

Jean-Marc Stéphan

Prolonger la longévité par l'acupuncture et ses techniques associées ? A propos d'un cas clinique

Résumé. *Introduction.* « Certains sujets vivent jusqu'à 100 ans. Comment peuvent-ils avoir une telle longévité ? » (Chapitre 54 du *Lingshu*). Lors de sa rédaction quelques siècles avant notre ère, les chinois s'interrogeaient déjà sur la manière de prolonger la vie en bonne santé. Est-il possible d'utiliser l'acupuncture, l'électroacupuncture ou la moxibustion dans la perspective de prolonger la longévité selon les préceptes du chapitre 54 du *Lingshu* (*tiannian*) en appliquant les moyens et les connaissances du XXI^e siècle ? *Méthodes.* A partir d'une étude de cas, femme de 92 ans, suivie pendant 27 ans, seront évalués les points dits « de longévité », points choisis parmi tous ceux qui, selon le *Bianque xinshu*, ouvrage écrit par Dou Cai en 1146, mais aussi d'autres auteurs plus modernes, ont la particularité de renforcer le corps humain en tonifiant le *qi* et le *xue*. L'action possible de ces points sera analysée à la lumière des théories scientifiques actuelles expliquant le vieillissement physiologique. *Résultats.* L'acupuncture et techniques associées pourraient ralentir le vieillissement de l'organisme essentiellement par la mise en place de protections (comme la superoxyde dismutase, le glutathion peroxydase, etc.), vis-à-vis du stress oxydant et de la production des radicaux libres mais aussi par le système de protection des protéines de choc thermique (heat shock proteins HSP), ou par la possibilité d'agir sur la glycation des protéines. Toutefois, dès que l'effet du vieillissement fait son œuvre et que la maladie apparaît sur les différents systèmes : nerveux central, immunitaire, cardio-vasculaire, pulmonaire, locomoteur, digestif, urinaire, etc., de nombreuses études d'acupuncture expérimentale, mais aussi des essais comparatifs randomisés, voire des méta-analyses ont montré encore l'intérêt de l'acupuncture et techniques associées comme on peut l'observer ainsi dans la maladie d'Alzheimer, dans l'hypertension artérielle ou la bronchopneumopathie obstructive. Dans ce cas clinique, l'acupuncture et ses techniques associées ont donc semblé assurer une bonne qualité de vie à cette femme de 92 ans, et cela sans effets indésirables. *Conclusion.* Avant que ne se déclare la maladie, l'acupuncture, l'électroacupuncture et la moxibustion pourraient contribuer à accroître potentiellement l'espérance de vie en bonne santé en association avec une activité physique correcte et une diététique adaptée. Néanmoins, il s'agira de bien nuancer la portée des effets potentiels de l'acupuncture et techniques associées et de bien de faire la différence entre les points dits « de longévité » à utiliser en prévention, de ces mêmes points que l'on utilisera dès que les défenses naturelles ne soient dépassées. **Mots clés :** Acupuncture - moxibustion - électroacupuncture - longévité - gériatrie - *bianque xinshu*.

Extend longevity with acupuncture and its associated techniques? About a clinical case

Summary. *Introduction.* "Some people live up to 100 years old. How can they have such longevity? (Chapter 54 of *Lingshu*). When it was written a few centuries before our era, the Chinese were already wondering about how to prolong life in good health. Is it possible to use acupuncture, electroacupuncture or moxibustion in order to extend longevity according to the precepts of chapter 54 of *Lingshu* (*tiannian*) by applying the means and knowledge of the 21st century? *Methods.* From a case study, a 92-year-old woman, followed for 27 years, will be assessed the so-called "longevity" points, chosen from among all those who, according to the *Bianque xinshu*, written by Dou Cai in 1146, but also other more modern authors, have the peculiarity of strengthening the human body by toning *qi* and *xue*. The possible action of these points will be analyzed in the light of current scientific theories explaining the physiological aging. *Results.* Acupuncture and associated techniques could slow the aging of the body mainly by the establishment of protections (such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, etc.), with respect to oxidative stress and the production of free radicals but also by the system of protection of heat shock proteins (HSP), or by the possibility of acting on the glycation of proteins. However, as soon as the effect of aging does its work and the disease appears on the various systems: central nervous, immune, cardiovascular, pulmonary, locomotor, digestive, urinary, etc., many studies of experimental acupuncture, but also randomized controlled trials, or even meta-analyses have still shown the interest of acupuncture and associated techniques as can be observed in Alzheimer's disease, in arterial hypertension or obstructive pulmonary disease. In this clinical case, acupuncture and its associated techniques therefore seemed to ensure a good quality of life for this 92-year-old woman, without any undesirable effects. *Conclusion.* Before the onset of illness, acupuncture, electroacupuncture and moxibustion could potentially increase life expectancy in good health in combination with correct physical activity and appropriate dietary habits. Nevertheless, it will be necessary to nuance the scope of the potential effects of acupuncture and associated techniques and to make the difference between the points called "longevity" to use in prevention, the same points that will be used as soon as the natural defenses are exceeded. **Keywords:** Acupuncture - moxibustion - electroacupuncture - longevity - geriatrics - *xinshu bianque*.

En 2013, selon l'Insee, la France comprenait plus de 15 millions de français âgés de 60 à 75 ans et plus sur une population atteignant 65 564 756 personnes. Au premier janvier 2019, l'estimation était de 17 501 491 sur

une population totale de 66 992 699 français, soit plus d'un quart de la population avait plus de 60 ans. Au 1^{er} janvier 2050, la France compterait plus de 20 millions de personnes de 65 ans ou plus, soit 8,6 millions de

plus qu'en 2013. Cette population sénior augmenterait nettement plus que l'ensemble de la population : + 1,5 % en moyenne par an entre 2013 et 2050, contre + 0,3 % [1]. De ce fait, le vieillissement pathologique risque de poser un problème de santé publique. L'acupuncture peut-elle jouer un rôle dans le vieillissement physiologique ?

De façon générale, le vieillissement est un processus physiologique modifiant les fonctions de l'organisme à l'âge mur. C'est marqué par une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme qui ne s'adapte plus suffisamment aux situations d'agression comme les maladies, le stress, les traumatismes, etc.

Le vieillissement est donc un phénomène lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies. Il est multifactoriel et résulte des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillesse intrinsèque) et de facteurs environnementaux endurés tout le long de la vie de l'être humain [2,3].

La vieillesse est donc la partie de la vie correspondant à l'aboutissement du vieillissement, en général au-delà de 65 ans. On parlera aussi d'espérance de vie sans incapacité : c'est le nombre d'années sans handicap.

Les Classiques chinois *Huangi Neijing Suwen*, *Lingshu* abordent le thème de la longévité. Le *Bianque xinsu* décrit même les points dits de longévité.

Il est alors intéressant de les évaluer à la critique de la recherche scientifique. Ainsi, à partir d'un cas clinique, l'acupuncture et ses techniques associées ont semblé assurer une bonne qualité de vie à une femme suivie pendant 27 ans en s'associant à la médecine conventionnelle qui a engendré nombre d'effets indésirables et iatrogènes. On étudiera donc, à partir d'études expérimentales, mais aussi d'essais contrôlés randomisés, comment l'acupuncture et ses techniques associées peuvent agir sur les différents systèmes : nerveux central, immunitaire, cardio-vasculaire, pulmonaire, locomoteur, digestif, urinaire, etc.

Présentation d'un cas clinique

Madame L. Françoise, née en 1926, est vue pour la première fois le 4 mai 1992 en raison d'un état dépressif

datant de 1983 qui s'est accentué en mars 1992. Elle a 66 ans, vit avec son mari et son loisir préféré est de cultiver son jardin. Les antécédents chirurgicaux : deux grossesses en 1946 et 1954 ; une hystérectomie en 1983 à la suite d'un fibrome. Elle se plaint aussi de douleurs diffuses, mais surtout touchant le rachis lombaire, de perte d'appétit avec ballonnement abdominal. Elle pèse 62kg pour 1m60. La langue est pâle, les poulx sont fins (*xi*) et faibles (*ruo*). Le traitement conventionnel : dosulépine 75mg : un comprimé par jour depuis de nombreux mois associé à du zolpidem au coucher et du paracétamol pour les douleurs. Le questionnaire QD2A de Pichot, questionnaire simple et maniable d'auto-évaluation de la dépression, qui comporte treize items a permis de quantifier sa dépression comme sévère à la première consultation, puisque cotée à 13 sur 13 [4]. On retrouve ainsi la perte de goût et d'intérêt, le manque d'énergie, la tristesse, la mémoire déficiente, le peu d'espoir pour l'avenir, une insomnie chronique marquée par les cauchemars, etc. Son état entre dans le cadre de la différenciation des syndromes (*bianzheng*) de Vide de *qi* et de *xue* avec Vide de *yang* des Reins, Vide de Cœur et de Rate. Le traitement appliqué lors de cette première séance et jusqu'au 14 décembre 1992, à raison d'une séance par semaine pendant trois semaines, puis une tous les quinze jours (trois séances), puis une par mois est : *yongquan* (1Rn), *baihui* (20DM), *zhongwan* (12RM), *guanyuan* (4RM), *qihai* (6RM), *zusanli* (36E), *sanyinjiao* (6Rt), *neiguan* (6MC) et *shenmen* (7C). Tous ces points, sauf le point *baihui* (20VG), sont stimulés par moxibustion à l'armoise (*artemisia vulgaris*), chaque point étant chauffé jusqu'à la sensation de brûlure pendant 20 à 25 minutes.

L'évaluation par le questionnaire QD2A objective une amélioration sensible, puisque dès la quatrième séance, il est coté à 3 sur 13.

Le 11 janvier 1993, Mme L. se plaint de dorsalgies sur sa cyphose dorsale qui engendrent à nouveau un sommeil difficile. Trois séances rapprochées à quinze jours d'intervalle vont faire passer les douleurs évaluées sur une échelle visuelle analogique de 8 à 4 sur 10. Le traitement de moxibustion laissera la place à un protocole

acupunctural associant acupuncture et électroacupuncture sur les points : *shenmai* (62V), *houxi* (3IG), *zulinqi* (41VB), *yanglingquan* (34VB), *xuanzhong* (39VB) et les points *huatuojiaji* dorsaux qui seront stimulés par électroacupuncture (EA) à une fréquence de 2Hz alternée à celle de 100 hertz (stimulateur WQ-10C2 fabriqué en République populaire de Chine) selon un protocole décrit préalablement en 1990 [5,6].

