétion testiculaire des cellules de Leydig chez les hommes plus âgés comparativement aux jeunes hommes. Cette diminution de la réserve sécrétoire testiculaire semble impliquer une réduction du nombre de cellules de Leydig (104) Chez les hommes en santé de plus de 75 ans, le volume testiculaire moyen est réduit d'environ 30 % comparativement au volume testiculaire des jeunes hommes (105)
- Deuxièmement, il y a une altération de la régulation neuroendocrinienne des cellules de Leydig avec un échec apparent des mécanismes de rétroaction à compenser pleinement (106).

Bien qu'il y ait une diminution de la production de testostérone par les testicules lorsque la gonadotrophine chorionique humaine est administrée, chez la plupart des hommes âgés, les changements majeurs semblent avoir lieu dans l'unité hypothalamo-hypophysaire (99).

2. VIEILLEMENT ET LA DHEA

La glande surrénale produit de grandes quantités de DHEA et de DHEA-S pendant la vie fœtale. Le placenta a besoin de cette sécrétion pour produire des œstrogènes, cela se passe après la naissance. Le fœtus subit une involution surrénalienne, avec l'apparition du cortex cérébral adulte. Le cortisol et quelques androgènes sont principalement produits par ces surrénales. À cet âge, il n'y a que l'expression de l'activité 17 α -hydroxylase.

Dès l'âge de 7 ans, avec le début de l'Adrénarchie, les surrénales commencent à sécréter de la DHEA. L'augmentation de l'activité de la lyase 17-20 est liée à cette biosynthèse, sans modification de la sécrétion de cortisol et d'ACTH. Ainsi, l'expression du cytochrome P450C17 par la glande surrénale à tous les âges entraîne une modification de son activité catalytique pendant le développement.

Les concentrations les plus élevées, sont observées entre 18 et 45 ans, puis elles diminuent avec l'âge. En général, Le processus de vieillissement se traduit par une diminution graduelle des niveaux de DHEA. Toutefois, les niveaux atteints chez les personnes âgées demeurent supérieurs à ceux observés chez les enfants ou dans certaines pathologies telles que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire (107).

L'âge entraîne une diminution significative de la sécrétion et des taux sanguins de déhydroépiandrostérone stéroïde surrénalien (DHEA) et de son ester sulfate (DHEAS), et il est intéressant de savoir si l'administration du stéroïde pour compenser le déclin neutralise les défauts liés au vieillissement (108).

La DHEA est une hormone qui diminue avec le temps. Comme une « substance de la jeunesse », elle est consommée par certains en compléments alimentaires pour ses vertus anti-âge.

Une étude de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2001 n'a pas jugé que les preuves de son efficacité fussent adéquates. Les chercheurs spécialistes recommandaient aux médecins de ne pas la prescrire de façon généralisée et craignaient que la DHEA accroisse le risque de cancers hormono-dépendants. Toutefois, selon ce rapport, une dose quotidienne inférieure à 50 mg par jour ne provoquait pas d'effets indésirables. (109)

2.1. La DHEA limite le vieillissement de la peau et des os

Plusieurs études ont souligné les avantages de la DHEA pour lutter contre le vieillissement.

La sécrétion de DHEA par les glandes surrénales a été décrite par Étienne-Émile Baulieu, qui avait initié une étude clinique, DHE-Âge, afin de déterminer les effets d'une complémentation.

Il a publié ses résultats en 2000 dans *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS). Environ 280 hommes et femmes de 60 à 79 ans ont pris part à cette opération.

Durant une année, certains ont consommé 50 mg de DHEA par jour tandis que d'autres ont utilisé un placebo. Si aucun remède miracle n'a été trouvé, les auteurs ont constaté un impact sur la santé des os des femmes âgées de plus de 70 ans, avec une augmentation de la densité osseuse. Les effets de la DHEA sur la peau étaient intéressants, en particulier chez les femmes : une peau moins jaune, plus épaisse et plus hydratée. Finalement, la libido des femmes âgées était renforcée.