Le traitement de l'état dépressif à la moxibustion est repris dès le 15 février 1993, le test QD2 remontant à 5 sur 13. La moxibustion sera poursuivie à raison d'une séance par mois. Cela permettra de maintenir une humeur et un sommeil corrects, le test QD2 oscillant entre 2 et 4 maximum.

En février 1994, une névralgie intercostale nécessitera à nouveau le protocole déjà décrit avec EA. En septembre 1994, à nouveau son état psychologique se dégrade : le QD2 passe à 11/13. L'inventaire de dépression de Beck (échelle BDI 13) [7,8] qui est utilisé aussi indique une dépression modérée puisque cotée à 8¹. Sa voisine, proche amie, est décédée et son fils se retrouve au chômage. Le protocole de moxibustion précédemment utilisé est appliqué auquel sont associés les points *danzhong* (17RM), *jiuwei* (15RM), *kufang* droit (14E), *lingxu* gauche (Rn24) [9]². Cela permet de rétablir son humeur et le QD2 oscille entre 2 et 6/13. On poursuit donc la moxibustion à raison d'une séance par mois jusqu'au 21 octobre 1996, en supprimant progressivement les points du triangle de l'anxiété. Son poids est toujours stable à 62kg, mais elle a perdu 2 cm (1m58) et se plaint de plus en plus d'arthralgies diffuses surtout lombaires, mais aussi des gonalgies surtout à gauche. La pression artérielle est normale à 120/80. Le bilan sanguin est normal. De ce fait sont rajoutés des points en électroacupuncture : *yanglingquan* (34VB), *xuanzhong* (39VB), *houxi* (3IG), *zulinqi* (41VB) à la fréquence de 2Hz.

Le 8 septembre 1997, des clichés du rachis lombaire objectivent une inflexion droite du rachis lombaire et une gonarthrose interne gauche. À partir de cette date et jusqu'au 14 juin 1999, seront alternés traitement de moxibustion mais aussi selon les mois, traitement d'acupuncture et d'EA suivant le protocole rhumatologique. On puncturera également les points des genoux en insistant sur le *yanglingquan* (34VB) et le *zusanli* (36E) avec EA à la fréquence de 2HZ, mais aussi *dubi* (35E), *heding* et *neixiyan*. Le 25 octobre 1999, le dosulépine est arrêté et remplacé par citalopram 20mg. Son mari, qui était suivi pour un carcinome prostatique vient de décéder fin août. Elle présente un état dépressif réactionnel associé à un trouble anxieux généralisé. Par ailleurs, la pression artérielle qui grimpe progressivement (155/99 ce jour) avec nombreux accès de tachycardie avec extrasystoles nécessite la prise de métoprolol 200 mg LP. Le diagnostic chinois change aussi au cours des mois : la langue est devenue rouge piquetée avec un enduit mince et jaune à la racine, le pouls, avant la prise du bêtabloquant, est rapide (*shuo*), tendu (*xian*), profond (*chen*) et fin (*xi*). Son état entre selon les *bianzheng* dans le cadre d'une déficience de *yin* avec Feu abondant et Vide de *yin* des Reins. La moxibustion est donc arrêtée et remplacée par l'EA à 2Hz pour traiter les douleurs qui sont devenues sourdes, chroniques avec raideur lombaire, lombalgies et gonalgies bilatérales. Aux points du précédent protocole rhumatologique sont ajoutés *shaohai* (3C), *neiguan* (6MC), *xinshu* (15V), *shenmen* (7C), *taichong* (3F), *shenshu* (23V), *taixi* 3Rn, *sanyinjiao* (6Rt), *weizhong* (40V), *kunlun* (60V) et *qihai* (6RM). Ce traitement acupunctural sera poursuivi en fonction de la variation de son état selon les douleurs ou l'état anxio-dépressif jusqu'au 26/01/2004 avec le même traitement conventionnel associant un anti-dépresseur (citalopram 20mg), des antalgiques (paracétamol), des anti-inflammatoires pendant les crises, un antihypertenseur (le métoprolol sera remplacé à un moment par le moexipril 15, un antihypertenseur agissant sur le système rénine-angiotensine). Elle suivra également durant cette période des cures thermales à Allevard-les-bains en Isère pour l'indication rhumatologique.

1. Cotation de 8 à 15 correspond à une dépression modérée ; l'étendue de l'échelle va de 0 à 39 ; et plus la note est élevée et plus le sujet est déprimé
2. Points faisant partie du Triangle de l'Anxiété (15Rm, 17RM, 14E droit et 24Rn gauche) et décrits par le Dr Thérèse Martiny et le Dr Allouche (Allouche M. Stress et acupuncture. Méridiens.1986;75-76:163-178).

Le 2 mars 2004, elle bénéficie d'une phaco-émulsification de l'œil gauche en raison d'une cataracte.

A partir d'avril 2004, elle va surtout se plaindre des arthralgies du rachis et de plus en plus des genoux. On maintient le même protocole rhumatologique ainsi que celui de la déficience de *yin* tous les mois. Progressivement la gonarthrose bilatérale s'intensifie. La marche se limite à 100m et une prothèse totale de genou gauche est mise en place le 18 juillet 2007.

Le 3 septembre 2007, les gonalgies sont atténuées mais pas les douleurs dorso-lombaires (EVA 6/10). Elle est asthénisée mais remarque bien après les séances de rééducation de la marche. À nouveau, elle présente un syndrome dépressif. Son poids 54kg et mesure 1m56. Elle présente un vide de *qi, xue* et *yang*. La moxibustion est reprise à raison d'une séance par mois.

Elle bénéficie le 21 novembre 2008 d'une chirurgie de la cataracte de l'œil droit.

Le 17 décembre 2008, quelques jours avant son 82^e anniversaire, elle présente à nouveau une grande fatigue avec sommeil agité, voire insomnie. Elle a des acouphènes et des vertiges. Sa pression artérielle monte à 180/100 ; elle se plaint de névralgies intercostales, de lombalgies. Sa langue est rouge ; les pouls sont ininterprétables du fait du nébivolol. Le *bianzheng* correspond à un Vide de *yin* des Reins à nouveau. Le protocole rhumatologique est repris pour calmer les algies en utilisant l'EA (appareil schwa-medico © ; fréquence alternant 2Hz et 100Hz ; durée d'impulsion 0,3ms) et la moxibustion est arrêtée.

Et durant dix ans, son état va osciller en raison du vieillissement physiologique de son organisme entre Vide de *qi* et *xue*, voire Vide de *yang* qui intéresse les Reins et Vide de *yin* des Reins avec des périodes de Vide de *yin* de Cœur (voir tableau I). Une dégénérescence maculaire liée à l'âge est diagnostiquée en septembre 2014. Quelques hospitalisations seront à déplorer, en particulier en décembre 2015 lorsqu'une arythmie complète est détectée lors d'une consultation pour infection pulmonaire. Au cours de l'hospitalisation, cette ACFA, s'avérant être en rapport avec une pneumopathie lobaire inférieure gauche, aboutit à la prise du riva-

roxaban, molécule elle-même à l'origine d'un méléna et d'une anémie sévère à 5,2g d'hémoglobine nécessitant une ré-hospitalisation en urgence.

Le tableau I montre la chronologie de son état durant 27 ans de mai 1992 à mai 2019.

Enfin, le 6 mai 2019, son traitement conventionnel a largement été restreint. Elle présente toujours une insomnie peuplée de nombreux rêves et cauchemars associée à un état d'anxiété chronique. Elle se plaint essentiellement de rachialgies touchant autant le rachis dorsal que lombaire, peu calmées par le tramadol. La langue est rouge, sèche, le pouls est difficilement interprétable du fait du traitement anti-hypertenseur. Son état entre dans le cadre d'un Vide de *yin* des Reins. Et sont puncturés *taixi* (3Rn), *sanyinjiao* (6Rt), *shen-shu* (23V), *guanyuan* (4RM), *zhaohai* (6Rn), *shenmai* (62V), *kunlun* (60V) et électroacupuncture³ des points *houxi* (3IG), *zulingqi* (41VB), *yanglingquan* (34VB), *xuanzhong* (39VB), *zusanli* (36E) et les points *huatuo-jiuji* dorsaux.

Mme L. Françoise suivie depuis 27 ans est donc bien décidée à poursuivre chaque mois le traitement acupuncture qui selon ses dires, lui a permis de traverser ces trois décennies en surmontant les diverses hospitalisations, tout en limitant les thérapeutiques usuelles. Elle se dit persuadée qu'elle atteindra ses cent ans afin de voir grandir ses arrière-petits-enfants, tout en continuant à profiter de son jardin.

On peut malgré tout se poser la question de savoir si réellement l'acupuncture et les techniques associées peuvent prolonger la vie dans de bonnes conditions.

Nous verrons donc dans un premier temps la longévité selon les Classiques de Médecine Chinoise, les mécanismes physiologiques à l'origine du vieillissement, les effets du vieillissement et les stratégies pour les ralentir d'un point de vue occidental ; puis dans un second temps l'action de l'acupuncture et techniques associées.

3. EA à une fréquence de 2Hz (durée d'impulsion rectangulaire asymétrique de 0,5ms d'un courant pulsé alternatif à moyenne nulle) par l'intermédiaire d'un stimulateur électrique Agistim duo Sédatelec® à une intensité supportable par le patient.

Tableau I. Chronologie du cas : les principales étapes.

Date Âge	Statut	Thérapie conventionnelle	Acupuncture et techniques associées
04/05/1992 66 ans	Etat dépressif majeur : QD2 : 13/13 ; poids 62kg ; 1m60 ; lombalgies chroniques ; algies diffuses ; troubles digestifs	Dosulépine 75mg, zolpidem	Vide de <i>qi</i> , <i>xue</i> et <i>yang</i> des Reins ; Vide de Cœur et de Rate : moxibustion : 1Rn, 12RM, 4RM, 6RM, 36E, 6Rt, 6MC, 7C, 20DM à l'aiguille.
11/01/1993	Dorsalgies (EVA=8/10) ; QD2 : 2/13	Paracétamol : 3 à 4 grammes par jour, voire dextropropoxyphène en cas de crise	Acupuncture et EA (2/100 Hz) : 62V, 3IG, 41VB, 34VB, 39VB et <i>huatuoji</i> dorsaux
15/02/1993	QD2 : 5/13	Maintien du dosulépine	Moxibustion : reprise du protocole du 5 mai 1992
19/09/1994	QD2 : 11/13 ; BDI 13 : 8 (dépression modérée)		Moxibustion : reprise des points précédents plus 17RM, 14RM, 14E droit, Rn24 gauche
21/10/1996	QD2 = 2 ; arthralgies diffuses	Paracétamol, AINS (diclofenac 50mg associé misoprostol 0,2 mg) : 2/j	Moxibustion et EA 2Hz (3IG, 39VB, 34VB, 41VB)
24/06/1999 73 ans	Radios genoux : gonarthrose fémoro-tibiale bilatérale avec pincement très net ; pincement discaux D12-L1 et arthrose interapophysaire postérieure bilatérale L3-L4, L4-L5 et L5-S1 ; nette inflexion droite du rachis lombaire de face avec pincement des disques intervertébraux à partir de L2-L3	Paracétamol, AINS, infiltration genou droit de Triamcétolone acétonide 40 mg	Protocole d'électroacupuncture à 2Hz et 34VB et le 36E, 35E, <i>beding</i> et <i>neixiyan</i>
25/10/1999	HTA et arthralgies diffuses, trouble anxieux généralisé ; ECG = hémibloc antéro-supérieur gauche sans troubles du rythme avec discrète hypertrophie auriculaire gauche mais sans trouble de la repolarisation	Métoprolol 200, citalopram 20 mg, dextropropoxyphène et paracétamol	Déficience de <i>yin</i> avec Feu abondant et Vide de <i>yin</i> des Reins : Protocole rhumatologique avec EA 2Hz ; 3C, 6MC, 15V, 7C, 3F, 23V, 3Rn, 6Rt, 40V, 60V, 6RM
14/02/2001	Néuralgie intercostale gauche ; Radios : pincement modéré des disques C5-C6 et C6-C7 ; lésions de dorsarthrose étagée avec accentuation cyphose dorsale, tassement cunéiforme séquellaire en D11, lombarthrose étagée sur nette hyperlordose avec arthrose interapophysaire postérieure marquée de L3-L4 à L5-S1 ;	moexipril 15, paracétamol ; piroxicambétacyclodextrine 20mg ; Citalopram 20mg	Protocole rhumatologique en EA à 2Hz et traitement de la déficience de <i>yin</i>
02/03/2004 78 ans	Arthralgies rachis et gonalgies bilatérales, EVA = 7/10	Cataracte : phacoémulsification de l'œil gauche	Idem
26/03/2007	Gonarthrose bilatérale surtout gauche ; 54kgs ; 1m56	Infiltration genou gauche : Triamcétolone acétonide 40 mg Tramadol 50 mg x 2	Protocole rhumatologique en EA à 2Hz et traitement de la déficience de <i>yin</i>
18 juillet 2007	Gonalgie gauche avec limitation marche : 100m Etat dépressif QD2 : 8/13	Prothèse totale genou gauche	Vide de <i>qi</i> , <i>xue</i> et <i>yang</i> des Reins : moxibustion

23/12/2008 82 ans	ECG : hémibloc antéro-supérieur gauche sans trouble de la repolarisation ; Echographie cardiaque : maladie aortique minime (insuffisance de grade 1 et sclérose aortique) ; insuffisance mitrale de grade 1 ; fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée à 60% ; radios rachis : ostéoporose ; discopathie dégénérative pluri-étagée sur important trouble de la statique dorso-lombaire	Néбиволол 2,5 ; périndopril/ indapamide ; Tramadol 50 x2 Paracétamol 1g x2 Citalopram	Vide de <i>yin</i> des Reins : protocole rhumatologique avec EA à 2 Hz
12/08/2011	ECG : BAV 1° degré, rythme sinusal 82 ; Hémibloc antéro-supérieur Gauche ; quelques extra-systoles ; bilan biologique normal, TSH= 0,639mU/ml (euthyroïdienne)	Même traitement, mais arrêt néбиволол	
17/09/2012	Scoliose dorso-lombaire avec tassement en D11, somatodiscarthrose étagée, lombarthrose étagée, EVA=8/13 ; 52 kgs ; 1m55	Idem	
16/11/2013 87 ans	Hospitalisation pour céphalées avec vomissements : bilan réalisé normal ; scanner cérébral : légère atrophie cortico-sous corticale ; calcifications vasculaires	Zolpidem ; périndopril/ indapamide ; citalopram 20 mg	
07/04/2015 89 ans	Rachis cervical : cervicarthrose avec discopathie dégénérative très importante avec réduction des trous de conjugaison à droite en C5-C6 et C6-C7. DMLA depuis fin 2014.		
11/12/2015	Lors de la consultation : arythmie complète confirmée le jour même en hospitalisation : fibrillation auriculaire (cadence ventriculaire à 155) ; contexte de vomissement et pneumopathie du lobe inférieur gauche, TSH normale ; hypoxie (PO ₂ : 77)	Rivaroxaban 20mg pendant 6 semaines ; Zolpidem ; périndopril indapamide ; rilménidine 1 mg	Vide de <i>yin</i> de Cœur (pouls fins (<i>xi</i>), rapide (<i>shuo</i>), langue rouge). <i>Xinshu</i> (15V), <i>juque</i> (14RM), 7C, 6MC, 23V, 3Rn, 6 Rt
26/12/2015	Ré-hospitalisation à la suite de diarrhée noirâtre : anémie normochrome normocytaire à 5,2 g Hb ; Aucune lésion fibro-oesophagienne mais béance cardiaque non compliquée ; coloscopie normale :	Arrêt rivaroxaban ; Pantoprazole Arrêt citalopram	
13/03/2017	Dorsalgie, arthralgies diffuses rachidiennes Bilan biologique normal : Hb : 14,4 ; Filtration glomérulaire 56 ml/mn ; ferritinémie : 86, TSH : 1,09 ; Ca ⁺ : 99 ; K ⁺ =4,5. Asthénie, trouble anxieux généralisé, pas d'état dépressif	Zolpidem ; périndopril indapamide ; rilménidine 1 mg Tramadol 50mg : 1 à 4 / j en moyenne	Déficiences de <i>yin</i> avec Feu abondant et Vide de <i>yin</i> des Reins : Protocole rhumatologique avec EA 2Hz plus : 3C, 6MC, 15V, 7C, 3F, 23V, 3Rn, 6Rt, 40V, 60V, 6RM, <i>yintang</i> et <i>sishencong</i>
09/05/2019 92 ans	50 Kgs ; 1m47 ; bilan biologique quasi normal : Hb : 14g / dL, leucocytes : 7000 ; CRP =0,8mg/L ; Créatinine : 9mg/L ; débit de filtration glomérulaire estimée : 56ml/mn (Insuffisance rénale modérée selon formule CKD-EPI et légère selon la formule MDRD : Clairance de la créatinine : 62,7) ; K ⁺ =4,7 ; protides : 66g/L, Ca ⁺ : 97 ; TSH : 1,420, SGPT = 15 ; Cholestérol HDL =0,73g/L ; TA=147/78 ; pouls 74 régulier ; SaO ₂ = 98%	Zopiclone 7,5 mg cp au coucher ; tramadol 50mg : 1 à 4 / j en moyenne ; rilménidine 1mg ; périndopril 4mg le matin	Vide de <i>yin</i> des Reins. 3Rn, 6Rt, 23V, 4RM, 6Rn, 62V, 60V et EA (2Hz) : 3IG, 41VB, 34VB, 39VB, 36E et les points <i>huatuoji</i> dorsaux.

La longévité selon les Classiques de Médecine Chinoise

C'est dans le livre I, chapitre 1 « de la pureté naturelle dans la haute antiquité » du *Huangi Neijing Suwen* [10] que le thème de la longévité fut abordé pour la pre-

mière fois par l'Empereur Huang Di qui s'adressant au Maître Céleste Qi Bo lui demande : « *On m'a rapporté que dans la haute antiquité on vivait centenaire sans que l'activité faiblisse. Les gens d'à présent sont déjà affaiblis à 50 ans.* ».

S'ensuit alors tout un chapitre concernant l'altération de la puissance vitale en fonction de l'âge : « ... Dans la Haute antiquité vivaient les Hommes authentiques : ... Ils tenaient en leurs mains le yin et le yang, ils expiraient et aspiraient les essences et les souffles... Ainsi atteignirent-ils la longévité même du Ciel/Terre... » [11].

Mais c'est surtout dans le chapitre 54 du *Lingshu* « *Tian Nian* », écho du chapitre 1 du *Suwen* et qui le complète, traduit selon les auteurs par « l'âge céleste » [12] ou « L'âge naturel » [13], que l'on apprend la conduite générale à tenir pour préserver sa santé d'un point de vue essentiellement physiologique. Selon la médecine chinoise, la Mort fait partie du mouvement de la Vie avec lente transformation des Cinq *zang*. « À 100 ans, les cinq *zang* sont tous vidés, les esprits souffles ensemble s'en vont, seule demeure la forme corporelle et les os, c'est la fin [13] ». Ainsi Qi Bo dit : « la longévité résulte : – de la solidité et de fermeté des 5 Vis-cères. – de la régularité de la circulation du sang et des vaisseaux, ... – de la circulation harmonieuse du rong (ou ying, Énergie nutritive) et du wei (Énergie défensive), – du rythme lent et léger de la respiration... – de la fonction digestive des 6 Entrailles, et de la répartition parfaite du Liquide organique dans tout l'organisme. » [12].