Une autre recherche publiée en 2014 révèle que la DHEA a des conséquences sur l'immunité et favorise l'augmentation du nombre de certaines cellules immunitaires. Le bien-être physique et psychologique, la force musculaire et la sensibilité à l'insuline seraient améliorés grâce à cela. (109)

La DHEA après différentes études, a été présentée comme une « super hormone » anti-âge et est commercialisée en complément alimentaire en grande quantité. Il a été démontré dans des études sur les animaux que des niveaux bas de DHEA sont liés à des modifications liées à l'âge.

Chez l'homme, il semble que la DHEA ait des effets positifs sur divers aspects de la santé. Elle a la capacité, par exemple, de stimuler certaines cellules immunitaires, de promouvoir la santé des os et des muscles, de diminuer la graisse corporelle et d'augmenter la sensibilité à l'insuline. Des effets bénéfiques ont également été rapportés sur la libido, la satisfaction sexuelle, la fertilité et la prévention de certaines maladies telles que l'asthme et les allergies. Toutefois, il y a aussi des inquiétudes quant à son utilisation. Elle pourrait être associée à une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité, selon des recherches. En outre, il peut être difficile d'interpréter les résultats des études sur la DHEA en raison de différents éléments, tels que l'utilisation excessive de modèles animaux, des doses souvent irréalistes chez les humains et des variations individuelles.

Même si la DHEA peut avoir des bénéfices potentiels pour la santé, il est essentiel de mener davantage de recherches, en particulier des essais cliniques à grande échelle, afin de déterminer ses indications adéquates et les meilleures méthodes d'utilisation en pratique clinique. (110)

Les neurostéroïdes sont la DHEA et son métabolite ester sulfate, la DHEAS, qui sont principalement sécrétés par le cortex surrénalien, mais aussi dans le cerveau. Il n'y a pas de récepteur identifié pour la DHEA ou la DHEAS. Leur conversion en stéroïdes sexuels actifs, en estradiol et en testostérone est responsable de leurs effets potentiels, mais leur rôle n'est pas précisé. La baisse des niveaux de DHEA/DHEAS dans le sang est liée au vieillissement et a également été constatée dans des affections liées à l'âge. Les études épidémiologiques sont toutefois contradictoires et peu d'essais thérapeutiques ont été publiés. Certaines études ont observé un effet bénéfique sur la libido, le niveau d'os et la peau chez les femmes âgées de plus de 70 ans ; et pas d'effet évident sur l'état cognitif. Un effet positif sur les troubles thymiques a été démontré par d'autres études, mais cet effet reste à confirmer (111).

Autres études ont montré que le vieillissement, les maladies cardiovasculaires chez les hommes et un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire avant la ménopause sont liés à des niveaux de DHEA faibles ; par contre le risque de cancer du sein post ménopausique pourrait être accru en présence de niveaux élevés de DHEA.

D'un point de vue thérapeutique, la DHEA pourrait être bénéfique pour améliorer le bien-être psychologique des personnes âgées, diminuer l'activité de la maladie chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique léger à modéré et de dystrophie myotonique, améliorer l'humeur des personnes cliniquement déprimées et améliorer différents paramètres chez les femmes souffrant d'insuffisance surrénalienne.

Même si de nombreuses autres accusations ont été formulées à propos de la DHEA dans différentes situations, comme le vieillissement, la démence et le SIDA, aucun essai clinique bien conçu n'a clairement prouvé l'efficacité et la sécurité d'une supplémentation à long terme en DHEA. (112)

2.2.DHEA et Âge :

La DHEA a suscité un intérêt croissant en tant qu'agent anti-âge en raison de la diminution naturelle de sa production avec l'âge. Toutefois, l'utiliser en tant que

supplément anti-âge n'est pas toujours bénéfique. On trouve des preuves de son efficacité dans la peau et le système musculaire, mais elles sont encore absentes dans le reste des tissus. (113)

La médecine anti-âge est impliquée dans la proposition, à des individus d'âge avancé, mais en bonne santé, une thérapie pour remplacer certaines hormones dont la production naturelle diminue au fil du temps. De nombreuses études randomisées ont donc été menées sur la DHEA, mais les résultats ne démontrent que des effets limités par rapport au placebo. S'il est déjà question de l'effet sur l'os, des paramètres métaboliques ou de la composition corporelle, qu'en est-il des éventuels avantages sur la qualité de vie, le bien-être, la sexualité ou l'humeur à long terme ?