Cependant, aucun de ces ouvrages n'aborde les points pouvant accroître la longévité. C'est dans le *Bianque xinsu* (扁鹊心书) que quatre points sont proposés. Ils auraient selon son auteur Dou Cai (1076-1146) médecin célèbre officiant durant la dynastie Song, la particularité de renforcer le corps humain en tonifiant le *qi* et le *xue* et, de ce fait prévenir les maladies, prolonger la vie. Il propose donc que, lorsqu'une personne est bien portante, ne souffrant d'aucune maladie de moxer les points *guanyuan* (4RM), *qihai* (6RM), *mingmen* (DM4) et *zhongwan* (12RM). Ainsi, cela assurerait une longévité de plus de cent ans [14]. Wang considère que ces quatre points sont un minimum et en propose onze principaux de plus : *shenque* (8RM), *neiguan* (6MC), *yongquan* (1Rn), *taixi* (3Rn), *sanyinjiao* (6Rt), *xuanzhong* (39VB), *zusanli* (36E), *baihui* (20DM), *dazhui* (14DM), *shenzhu* (12DM) et *shenshu* (23V) et n'en néglige pas non plus cinq autres accessoires, les points dorsaux comme *waiguanxiashu* ou *yishu*

(EX-B3), *feishu* (13V), *xinsu* (15V), *ganshu* (18V), *danshu* (19V) [15]. Toujours selon Wang, appliqués d'une manière constante pendant des mois ou années par moxibustion, acupuncture, massage ou ventouses, cela « augmenterait les défenses immunitaires du corps, renforcerait la constitution physique, lutterait contre le vieillissement et prolongerait l'espérance de vie ».

Les mécanismes à l'origine du vieillissement

De nombreuses théories sont à la base des mécanismes responsables du vieillissement : génétique, oxydative, de la glycation de protéines ou impliquant les protéines de choc thermique (HSP).

Théories génétiques

Cela concerne les facteurs héréditaires et le rôle de certaines altérations génétiques acquises. Plusieurs travaux ont mis en évidence des relations étroites entre certains facteurs génétiques et le vieillissement [16-18]. Chez l'homme, les études menées chez les jumeaux ont montré que la durée de vie semble fortement liée à des facteurs génétiques [19,20]. Certaines altérations acquises du matériel génétique pourraient intervenir également dans le vieillissement. La fréquence des altérations de l'ADN (délétions, mutations) et des anomalies de sa réparation augmente avec l'âge. Les travaux de Hayflick ont montré que le potentiel de division cellulaire est limité et proportionnel à la longévité de l'espèce [21]. L'altération de l'ADN, induite par des facteurs extérieurs (exposition aux rayonnements électromagnétiques, chimiques, etc.) ou bien à des facteurs intrinsèques (exemple la division cellulaire, par mutations somatiques, perte de télomère, etc.) engendre de nombreuses conséquences en modifiant l'expression de certains gènes et la synthèse des protéines, ou encore en perturbant le cycle cellulaire, en agissant sur le système immunitaire [22]. La mort cellulaire est donc programmée (apoptose) et déterminée par l'expression de gènes spécifiques. Il a été aussi démontré que les centenaires en bonne santé avaient des télomères beaucoup plus longs sur l'ADN de lymphocytes sanguins que les cen-

tenaires en mauvaise santé ($p = 0,0475$) [23]. De ce fait, les variations du gène de la télomérase humaine associées à un meilleur maintien de la longueur des télomères peuvent conférer une longévité exceptionnelle en bonne santé [24,25].

Théorie oxydative impliquant les radicaux libres

Il s'agit de la production des radicaux libres au cours du stress oxydant. Les radicaux libres, encore dénommées espèces réactives de l'oxygène (ROS), molécules très réactives produites au cours du métabolisme de l'oxygène, exercent un stress oxydatif prononcé capable d'altérer l'ADN et les acides gras de la membrane cellulaire. L'organisme se protège contre ces radicaux par plusieurs systèmes : les superoxydes dismutases, les catalases, la glutathion peroxydase sélénio-dépendante et les vitamines anti-oxydantes (A, E, C). Au cours du vieillissement, cet équilibre est altéré : la production de radicaux libres augmente au sein des mitochondries et les systèmes de protection sont moins efficaces. Une surexpression du gène de la superoxyde dismutase et de la catalase chez la mouche drosophile pourrait allonger la durée de vie [26]. Mais c'est controversé [27]. Une autre étude, toujours chez la mouche drosophile a observé que la surexpression de la voie de la MAP kinase p38 (p38K) / Mef2 / MnSOD (SOD2) se traduit par une augmentation de leur longévité [28]. De même, l'activité Cu/Zn-SOD (SOD1) contribuerait à la longévité extraordinaire des reines des termites [29]. Bref, il convient de noter que les résultats négatifs des études sur la surexpression des antioxydants ne réfutent pas directement l'hypothèse du vieillissement en rapport avec le stress oxydatif. Néanmoins, les déductions basées sur les effets des antioxydants sur la durée de vie ne sont pas totalement convaincantes du fait que les oxydants sont intimement liés à la régulation de l'expression des gènes.

Théorie de la glycation des protéines

Il s'agit de la glycation non enzymatique des protéines. La glycation est un des facteurs de vieillissement accéléré des tissus. Les produits PTG (produits terminaux de glycation) ou AGE (Advanced glycation end-product) issus de la glycation sont hautement dangereux

pour l'organisme et s'accumulent avec l'âge [30] et plus particulièrement lors du diabète. Ainsi, on considère que le diabète est un modèle de vieillissement accéléré [31]. Les PTG induisent la formation de pontages moléculaires entre les fibres de collagène, le rendant plus rigides et moins solubles. Enfin, les PTG pourraient avoir d'autres actions en se liant à des récepteurs spécifiques présents sur les macrophages, les cellules endothéliales et mésangiales, en induisant la sécrétion de cytokines proinflammatoires ou de facteurs de croissance⁴ [32]. Les PTG participent ainsi au développement de plusieurs maladies, telles que l'artériosclérose, l'insuffisance rénale, la rétinopathie diabétique et la cataracte. Ce sont ces mêmes PTG qui sont pour la plupart responsables des complications du diabète (principalement des complications micro vasculaires). Mais, on peut dire que la glycation a tout de même l'intérêt par exemple de permettre de suivre le diabète : en effet l'HbA1c (hémoglobine glyquée) est un marqueur de l'évolution de la maladie. En gérontologie, la possibilité d'inhiber la glycation ralentirait donc le vieillissement.

Théorie impliquant les protéines de choc thermique (heat shock proteins - HSP)

Le dernier système de protection de l'organisme, les protéines de choc thermique (heat shock protéines HSP), protéines chaperons, initialement découvertes en raison de leur accumulation et de leur inductibilité sous l'effet de la chaleur), est altéré au cours du vieillissement. Les HSP sont des facteurs protecteurs endogènes en réponse à l'hyperthermie et autres stress

4. Les récepteurs spécifiques des AGE, dénommés RAGE (receptor for advanced glycation end-products) ont été découverts au début des années 1990. Au cours des vingt dernières années, un large répertoire de ligands de RAGE a été caractérisé incluant la protéine HMGB1 (high mobility group box 1), plusieurs membres de la famille des protéines S100 ou encore les peptides amyloïdes β . Le trait commun à tous ces ligands est que leur présence dans le fluide extracellulaire est conditionnée par la pathologie qui sous-tend leur formation et/ou leur surexpression (cancers pour les protéines S100, septicémie ou cancer pour HMGB1, maladies neurodégénératives pour les peptides amyloïdes β , diabète pour les AGE). RAGE est ainsi capable de détecter des signaux de danger multiples associés à des pathologies humaines très variées.

environnementaux, famille de protéines produites en réponse aux agressions (comme la HSP70⁵, 85 et 100 sensibles aux chocs thermiques), aux traumatismes, etc. Ces protéines rendent les cellules plus résistantes à une nouvelle agression et stimulent les systèmes de réparation et le catabolisme des macromolécules endommagées. Au cours du vieillissement, la sécrétion de ces protéines est diminuée. Ainsi, on a démontré que la diminution de l'expression de HSP83, homologue du chaperon HSP90 chez le puceron des pois, *Acyrtosiphon pisum* a réduit la longévité et la fécondité [33] mais aussi chez la *Drosophila melanogaster* [34,35].

Quels sont alors les effets du vieillissement sur l'organisme et quelles peuvent être les stratégies de ralentissement du vieillissement par la médecine occidentale ? L'annexe 1 fait le point.

Place de l'acupuncture et techniques associées dans les stratégies de ralentissement du vieillissement

L'acupuncture et techniques associées pourraient-elle alors agir aussi sur le vieillissement de l'organisme essentiellement par la mise en place de protections vis-à-vis du stress oxydatif et de la production des radicaux libres mais aussi par le système de protection des protéines de choc thermique (heat shock protéines - HSP). Dans cette étude de cas, les points les plus fréquemment utilisés l'ont été par acupuncture et moxibustion, mais aussi par électroacupuncture.

Acupuncture

De nombreux travaux expérimentaux chez les souris SAMP10 ou 8⁶ ont exploré l'intérêt de l'acupuncture

en tant que thérapeutique antiviellissement. L'acupuncture pourrait modifier complètement ou partiellement les altérations de l'expression les profils des gènes induits par le vieillissement [36,37]. Ainsi, dans le vieillissement cérébral de la souris SAMP10 qui est lié à une expression anormale des gènes HSP84 et HSP86, l'acupuncture pourrait renforcer la protection des cellules, inhiber l'apoptose et le stress anti-oxydant en régulant l'expression de ces gènes [38,39]. L'acupuncture permettrait de retarder le vieillissement cérébral en régulant positivement les expressions des protéines de choc thermique HSP84 et HSP86 ($p < 0,01$) tout en augmentant également de manière statistiquement significative les concentrations de superoxyde dismutase (SOD) et de glutathion peroxydase (GSH-Px)⁷ ($p < 0,05$; $p < 0,01$ respectivement) dans l'hippocampe du groupe acupuncture versus groupe non traité [40].