D'autres études randomisées sur la DHEA contre placebo, ont également été menées à ce sujet, avec des résultats décevants.

Effectivement, la plupart de ces études n'ont pas révélé d'effet de la DHEA (50-100 mg/j) sur l'état d'esprit, le bien-être, la sexualité ou les activités quotidiennes. Il convient de souligner que toutes ces recherches impliquent des individus certes âgés, mais en bonne santé, dont les scores de qualité de vie ou de performances cognitives sont généralement excellents à l'origine. Il est donc difficile de mettre en évidence un avantage supplémentaire significatif d'un traitement quelconque. (114)

3. DHEA ET MALADIES DU VIEILLISSEMENT

L'hormone surrénale principale, la déhydroépiandrostérone (DHEA ; prastérone), n'a pas de fonction bien reconnue. De faibles niveaux de DHEA sont associés à plusieurs problèmes liés au vieillissement, tels que l'immunosénescence, l'augmentation de la mortalité, l'augmentation de l'incidence de divers cancers, la perte de sommeil, la diminution du bien-être, l'ostéoporose et l'athérosclérose. L'immunosénescence a été significativement normalisée par le remplacement de la DHEA chez les souris âgées, ce qui laisse supposer que cette hormone joue un rôle essentiel dans le processus de vieillissement et la régulation immunitaire chez la souris. De la même manière, la substitution de la DHEA a entraîné une stimulation des ostéoclastes et des cellules lymphoïdes, ce qui pourrait retarder l'apparition de l'ostéoporose.

Les résultats de recherches récentes ne confirment pas l'hypothèse, selon laquelle de faibles niveaux de DHEA dans le sang sont liés à la maladie d'Alzheimer et à d'autres troubles cognitifs chez les personnes âgées. Étant donné que la DHEA régule le

métabolisme énergétique, des niveaux faibles devraient avoir un impact sur la production de graisse et de gluconéogenèse, ce qui accroît le risque de diabète sucré et de maladies cardiaques. Les effets du remplacement de la DHEA ont été tirés de recherches épidémiologiques ou de modèles animaux et doivent être étudiés dans le cadre d'essais sur l'homme. Le traitement à la DHEA à des doses qui rétablissent les taux sériques n'a pratiquement aucune toxicité chez l'homme, avec des preuves de normalisation dans certains systèmes physiologiques vieillissants. De cette manière, une diminution de la DHEA peut accélérer l'apparition de certaines maladies fréquentes chez les personnes âgées (115).

3.1. Immunosénescence

Le vieillissement entraîne une diminution du système immunitaire humain, connue sous le nom d'immunosénescence. La fonction réduite des neutrophiles et la capacité cytotoxique des cellules tueuses naturelles (NK), l'atrophie du thymus et la diminution du nombre de lymphocytes T naïfs, ainsi que la production réduite d'anticorps des lymphocytes B en réponse à l'antigène, sont des facteurs qui participent à ce processus.

La fonction immunitaire est influencée par le système endocrinien, notamment par l'axe hypothalamus-hypophyso-surrénalien. En vieillissant, deux hormones surrénales, le cortisol et la DHEA, se déséquilibrent et ont des effets opposés sur la fonction immunitaire (109).

La plupart des maladies chroniques chez l'adulte vieillissant sont considérées comme étant associées à un vieillissement immunitaire marqué par une immunosuppression dominante et, paradoxalement, une inflammation combinée. On la désigne communément sous le terme d'immunosénescence.

Le principal changement supposé réguler le vieillissement immunitaire est la diminution de la déhydroépiandrosterone (DHEA) associée à l'âge et l'augmentation du cortisol, ce qui entraîne une diminution significative du rapport DHEA/cortisol. La nature précise de cette immunosuppression et de l'inflammation concomitante reste inconnue.

Un nouvel élément du système immunitaire inné humain a récemment été mis au jour. Le HERV-K102, également appelé rétrovirus endogène humain, est un rétrovirus

mousseux capable de se reproduire, spécifique à l'homme, qui a été associé à des maladies chroniques.

De plus en plus d'informations laissent entendre que HERV-K102 pourrait protéger l'hôte contre les infections virales, ainsi que contre le cancer du sein et d'autres types de cancer.