Moxibustion

La moxibustion a fait l'objet de recherches sur la longévité [41]. Chez le sportif, on a noté ses effets sur l'élimination de la fatigue, la prévention des lésions du myocarde. Cela agirait par la régulation de la fonction endocrinienne du myocarde⁸, le piégeage des radicaux libres et sa résistance aux dommages oxydatifs, et enfin permettrait de moduler la rhéologie du sang. De ce fait, les auteurs soulèvent un nouveau mécanisme potentiel sous-jacent à l'effet protecteur de la moxibustion sur les cellules du myocarde, à savoir l'action antiviellissement par la médiation de la télomérase mitochondriale [42]. On sait ainsi que l'insuffisance cardiaque pourrait participer au déclenchement et/ou à l'accélération du processus de vieillissement pathologique. Et le rôle du dysfonctionnement télomérique, de la réponse aux dommages de l'ADN, de l'altération de la fonction mitochondriale

5. Les HSP70 protègent les cellules du stress protéotoxique associé à une prolifération anormalement rapide, suppriment la sénescence cellulaire et confèrent une résistance à l'apoptose induite par le stress, notamment une protection contre les médicaments cytostatiques et la radiothérapie.

6. La souris SAMP10 est un modèle de vieillissement cérébral dans lequel la sénescence est caractérisée par une atrophie cérébrale plus importante dans le cortex frontal, une détérioration des performances des tâches d'apprentissage et de la mémoire et des altérations du système dopaminergique central. La SAMP8 (Senescence Accelerated Mouse-Prone 8) est une lignée de souris naturelle qui présente un phénotype de vieillissement accéléré.

7. La glutathion peroxydase (GPx), protéine contenant du sélénium, permet de lutter contre les radicaux libres.

8. Le cœur synthétise et sécrète deux hormones, l'« atrial natriuretic peptide » (ANP) et le « brain natriuretic peptide » (BNP), lesquels régulent en aiguë l'homéostasie hydrosodée grâce à leur propriété natriurétique. Leurs taux plasmatiques (ANP, BNP) sont des marqueurs hormonaux de sévérité de l'insuffisance cardiaque et ont une valeur pronostique de mortalité.

interviendraient dans l'insuffisance et le vieillissement cardiaques. La longueur des télomères peut être maintenue grâce à l'activité de la télomérase, une reverse transcriptase qui permet de transcrire les séquences télomériques en utilisant comme matrice, un ARN non codant, le TERC (telomerase RNA component) [43].

Trois effets de la moxibustion à l'armoise (*artemisia vulgaris*) ont été décrits : thermique, rayonnement électromagnétique et pharmacologique. Une activation des thermorécepteurs type récepteurs TRPV (transient receptor potential vanilloïde) et des récepteurs polymodaux est réalisée par effet thermique⁹. De même, une induction des protéines de choc thermique (HSP) dans les tissus locaux (HSP70, 85, 100) va impliquer un pliage et un déploiement d'autres protéines, facteurs protecteurs endogènes en réponse à l'hyperthermie et autres stress environnementaux. Par effet de rayonnement, les infrarouges favoriseraient la circulation sanguine et amélioreraient les activités enzymatiques cellulaires. Les effets pharmacologiques de la moxibustion indirecte font intervenir plus de soixante types de composants. On notera ainsi dans les huiles volatiles issues de la combustion le 1,8-cinéole, le camphre, les aldéhydes, cétones, phénols, alcanes et composés de la série benzénique, les tanins, flavonoïdes, etc. Les produits de combustion du moxa pénètrent dans le corps humain à travers la peau. Leur action est variable en fonction de la pathologie. Par exemple, le camphre aura une action importante sur le système respiratoire. La fumée a une action antivirale, anti-infectieuse, etc. Chez le rat, une action immunomodulatrice sur les lymphocytes T a été objectivée par diminution des proportions des lympho-

cytes T régulateurs (Treg) CD4+CD25+ dans les cellules T CD4+ dans le sang périphérique [44].

En conclusion, globalement, la moxibustion interviendrait selon la théorie impliquant les heat shock proteins (HSP) car elle induit en particulier la HSP70, 85 et 100 qui comme nous l'avons vu plus haut, sont diminuées lors du vieillissement. La moxibustion agirait également par l'intermédiaire des flavonoïdes contenues dans l'armoise qui réduiraient cette fois le stress oxydatif en agissant sans doute par régulation à la hausse de l'expression des gènes de la superoxyde dismutase (SOD). Notons aussi que la moxibustion aurait une action sur la déficience en androgènes en augmentant les taux sériques de testostérone et en diminuant ceux de la FSH et LH par moxibustion des points *guanyuan* (4RM) et *shenshu* (23V) [45].

Electroacupuncture (EA)

Les effets du traitement préventif de l'EA dans la sénescence ont été réalisés sur les souris SAMP8 afin d'étudier ses effets sur les changements cognitifs et les lésions cérébrales [46,47]. Ainsi une stimulation EA sur les points *baihui* (20DM) et *yintang* (EX-HN3) réalisée tous les deux jours pendant douze jours pourrait améliorer les déficits cognitifs et les modifications neuropathologiques, ce qui pourrait être dû, du moins en partie, aux effets de la réduction des dommages neuronaux cérébraux, de la diminution de l'apoptose neuronale et de l'inhibition des agrégats de protéines β amyloïde dans l'hippocampe et le cortex pariétal dans des modèles [48]. L'EA (2Hz) peut intervenir *également préventivement* sur les espèces réactives de l'oxygène (ROS) en les réduisant dans les tissus cérébraux comme cela a été démontré après une lésion ischémique en régulant à la baisse l'expression de la NADPH oxydase 4 (NOX4)¹⁰ (Figures 1 et 2) [49] ou en régulant à la

9. La moxibustion comme la capsaïcine, molécule activatrice des TRPV1 naturellement présente dans le piment a un mode d'action biphasique : elle engendre d'abord une irritation (brûlure) due à la stimulation de TRPV1. Puis les fibres sensorielles présentant ce récepteur se désensibilisent. Ainsi quand les TRPV sont saturés (stimulés par un excès de chaleur ou de capsaïcine), une downregulation (régulation négative) se produit avec diminution des récepteurs à la surface des fibres, d'où cela provoque ainsi un effet analgésique. Dans certains cas, la stimulation de TRPV1 entraîne une augmentation permanente de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} qui engendre une dégénérescence des fibres portant les TRPV1. Ainsi la douleur est atténuée.

10. La NADPH oxydase (NOX) est un complexe enzymatique membranaire, enzyme clé de l'explosion oxydative, où elle catalyse la réaction d'oxydation du NADPH par l'oxygène O_2 , ce qui produit du $NADP^+$, de H^+ et de O_2^- . Ces deux derniers réagissent ensuite sous l'action de la superoxyde dismutase pour former du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . On suspecte la NOX4 d'être impliquée dans l'hypertension.

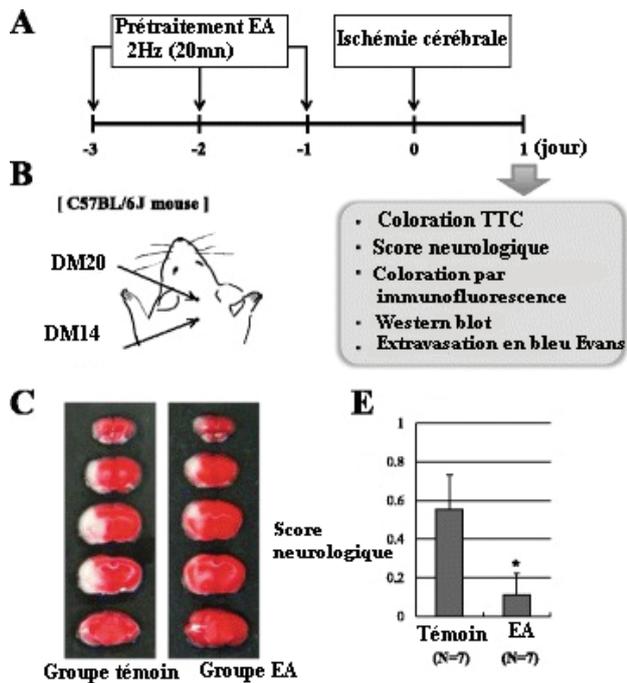


Figure 1. Le prétraitement de l'EA a réduit la taille de l'infarctus et amélioré les fonctions motrices et neurologiques après une ischémie cérébrale focale. **A.** Schéma illustrant les événements chronologiques des expériences. Les souris ont reçu un prétraitement EA de 20 minutes une fois par jour pendant trois jours avant l'événement ischémique ; ensuite une ischémie cérébrale focale a été induite par une occlusion de l'artère cérébrale moyenne. **B.** Schéma des points d'acupuncture utilisés dans l'étude. **C.** Photographies représentatives de coupes cérébrales coronales colorées avec du chlorure de 2,3,5-triphényltétrazolium (TTC) chez des souris témoins et prétraitées par EA. La région blanche indique la zone d'infarctus. **E.** quantification du déficit neurologique évalué à l'aveugle 24 h après occlusion artère cérébrale. Les données sont exprimées sous forme de moyenne \pm SEM (N=7). * $p < 0,05$ par rapport au groupe témoin [49].

hausse l'activité de SOD et GSH-Px dans le sérum et au niveau de l'hippocampe (EA à 2-3Hz) [50], ou sur des modèles de démence vasculaire chez le rat [51].