Les particules sont générées dans les monocytes activés et émises dans les vacuoles, mais elles ne pénètrent pas à la surface des cellules. Cela donne une texture mousseuse aux macrophages, tandis que la libération des particules se fait exclusivement par lyse cellulaire.

La DHEA, mais pas la DHEA-S, pourrait être particulièrement liée et inactiver l'alpha-fœtoprotéine (AFP) selon de nouvelles preuves présentées ici. Le récepteur AFP (AFPr) de 67 kilos daltons (kD) est un facteur immunosuppresseur bien connu qui empêche également la lyse cellulaire dans les macrophages. On suggère ici qu'une réduction du rapport DHEA/cortisol pourrait stimuler l'accumulation de macrophages mousseux, ce qui correspond à l'induction de cortisol de la production de particules HERV-K102, tout en bloquant la libération de particules par l'AFP sécrétée.

C'est une nouvelle approche pour expliquer comment l'immunosénescence induite par le cortisol peut conduire à la persistance de macrophages mousseux et comment cela est associé au risque de maladie récurrente. (110)

3.2. L'impact des suppléments de DHEA sur la mémoire ou d'autre aspect de la fonction cognitif des personnes âgées non démentes

Comme citer dans les chapitres précédents, les hormones stéroïdes les plus répandues chez les deux sexes sont l'hormone surrénalienne déhydroépiandrostérone (DHEA) et son ester sulfaté (DHEAS).

Certaines données épidémiologiques suggèrent que des taux sériques relativement élevés de DHEAS chez les hommes pourraient être bénéfiques pour la protection contre les maladies cardiaques et être liés à une plus grande longévité.

Aux États-Unis, la supplémentation en DHEA est de plus en plus appréciée par le public en tant que moyen de retarder le vieillissement et les troubles cognitifs liés à l'âge, mais il y a très peu de preuves provenant d'essais contrôlés.

Deux études ont montré que la DHEA a un impact négatif sur la mémoire visuelle après un facteur de stress psychosocial et des mesures de qualité de vie. Cependant, il y a des preuves systématiques incohérentes des effets indésirables de la DHEA. Il est essentiel d'effectuer des essais randomisés contrôlés par placebo à plus long terme pour les doses faibles et élevées. (108)

3.3 L'impact de l'âge et du sexe sur les taux sériques de DHEAS, IL-6, IL-6 sR et TGF- β 1

Le vieillissement provoque une diminution de la cytokine Th1 clé, l'IL-2, et une augmentation de la cytokine Th2, l'IL-6 (84).

L'augmentation de l'IL-6 a attiré l'attention des gérontologues en raison de son rôle potentiel dans des affections liées à l'âge telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer et les tumeurs malignes des cellules B. L'hormone surrénalienne déhydroépiandrostérone (DHEA) et son dérivé sulfaté DHEA-S influencent la production d'IL-6, des études montrant que la supplémentation en DHEA-S des animaux vieillissants peut inverser les niveaux d'IL-6 et prévenir les dysfonctionnements immunitaires liés à l'âge.

Une étude a utilisé des échantillons de sérum provenant de 412 donneurs de sang masculins et 395 donneurs de sang féminins âgés de 17 à 68 ans. Tous les donneurs étaient classés comme sains. Les donneurs ayant des antécédents de problèmes médicaux, tels que des maladies cardiovasculaires, gastro-intestinales, infectieuses, rénales, malignes ou respiratoires, ont été exclus du don dans cette étude. Tous les échantillons se sont révélés négatifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B, les anticorps anti-VIH-1, VIH-2, l'hépatite C et *Treponema pallidum* (syphilis). Les niveaux sériques de DHEA-S et d'IL-6 ont été mesurés à l'aide de tests chimio luminescents sur un analyseur automatisé Immulite (111).

Cette étude a examiné la relation entre la DHEA-S, l'IL-6, l'IL-6 sR et le TGF- β 1 dans le sérum de donneurs de sang masculins et féminins en bonne santé. Les résultats ont montré que les taux sériques de DHEA-S diminuent de manière significative avec l'âge chez les hommes et les femmes jusqu'à 70 ans. L'étude a également révélé une différence significative entre les sexes, les niveaux de DHEA-S culminant entre 20 et 29 ans chez les hommes et entre 17 et 19 ans chez les femmes.