L'EA est impliquée aussi dans les réactions immunitaires et peut réguler également à la hausse les taux de lymphocytes T, ralentir ainsi l'immunosénescence chez des rats modèles vieillissants [52,53]. Elle régule à la baisse le taux d'interleukine 6 (IL-6) [54,55] mais aussi à la hausse les lymphocytes à IL-2/IL-2R, les CD8+ et CD28 et IL-1 bêta et TNF-alpha dans l'hippocampe et pourrait contribuer ainsi aux effets anti-vieillessements et immuno-stimulants chez les rats sénescents [53,55]. L'EA, mais aussi la moxibustion, peut atténuer la progression de l'insuffi-

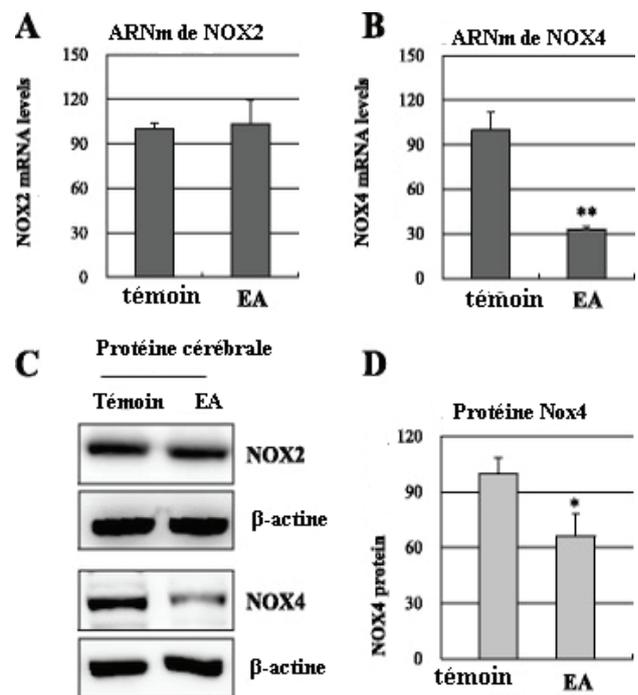


Figure 2. Le prétraitement par EA a diminué l'expression de NOX4, et non de NOX2, après une ischémie cérébrale focale. **A, B.** PCR en temps réel montre les taux d'ARNm de NOX2 et NOX4 dans les tissus du cerveau ischémique 24 h après une ischémie cérébrale focale. (n=4, ** $p < 0,01$ par rapport au groupe témoin dans son milieu). **C.** Western blots de NOX2 et NOX4 dans le cortex ischémique 24 h après une ischémie cérébrale focale. La β -actine a été utilisée comme contrôle interne. **D.** Graphique de quantification densitométrique des bandes de transfert de Western de NOX4. Les données sont exprimées sous forme de moyenne \pm SEM (n=4). * $p < 0,05$ par rapport au groupe témoin dans son milieu [49].

sance rénale en diminuant la pression artérielle moyenne (MAP) et la protéinurie chez les rats [56].

L'EA permettrait d'améliorer le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi les taux sériques de TSH, T3, T4 et E2 ont été augmentés dans le groupe EA ($p < 0,05$; $p < 0,01$), tandis que ceux de ACTH, cortisol, FSH et LH étaient significativement réduits ($p < 0,05$, $p < 0,01$) en stimulant *guanyuan* (4VC), *zusanli* (E36) et *baihui* (VG20) chez des rats sénescents en déficit *yang* [57]. Même action de stimulation de la testostérone de l'EA (20-30Hz) chez les rats âgés [58] ; à noter que la moxibustion serait plus efficace que l'EA [45].

Discussion

Les points utilisés peuvent-ils avoir un effet antiviellissement ? Parmi les nombreux points qui tonifient le *qi* et le *xue*, Dou Cai proposait quatre points à moxer : *guanyuan* (4RM), *qihai* (6RM), *mingmen* (DM4) et *zhongwan* (12RM). Wang en propose quatorze autres : *shenque* (8RM), *neiguan* (6MC), *yongquan* (1Rn), *taixi* (3Rn), *sanyinjiao* (6Rt), *xuanzhong* (39VB), *zusanli* (36E), *baihui* (20DM), *dazhui* (14DM), *shenzhu* (12DM) et *shenshu* (23V), *waiguanxiashu* ou *yishu* (EX-B3), *feishu* (13V), *xinshu* (15V), *ganshu* (18V) et *danshu* (19V).

Dans ce cas clinique, on remarquera que durant vingt-sept ans, l'état de la patiente, alors âgée de 66 ans au début de la prise en charge va évoluer en raison du vieillissement physiologique de son organisme essentiellement vers un Vide des Reins oscillant entre Vide de *yin* ou de *yang*. Au début de la prise en charge, le problème majeur concernait un syndrome dépressif majeur, quelques arthralgies qui au fil du temps se sont transformées en gonarthrose, lombarthrose étagée, ostéoporose puis atteinte pulmonaire, cardiaque, etc. De ce fait, l'intrication des différentes pathologies obligent à s'adapter sans cesse. Et parmi les points utilisés, il s'avère que la plupart des points généralement puncturés font partie de ces fameux points dits « de longévité », ainsi : *guanyuan* (4RM), *qihai* (6RM), *zhongwan* (12RM), *yongquan* (1Rn) (utilisés en moxibustion) ; *xuanzhong* (39VB), *zusanli* (36E) (en EA) ; puncturés à l'aiguille *taixi* (3Rn), *baihui* (20DM), *xinshu* (15V) et *shenshu* (23V) ; *sanyinjiao* (6Rt), *neiguan* (6MC) (selon les *bianzheng* soit en acupuncture ou en moxibustion). Qu'en disent les Textes, mais aussi les données de la médecine expérimentale ou de la médecine factuelle ? Quelle peut être réellement la portée des effets potentiels de ces points utilisés en acupuncture et techniques associées dans l'intrication vieillissement et pathologies associées ?

Les points selon les Textes [15,59-62]

Guanyuan (4RM)

Guanyuan (traduit selon les auteurs par Porte de l'Origine, du *qi* Originel), situé à 3 *cun* sous l'ombilic, est le point *mu* d'Intestin Grêle, point de croisement du

Vaisseau Conception avec les Méridiens de Rate, Foie et Reins et du Merveilleux Vaisseau *chongmai*. Point important pour la tonification. Tonifie le *yin* des Reins et élimine par la moxibustion le Froid et l'Humidité du Réchauffeur inférieur, tonifie le *qi* Originel (*yan qi*). De plus en tonification et réchauffement, 4RM renforce le *yang* des Reins. En outre, il calme le *shen*.

Qihai (6RM)

Traduit part « Mer du *qi* », à 1,5 *cun* de l'ombilic, le *qihai* (6RM), comme le *guanyuan* (4RM), tonifie le *qi* des Reins, le *qi* général, le *qi* Originel (*yan qi*), fortifie le *yang*, mais surtout le *yang* des Reins, harmonise le *xue* et élimine l'Humidité en tonifiant la Rate. Par exemple chez vingt-quatre enfants âgés de 12 à 14 ans présentant une déficience de l'Essence (*jing*) des Reins, la moxibustion de *qihai* (6RM) associée à celle de trois autres points de longévité *guanyuan* (4RM), *zusanli* (36E), *xuanzhong* (39VB) a permis d'accroître significativement la croissance de tous les enfants versus avant traitement ($p < 0,05$) avec chez tous les enfants une augmentation de la concentration en testostérone mais pas en estradiol [63].

Zhongwan (12RM)

Point *mu* de l'Estomac, point de réunion (*hui*) des Entrailles (*fu*), point de croisement avec les méridiens de l'Intestin grêle, du Triple Réchauffeur et de l'Estomac, il est situé à 4 *cun* sous l'ombilic, ou encore entre celui-ci et l'angle sterno-costal. *Zhongwan* (traduit par « Cavité du Centre », « Milieu de L'Épigastre » ou « Cavité du milieu ») a pour fonction de tonifier l'Estomac, et de fortifier la Rate, harmoniser le Réchauffeur moyen, réguler la circulation du *qi*, éliminer les Mucosités-Glaïres (*tanyin*) et l'Humidité.

Yongquan (1Rn)

Point Puits (*jing*), point Bois, *yongquan*, « la Source bouillonnante » situé sur la plante des pieds entre 2^e et 3^e métatarsiens à la jonction du tiers antérieur et des deux tiers postérieurs de la plante du pied a une action sur le *yang*, élimine la Chaleur et chasse le Vent de la tête, fait descendre le *yang* et calme l'Esprit (*shen*).

Xuanzhong (39VB)

Xuanzhong « Cloche suspendue », 3 *cun* au-dessus du sommet de la malléole latérale, sur le bord antérieur

de la fibula est le point Réunion (*hui*) des Moëllles, et également le point *luo* de groupe des méridiens *yang* des membres inférieurs. Il a pour action d'avoir des effets bénéfiques sur les tendons (*jin*), les os (*gu*) et la moelle (*sui*) ; élimine le Vent-Chaleur et disperse la Chaleur de Vésicule Biliaire. Intérêt donc du *xuanzhong* (39VB) dans tout problème arthrosique entraînant inflammation, douleur, et impotence fonctionnelle, dans les ostéoporoses et dans toutes douleurs névralgiques de type sciatique [5]. Ainsi dans un *bianzheng* de Vide de *jin* des Reins et de Foie, et en association avec *ganshu* (18V), *shenshu* (23V), *zusanli* (36E), *hegu* (4GI) et *taichong* (3F), l'EA a permis de réduire de manière statistiquement significative ($p < 0,05$) les algies et la fonction articulaire de la maladie rhumatoïde dans le groupe méthotrexate et EA versus groupe méthotrexate uniquement (essai comparatif randomisé $n=64$) [64].

Zusanli (36E)

Zusanli (« trois miles du pied ») est le point Mer (*he*) du méridien d'Estomac, point Terre, utilisé pour faire descendre le *qi* et clarifier la Chaleur. Sa puncture permet de calmer, contrôler, équilibrer voire tonifier le *qi*. C'est un grand point du *yang* général, dont la tonification fait croître le *yang*, nourrit le Sang (*xue*) et le *qi*. Il est aussi conseillé dans certains troubles psychologiques tels le stress, l'anxiété ou la perte de confiance en soi, car calme le *shen*. Enfin, il fait partie des douze points « Étoiles Célestes »¹¹ mentionnés par le *Zhenjiu Dacheng* de Yang Jizhou (1522-1620), point de la Mer de l'Eau et des Aliments [65]. Rappelons qu'il est situé trois *cun* en dessous de *dubi* (35E) (point du foramen externe de la rotule), à un travers de doigt de la crête tibiale antérieure. *Zusanli*, point Terre du *zuyangming*

va aussi indirectement tonifier les Reins qui sont, ici, en déficience. Bref, *zusanli* (36E) va harmoniser Rate et Estomac, le *xue* et le *qi* [66].

Taixi (3Rn)

Taixi (« Grande Rivière »), point antique (*shu*), *luan* (source) et *shu* (rivière), point Terre, a pour fonction de tonifier les Reins que ce soit le *yin* ou le *yang* des Reins, stabilise le *qi* du Poumon, élimine la Chaleur-Vide. Il est situé dans la dépression située entre le sommet de la malléole médiale et le tendon d'Achille.