L'étude a également révélé des problèmes dans la mesure de l'IL-6 circulante chez des donneurs normaux en bonne santé à l'aide de tests cliniques standard, avec environ 60 % des échantillons présentant des niveaux d'IL-6 tombant en dessous de la plage de déclaration pour le test Immulite. Cependant, l'étude n'a trouvé aucune preuve suggérant une augmentation liée à l'âge de l'IL-6 en circulation à l'aide du test Immulite. La relation s'est avérée significative uniquement chez les hommes, ce qui concorde avec les résultats d'autres études, selon lesquels l'IL-6 plasmatique était plus élevée chez les sujets plus âgés que chez les plus jeunes.

Les taux sériques d'IL-6 étaient significativement inversement corrélés aux taux sériques de DHEA-S chez les sujets masculins en bonne santé, mais pas chez les femmes, contredisant un rapport récent qui révélait des corrélations négatives significatives entre l'IL-6 sérique et la DHEA-S chez les hommes et les femmes. L'étude a également observé une association similaire dans un petit nombre d'échantillons pédiatriques et gériatriques, révélant que les enfants de moins de 7 ans et les adultes de plus de 70 ans avaient un taux sérique de DHEA-S extrêmement faible mais un taux sérique d'IL-6 relativement élevé (tous deux mâles et femelles).

En conclusion, l'étude soutient l'utilité du traitement de remplacement de la DHEA dans le traitement des dysfonctionnements immunitaires liés à l'âge.

L'étude suggère que le vieillissement entraîne une diminution des niveaux de DHEA-S et une augmentation des niveaux d'IL-6, avec des différences potentielles entre les sexes dans le contrôle de la DHEA. Cependant, les taux circulants d'IL-6 sR et de TGF- β 1 n'ont pas changé de manière significative avec le vieillissement. La relation complexe entre la DHEA-S, l'IL-6 et l'IL-6 sR est mise en évidence, soulignant la nécessité de tests à haute sensibilité chez les individus en bonne santé de moins de 70 ans. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier l'influence de la DHEA sur la production d'IL-6 dans les lymphocytes isolés. (111)

Conclusion et Perspectives

Conclusion et Perspectives

Le vieillissement de la population est l'un des plus grands succès de la médecine de ces dernières décennies. Il imposera cependant des sujétions économiques et sociales considérables. L'augmentation de la longévité entraîne un vieillissement rapide de la population non seulement dans les pays développés, mais également dans les pays en développement.

Depuis que l'être humain a développé une pensée philosophique, deux questions existentielles l'obsèdent : pourquoi vieillissons-nous ? Pourquoi mourrons-nous ? Cela a bien entendu fait surgir la question suivante : comment pourrions-nous rester jeune indéfiniment et indemne de toute maladie ? Mais, malgré les avancées technologiques en biologie moléculaire, en immunologie et génétique, à ce jour aucune de ces questions n'a encore trouvé sa réponse et les vrais mécanismes du vieillissement sont encore bien mal précisés.

L'étude du vieillissement est extrêmement complexe, le vieillissement est un processus difficile à analyser pour lequel il n'existe pas de modèle clairement défini actuellement mais plus de 300 théories ont été émises. Elles ont considéré les résultats d'études et d'analyses conduites aussi bien au niveau génétique, protéique, cellulaire et extracellulaire, qu'au niveau tissulaire ou de systèmes biologiques (hormones, cytokines) aussi bien chez l'homme que chez d'autres espèces vivantes.

Le but de la recherche sur le vieillissement ne devrait pas être de ralentir, d'arrêter ou d'inverser ce processus immuable. Il s'agit de définir le paysage moléculaire des veilles cellules qui augmente la vulnérabilité aux maladies liées à l'âge. La perte nette de molécules fonctionnelles et/ou l'accumulation de molécules dysfonctionnelles non appariées sont des événements stochastiques nécessaires et suffisants pour provoquer des processus de vieillissement dans les formes vivantes et dans les objets inanimés.