Baihui (20DM)

« Les cent réunions » *baihui* est situé au sommet du crâne, à l'intersection de la ligne médiane et d'une ligne qui relie l'apex des oreilles, 5 *cun* en arrière de la ligne antérieure des cheveux ou 7 *cun* au-dessus de la ligne postérieure des cheveux. Il est le point de croisement du Vaisseau Gouverneur avec les méridiens de Vessie, Vésicule Biliaire, Triple Réchauffeur et du Foie ; point de la Mer des Moëllles. Il a pour action de faire tomber le Vent interne, soumet le *yang*, a des effets bénéfiques sur le Cerveau et les organes des sens, calme l'Esprit (*shen*).

Shenshu (23V)

Appelé « *shu* du dos », le 23V est situé à 1,5 *cun* en dehors de la ligne médiane postérieure, au niveau du bord inférieur du processus épineux de la 2^e vertèbre lombaire. Il est le point *shu* du dos des Reins. Il a pour fonction de renforcer les Reins, tonifier le *qi*, le *yang* des Reins, de nourrir le *yin* des Reins. Il a aussi des effets bénéfiques sur l'Essence (*jing*), régule le Réchauffeur inférieur et tonifie essentiellement le *yang* des Reins. La moxibustion est à utiliser si Vide de *yang* des Reins, mais ne pas l'utiliser si Vide de *yin* des Reins.

Sanyinjiao (6Rt)

Situé 3 *cun* au-dessus du sommet de la malléole médiale, au bord postérieur de la crête médiale du tibia *sanyinjiao* « Réunion des trois *jin* », harmonise et tonifie l'Énergie de la Rate et de l'Estomac. Il est le point *luo* de groupe des méridiens *ying* des membres inférieurs (Rate, Foie, Reins) et de ce fait contribue à remonter le *yin* du bas de la Rate, des Reins et du Foie. Dans la stagnation par Vide de Sang, *sanyinjiao* est un des

11. Les points Etoiles célestes ont été tout d'abord onze décrits par Ma Dan Yang (1123-1183) dans sa « chanson des onze points Etoiles célestes ». Le douzième point *taichong* (F3) a été rajouté sous la dynastie Ming (1368-1644) par Xu Feng Zhuan dans son « Classique du Dragon de Jade ». Aujourd'hui on le retrouve dans le classique *Zhenjiu Dacheng* (針灸大成) daté de 1601. Les points sont : E36 *zusanli*, E44 *neiting*, G11 *quchi*, G14 *hegu*, V40 *weizhong*, V57 *chengshan*, F3 *taichong*, V60 *kunlun*, VB30 *huanbiao*, VB34 *yanglingquan*, C5 *tongli*, P7 *lieque*.

points à action générale qui permettra en association avec *zusanli* (36E) de régulariser aussi bien le *yangming* que le *taiyin* [66]. Il élimine l'Humidité, calme le *shen*, nourrit le Sang et le *yin*. Associé à *guanyuan* (4RM), il peut renforcer le *xian tian* (Inné ou Ciel antérieur), le *hou tian* (Acquis ou Ciel postérieur), le *yuan yang* (*yang* originel) et le *yuan yin* (*yin* originel).

Neiguan (6MC)

« Porte interne », *neiguan* (MC6) est situé à 2 *cun* au-dessus de l'espace de l'articulation du pli antérieur du poignet, entre les tendons du muscle long palmaire et du muscle fléchisseur radial du carpe. Il est le point clé d'ouverture du *yinweimai* (Vaisseau *yin* de liaison), Merveilleux Vaisseau qui contrôle qualitativement le *yin*. Par ailleurs, il est le point *luo* du *shoujueyin* permet de faire croître le *yin* et de stabiliser le *shen*. Il a pour fonction d'ouvrir la poitrine, calmer le *shen*, faire circuler le *qi* et le Sang (*xue*), le *qi* du Foie, harmoniser l'Estomac.

Xinshu (15V)

Traduit par « *shu* du Cœur », le *xinshu*, situé à 1,5 *cun* en dehors de la ligne médiane postérieure, au niveau du bord inférieur du processus épineux de la 5^e vertèbre thoracique est le point *shu* du dos du Cœur. Il a pour action de calmer l'Esprit (*shen*), nourrir le Cœur, lever les Stases de Sang, élimine le Feu, régule le *qi* du Cœur.

Les points : mécanismes physiologiques selon l'acupuncture expérimentale

Action par acupuncture, EA ou moxibustion sur les protéines de choc thermique, l'apoptose et l'expression des gènes : *shenshu* (23V), *xinshu* (15V), *zhongwan* (12RM), *sanyinjiao* (6Rt), *guanyuan* (4RM), *zusanli* (36E), *baihui* (20DM), *neiguan* (6MC), *taixi* (3Rn).

Pour étudier l'effet de l'EA sur le vieillissement, les points *guanyuan* (4RM), *zusanli* (36E) et *baihui* (20DM) ont été stimulés chez un modèle de rats en sénescence subaiguë. Il a été observé des différences de profil d'expression génique au niveau de l'hippocampe [67]. Chez les souris SAMP10, la stimulation acupuncturale de *zhongwan* (12RM), de *qihai* (6RM),

de *zusanli* (36E) peut complètement ou partiellement inverser certains profils d'expression de gènes liés aux dommages oxydatifs dans l'hippocampe dus au vieillissement, y compris les protéines HSP84, HSP86, et retarderait donc les événements moléculaires en rapport avec le vieillissement chez les mammifères. La spécificité de ces points ayant une action sur la sénescence a été démontrée versus non-points d'acupuncture [37]. Ces mêmes points (*zhongwan* (12RM), *qihai* (6RM) et *zusanli* (36E)), utilisés par moxibustion versus non-points d'acupuncture chez vingt-quatre sujets volontaires sains ont objectivé une inhibition de l'apoptose des cellules épithéliales (GES-1) de la muqueuse gastrique humaine in vitro. Ceci est étroitement lié aux effets de la moxibustion qui engendre une régulation positive de l'expression de la HSP70 intra-cellulaire ($p < 0,01$) et une régulation à la baisse de l'expression du peptide Smac, de la Caspase-3 et Caspase-9 ($p < 0,05$, $p < 0,01$) tous trois impliqués dans l'apoptose¹² [68]. De même chez le rat, la moxibustion sur 15V peut inhiber l'expression de la protéine MyD88 du myocarde et celle de l'ARNm de la Caspase-3 induites par l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) [69] tout comme elle pourrait réduire cette ICC en régulant à la hausse les protéines des cardiomyocytes liées à l'autophagie¹³, ce qui pourrait contribuer à soulager les lésions du myocarde [70]. On notera qu'un traitement préventif d'EA et de moxibustion sur le 6MC a eu un effet cardioprotecteur sur un modèle d'ischémie myocardique aigüe du lapin en régulant à la hausse l'expression myocardiale des HSP27 et HSP70 [71] ou chez

12. Les caspases sont indispensables à l'apoptose des cellules. Certaines caspases sont requises par le système immunitaire pour la maturation des lymphocytes. Une apoptose insuffisante est l'un des principaux facteurs contribuant au développement des tumeurs et des maladies auto-immunes, tandis qu'une apoptose excessive accompagne l'ischémie et maladie d'Alzheimer. La protéine mitochondriale Smac est un second activateur mitochondrial des caspases et a une fonction également apoptotique.

13. L'autophagie est un processus du catabolisme cellulaire dont le rôle premier est de maintenir l'homéostasie en dégradant et recyclant continuellement des composants cytoplasmiques. Elle dépend d'un récepteur autophagique (comme les protéines p62, protéines LC3-I et LC3-II dans le tissu myocardique).