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

REFERENCE
BIBLIOGRAPHIQUE

- 1) Société française d'Endobiogénéie et médecine. Endobiogénéie du sens en physiologie à la pratique en phytothérapie ; Elsevier Masson, Edition Septembre 2020.
- 2) M. Khater., S. Richa., E. Stephan., Le syndrome de glissement. NPG Neurologie Psychiatrie Gériatrie. Volume 5, Issue 28, Septembre 2005, Pages 44-49.
- 3) K.R. Huber et al. Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons Clin Chem Lab Med (2006).
- 4) J. Henny et al. Need for revisiting the concept of reference values Clin Chem Lab Med (2000).
- 5) C.G. Fraser et al. Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people Clin Chem (1989).
- 6) Elie. Metchnikov. Etudes sur la nature humaine 19031903.
- 7) Organisation mondiale de la santé, 2022, vieillissement et santé
- 8) Vieillesse et vieillissement, esprit. 1963, t.31, №1 37, pp. 721-723
- 9) K Auvert, « DHEA, MYTHE ET REALITE », thèse de doctorat, université de LIMOGES, France, 2003, p 09.
- 10) Ministry of health, elderly health, what is aging, 2020
- 11) A. Ly · A. Shevelev · C. Andres · X.Y. Pan · J. Trojan, Mécanismes et pathologies du vieillissement, J. Afr. Cancer (2013) 5:103-113
- 12) A. Guilbaud et al, vieillissement: une approche globale multidimensionnelle et préventive, 2020:36.1173-1180
- 13) Biologie de la peau, 2012, 10-49 ; 2016, spip3.0.17
- 14) H Morée, Le vieillissement pathologique, Seniors-Mag, 2018
- 15) Sucre, Glycation et vieillissement : Le désalignement des horloges biologique, un accélérateur du vieillissement, Inside âge breaker, 2022
- 16) L'immunosénescence ou le vieillissement du système immunitaire, mon système immunitaire, 2017
- 17) A Salminen, K Kaarniranta, A Kauppinen. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. Aging (Albany NY) 4, 166175
- 18) J E Morley, R N Baumgartner. (2004). Cytokine-Related Aging Process Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES, Vol. 59A, No. 9, 924929] [L Ferrucci, T B Harris, et all. 1999. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. J. Am. Geriatr. Soc. 47, 639646.
- 19) A Galvani et al. Vésicules extracellulaires ostéocytaires et vieillissement osseux. Revue du Rhumatisme Volume 87, Supplément 1, Décembre 2020, Page A67

- 20) N Chaput et al, Exosomes et immunothérapie anti tumorale. Bulletin du Cancer; Volume 90, numéro 8, Août 2003), (Alexia Blandin, Soazig Le Lay., Exosomes, vésicules extracellulaires et dialogue inter-organes Exosomes, extracellular vesicles, and inter-organ communication. Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 14, Issue 3, May 2020, Pages 250-257.
- 21) Jo L. Ireland, M Catherine. McGowan. (2014). Veterinary aspects of the aged equine athlete. Pages 1137-1143.
- 22) M Stibich, PhD. (May 21, 2023). The Immunological Theory of Aging. HEALTHY AGING.
- 23) Front. Immunol. (25 September 2019). Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. Immunological Memory. Volume 10.
- 24) C Polia, C Beauvillaina, P Jeannina, G Reniera, A Chevallera. (SEPTEMBRE/OCTOBRE 2016). Immunosénescence : vieillissement « et » ou « du » système immunitaire. FRANCOPHONE DES LABORATOIRES. N°485. Page 55-62
- 25) Front. Physiol. (12 January 2021). Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? Clinical and Translational Physiology. Volume 11.
- 26) H. Vallet, T. Fali, D. Sauce. (2018). Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique Aging of the immune system: from fundamental to Clinical data.
- 27) J Peter. Delves PhD, University College London, London, UK. (sept. 2021). MALADIE Effets du vieillissement sur le système immunitaire.
- 28) A K Simon, G A Hollander, A McMichael. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci. (2015 Dec). 22; 282 (1821):20143085. DOI : 10.1098/rspb.2014.3085
- 29) C Franceschi, P Garagnani, G Vitale, M Capri & S Salvioli. (2018). Inflammaging and 'Garb-aging'. Trends in Endocrinology & Metabolism, 29(3), 199-212
- 30) S Gupta & S Mohanty. (2015). Immune dysfunctions in aging: prime cause of morbidity and mortality in elderly. Aging and Disease, 6(4), 237-249.
- 31) C López-Otín, M A Blasco, L Partridge, M Serrano & G Kroemer. (2013). The hallmarks of aging. Cell, 153(6), 1194-1217.
- 32) T Fülöp, A Larbi, N Douziech & D Gagnon. (2019). The immunology of aging: from function to intervention. Nature Reviews Immunology, 18(10), 625-640
- 33) C Franceschi, J Campisi, Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential

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

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

- 70) World Health Organization. (2018). Chronic diseases and health promotion. Retrieved April 26, 2023
- 71) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2019). Health at a Glance: Europe 2018. Retrieved April 26, 2023
- 72) O Toussaint et al, La réponse des cellules au stress : relation avec le processus de vieillissement et la pathologie, Médecine sciences : M/S 5, volume14, 622-635, - mai 1998
- 73) Déhydroépiandrostérone — Wikipédia (wikipedia.org)
- 74) B. Campbell. DHEAS and human development. An evolutionary perspective frontier in endocrinology. 2020
- 75) Larousse médical. Encyclopédie, Déhydroépiandrostérone
- 76) L Handala. Inhibition par la DHEA de l'hémolyse induite par la ribavirine. Sciences pharmaceutiques. 2018
- 77) R Doggui. "Caractéristiques immuno-analytiques de la déhydroépiandrostérone et de son sulfate." Immunoanalytical Characteristics for Dehydroepiandrosterone and Its Sulfate, 2012.
- 78) British Journal of Nutrition- 2009
- 79) Miller, L Walter. "Early steps in androgen biosynthesis: From cholesterol to DHEA." MD Professor of Pediatrics, 1998. Harry, Gervais Angelo. "DHEA, the essential hormone DHEA, THE UNIQUE AND INDISPENSABLE HORMONE." 2023.
- 80) K Auvert. DHEA: Mythe et Réalité. Thèse de doctorat, Université de Limoges, France, 2003.
- 81) F Labrie et al. "Endocrine and intracrine sources of androgens in women: Inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone." 2003.
- 82) M Schiochet. Interet thérapeutique de la DHEA. Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, 1975, pp. 12-14, 25-27.
- 83) P Prall, Sean, and P Michael. Muehlenbein. "Vitamins and Hormones." 2018, pp. 125-144.
- 84) Meyer, Patrick, and A Christoph. Meier. "Mise au point sur la déhydroépiandrostérone (DHEA)." 2005.
- 85) D Crosbie, C Black, L McIntyre, P Royle, and Thomas, S. "La déhydroépiandrostérone (DHEA) pour le lupus érythémateux." 2009. Melmed, S. (2016). Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. Journal of Clinical Investigation, 126(4), 1231-1241.
- 86) S Mariotti. et al. "Thyroid disorders in the elderly." Minerva Endocrinol. 2005;30(4):237-

- 87) F G Felice, S T Ferreira. "Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease." *Diabetes*. 2014;63(7):2262-72
- 88) B S McEwen. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904
- 89) A Bartke. (2017). Growth hormone and aging: updated review. *World Journal of Men's Health*, 35(1), 21-29
- 90) S Khosla. et al. "Estrogen and the human skeleton." *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12): 4,853-64
- 91) B B Sherwin. "Estrogen and cognitive aging in women." *Neuroscience*. 2006;138(3):1021-6
- 92) S M Harman et al. "Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men." *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724-31
- 93) M Toma. et al. "Testosterone supplementation and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials." *BMC Med*. 2011;9:105
- 94) C Eisenegger, J Haushofer ,E Fehr, June 2011 .The role of testosterone in social interaction
- 95) J Tostain, et al, physiologie des androgènes chez l'homme adulte, Laboratoire de transfert en oncologie biologique, CHU de Marseille, 2004
- 96) N Boulay-Stref et al, Dosage de la testostérone circulante en pratique clinique, Immunanalyse & Biologie Spécialisée, 1998
- 97) W Hubert ., testosterone :psychotropic effects of testosterone, 51 -71
- 98) K. Raskin, S. Mhaouty-Kodja, 2011. Testostérone et contrôle central de l'érection. revue : *Andrologie* 21 (2011)
- 99) C Latreille., 2017 .La relation entre le niveau de testostérone et le sommeil chez les hommes
- 100) Handelsman & Liu, 2005 ; Paul, Turek, & Kryger, 2008
- 101) C Eisenegger, J Haushofer , E Fehr .,June 2011 .The role of testosterone in social interaction
- 102) Moreau et al., 2020. *Biology of Sex Differences*.
- 103) Feldman et al, 2002; Morley et al, 1997
- 104) Neaves, Johnson, & Petty, 1985; Neaves, Johnson, Porter, Parker, & Petty, 1984
- 105) Mahmoud et al, Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function

- in community – Dwelling Elderly Men, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003,88(1), 179-184
- 106) J M Kaufman A Vermeulen, Declining function in elderly men, *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*, 1997, 11(2), 289-309
- 107) M. Walter et L. Miller, *Baillière's Clinical endocrinology and métabolisme*. 1998.67-8
- 108) MD Johnson et al; *Ageing Res Rev*. 2002; 1(1): 29-41
- 109) C Caulin. et al. Rapport sur la DHEA. Groupe ad hoc du 3 Juillet 2001.
- 110) Performances santé, DHEA: Impact et bienfaits sur la santé et la musculation, 2023
- 111) R. Watson et al. Déhydroépiandrostérone and diseases of aging. 1996
- 112) J G Evans et al, Déhydroépiandrostérone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people
- 113) M Céline Ray, Hormone antvieillissement : pour ou contre la DHEA ? , 2018
- 114) K Rutkowski. P Sowa et al; Déhydroépiandrostérone (DHEA): hypes and hypes. *Drugs*. 2014; 74(11):1195-207 (ISSN: 1179-1950)
- 115) Medscape, Déhydroépiandrostérone and diseases of aging

REFERENCE WEBOGRAPHIQUE

1. <https://www.eucerin.fr/votre-peau/protection-solaire/photovieillissement>
2. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/biologie-du-syst%C3%A8me-musculosquelettique/effets-du-vieillissement-sur-le-syst%C3%A8me-musculosquelettique>
3. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/vieillissement-cognitif/>
4. <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780702047718>.
5. <https://www.verywellhealth.com/immunological-theory-of-aging-2224224>
6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02247>
7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866318306416>
9. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/effets-du-vieillissement-sur-le-syst%C3%A8me-immunitaire>
10. https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Population_structure_and_ageing
11. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/315688/Malnutrition-in-Older-Adults-eng.pdf
12. <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en>
13. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics#Main_demographic_indicators
14. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>
15. https://ec.europa.eu/eip/ageing/library/aging-europe-looking-lives-older-people-eu_en
16. <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/Life-stages/maternal-and-newborn-health/mortality-infant>
17. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/data-and-statistics/european-physical-activity-guidelines>
18. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/malnutrition>
19. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/chronic-diseases-and-health-promotion>
20. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018_9789264309490-en
21. <https://doi.org/10.1172/JCI85336>

22. <http://www.pregworld.org/which-male-hormone-inhibits-the-secretionof> Viellissemet et testosterone

Résumé

Résumé

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

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

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

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

Convaincu par le fait que l'étude du vieillissement est extrêmement complexe, et que le vieillissement est un processus difficile à cerner et à analyser ; il nous apparait intéressant de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.

Mots Clés : DHEA- Génétique-Vieillessement.

Summary

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

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

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

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

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

Keywords: DHEA-Genetics-Aging.

ملخص

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

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

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

كان الهدف من هذه الدراسة هو دراسة الارتباط نظرياً: مستويات البلازما من هرمون

DHEA، والمناعة، والشيخوخة

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

الكلمات المفتاحية: علم المناعة-الشيخوخة-DHEA

Année Universitaire : 2023/2024

*Présenté par : Tebbakh Aya
Tebbani Amina*

Etude Immunologique de la relation : vieillissement et taux de la Déhydroépiandrostérone (DHEA) (Approche théorique)

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

Résumé

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

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

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

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

Convaincu par le fait que l'étude du vieillissement est extrêmement complexe, et que le vieillissement est un processus difficile à cerner et à analyser ; il nous apparait intéressant de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.

Mots clés : DHEA- Immunologie-Vieillessement.

Jury d'évaluation :

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

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

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

Date de soutenance : 13/06/2024