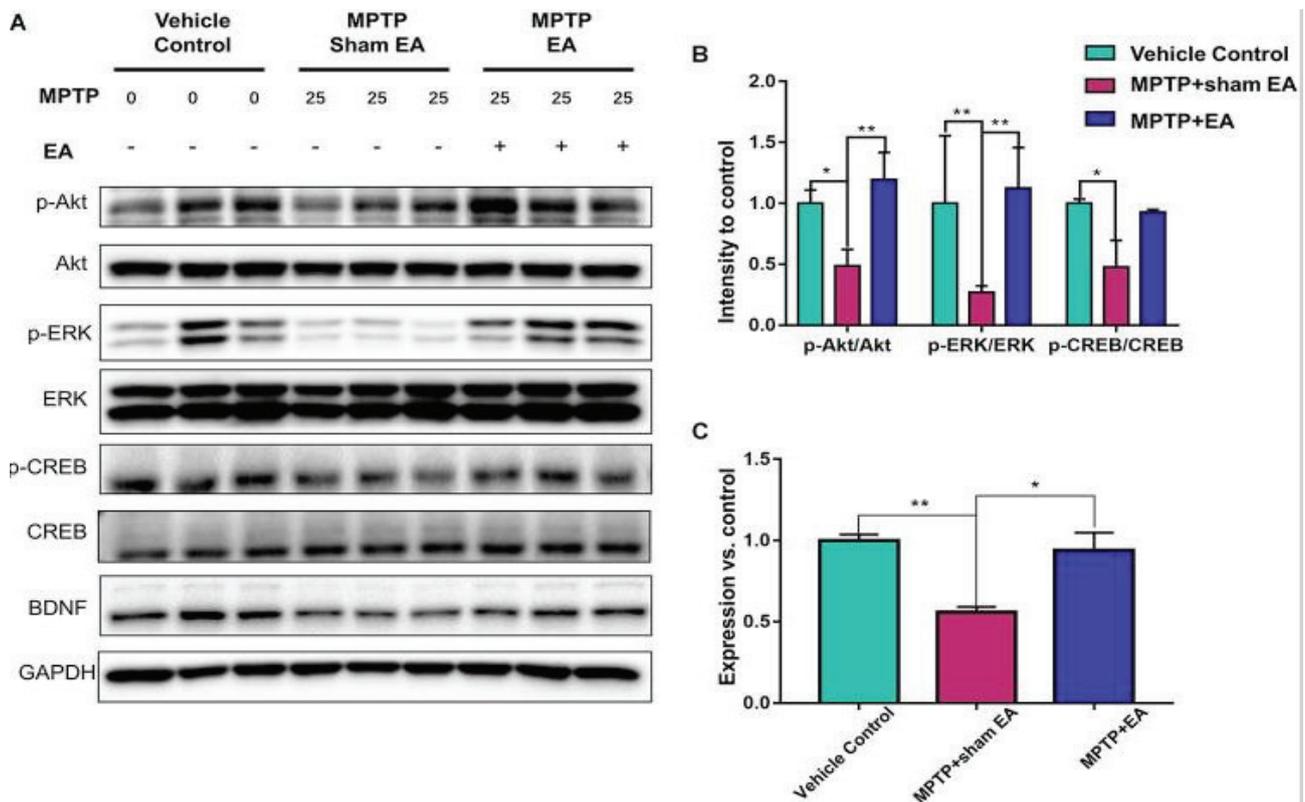


Figure 3. Pour identifier le rôle du récepteur TrkB dans l'effet protecteur de l'AE, les souris ont été distribuées de manière aléatoire en trois groupes (10 souris/groupe) : groupe de modèle (MPTP + EA sham), Groupe EA (MPTP + EA) et groupe témoin (vehicle control). L'EA a préservé les fonctions de la voie de signalisation BDNF-TrkB. Les tissus du cerveau moyen ont été lysés et analysés par Western blot en utilisant des anticorps anti-Akt, phospho-Akt, ERK1 / 2, phospho-ERK1 / 2, CREB, phospho-CREB et BDNF, GAPDH servant de contrôle de chargement. (A) Un blot représentatif a été présenté. (B) L'analyse quantitative pour la phosphorylation de Akt, ERK1 / 2 et CREB. (C) Quantification de l'expression du BDNF détectée par Western blot. Les intensités de signal des bandes de protéines (n=3) ont été déterminées par une méthode densitométrique et analysées quantitativement par ANOVA à une voie. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ [78].

les rats (EA 10/50Hz) en réduisant l'apoptose des cardiomyocytes par régulation des expressions des protéines LC3-I et LC3-II (marqueurs de l'autophagie) dans le tissu myocardique [72].

Sur un modèle de rats Sprague Dawley ayant des lésions muqueuses gastriques aiguës, il a été démontré également versus groupe de rats témoins que la moxibustion de *zusanli* (36E) et de *zhongwan* (12RM) permet une surexpression de HSP60 et HSP70 ($p < 0,01$) et de réguler à la baisse l'expression de Smac ($p < 0,01$), susceptible de supprimer l'apoptose cellulaire [73]. Mêmes observations de l'effet protecteur de la muqueuse gastrique par moxibustion du 36E chez des modèles d'ulcère gastrique chez des rats en supprimant l'apoptose gastrique et régulation positive de l'expression de la HSP70 ($p < 0,05$), mais aussi augmentation marquée

($p < 0,01$) dans la muqueuse de l'expression de la TGF-alpha (transforming growth factor alpha) [74]. Dans une étude sur des rats, la capacité antioxydante sur les points *sanyinjiao* (6Rt) et *shenshu* (23V) a été étudiée et il a été observé au niveau du tissu hépatique la modulation de l'action de l'EA sur la HSP70, la MDA¹⁴, la SOD et la GSH-Px [75].

Chez l'homme, une étude a démontré que l'acupuncture sur les points *taixi* (3R), *neiguan* (6MC), *baihui* (20DM), entre autres points, entraîne une régulation à la baisse de la méthylation du gène BDNF (Brain De-

14. Le stress oxydant peut être évalué par la mesure du produit terminal de la peroxydation lipidique, le malondialdéhyde (MDA). C'est un marqueur de stress oxydant sensible et spécifique.

rived Neurotrophic Factor), visualisé sur des analyses épigénétiques, d'où l'une des actions de l'acupuncture pourrait être une régulation de l'activité des gènes et dans cette étude, une diminution du trouble anxieux généralisé, tel que l'on peut le trouver dans le vieillissement physiologique [76].

Dans le traitement des déficiences cognitives chez les souris transgéniques APP/PS1 correspondant à un modèle de maladie d'Alzheimer, l'EA au *baihui* (20DM) a amélioré considérablement les troubles cognitifs en réduisant la surexpression aberrante de la β -amyloïde et en inhibant l'apoptose neuronale par régulation positive de l'expression du BDNF, d'où son effet neuroprotecteur [77].

Sur un modèle de rat parkinsonien par MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine), on objectivera le même effet de neuroprotection de l'EA (2Hz ; durée impulsion 100 μ s) du 20DM et 23DM en restaurant l'activation de la voie de signalisation BDNF-TrkB (Figure 3). L'EA a amélioré aussi le déficit de la fonction motrice et réduit la perte de neurones dopaminergiques [78].

Réduire le stress oxydant ou action sur les produits terminaux de glycation par EA : *sanyinjiao* (6Rt), *baihui* (20DM), *yongquan* (1Rn), *zusanli* (36E).

Chez l'homme, il est possible de réduire le métabolisme des radicaux libres par EA appliquée sur *zusanli* (36E), *sanyinjiao* (6Rt) entre autres points. Ainsi cela a été objectivé chez des athlètes après une activité d'endurance avec une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et diminution de la concentration plasmatique de la malondialdéhyde sérique (MDA) [79].

Chez le rat, l'EA sur le point *yongquan* (1Rn) a montré aussi une augmentation de l'activité de la SOD de manière significative ($p < 0,01$) [80]. Même effet de l'EA (2/80Hz) appliquée sur *baihui* (20DM), *sanyinjiao* (6Rt) sur les concentrations au niveau des neurones dopaminergiques (DA) de la substance noire sur un modèle de rats parkinsoniens. L'EA engendre une régulation à la hausse de l'activité de la SOD et de la GSH-Px ainsi qu'une régulation à la baisse de la concentration du glutathion et de la MDA ; réduction aussi de

l'apoptose des neurones DA de la Substantia Nigra, le tout suggérant un effet anti-oxydant [81].

L'EA peut agir aussi sur les produits terminaux de glycation (PTG), en particulier sur les douleurs inflammatoires. Ainsi, il a été démontré sur un modèle d'hypéralgies de type inflammatoire chez le rat que l'EA (2Hz, durée impulsion 100 μ s) sur *zusanli* (36E) réduit les voies de signalisation des protéines S100-B non neuronales activant les récepteurs des produits finis de glycation avancée (RAGE) au niveau des astrocytes et des cellules gliales. Suppression également du TRPV1 au niveau neuronal qui active la voie de signalisation des canaux sodium Nav1.7 et Nav1.8 [82] avec libération d'opiacés endogènes et d'adénosine A1 [83].

Action sur les effets du vieillissement : modulation immunitaire, déficits hormonaux, appareil respiratoire, système nerveux central, appareil urinaire et cardio-vasculaire : *xuanzhong* (39VB), *zusanli* (36E), *shenshu* (23V), *guanyuan* (4RM), *zhongwan* (12RM), *taixi* (3R), *baihui* (20DM).

Un certain nombre d'études cliniques ont indiqué que l'acupuncture ou l'EA est efficace pour la gestion et le traitement de maladies liées au système immunitaire, y compris les troubles allergiques, les infections, les maladies auto-immunes et les syndromes d'immunodéficience en renforçant les lymphocytes T cytotoxiques (TCD8 ou T killer), en corrigeant le déséquilibre de la réponse des cellules Th1 / Th2¹⁵ et en agissant sur la communication neuro-immunitaire [84]. Ainsi l'acupuncture sur les points de longévité *xuanzhong* (39VB),

15. Les lymphocytes T CD4 + naïfs peuvent être différenciés en sous-populations distinctes, Th1 et Th2, sur la base de leurs modes de production de cytokines. En général, les cellules Th1 produisent IL-2, IFN- γ et TNF- β qui sont principalement responsables de l'immunité à médiation cellulaire ou de l'hypersensibilité de type retardée, alors que les cellules Th2 produisent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-10 et IL-13 qui sont principalement impliqués dans l'immunité humorale. Les cytokines spécifiques Th1 et Th2 favorisent le développement du même sous-ensemble et inhibe la prolifération et l'activité de l'autre sous-ensemble. Le déséquilibre des réponses des cellules Th1 / Th2 pourrait être une cause principale de maladies infectieuses, allergiques et auto-immunes. Par conséquent, la modulation de la balance Th1 / Th2 a été une stratégie clé dans le traitement de divers troubles immunitaires.

zusanli (36E) mais aussi autres points comme le *yanglingquan* (34VB), le *dubi* (35E), le *xuehai* (10Rt), le *yinlingquan* (9Rt), *heding* va engendrer dans un ECR (n=78) concernant la gonarthrose correspondant à un *bianzheng* de stagnation du *qi* et de Stase du Sang, une amélioration des symptômes associée à une diminution de l'IL-1 et du facteur de croissance tumorale- α (tumor necrosis factor- α -TNF- α)¹⁶ (p<0,05) et IL-6 mesuré dans l'épanchement synovial versus groupe témoin [85]. On observera aussi chez les rats âgés que les points dits de longévité *zusanli* (36E) et *guanyuan* (4RM) stimulés par EA (2Hz) induisent une upregulation (régulation à la hausse) des lymphocytes T, de l'IL-2/IL-2R, et des lymphocytes TCD8, contribuant à l'effet d'antivieillessement et d'immuno-amélioration [53]. Ces mêmes points, stimulés toujours par EA (2Hz) associés à la stimulation manuelle du *baihui* (20DM) peuvent améliorer la capacité antifatique chez les rats âgés présentant un Vide de *yang* [86].

Les déficits hormonaux peuvent être aussi améliorés. La moxibustion avec aiguille chauffée sur *shenshu* (23V), *zusanli* (36E) améliore l'ostéoporose post-ménopausique mesurée par densité minérale osseuse s'est amendée de manière significative (p<0,05) dans le groupe acupuncture versus groupe traité par calcium et vitamine D2. On retrouvait en outre une augmentation de la concentration en estradiol (E2) [87]. On retrouve des résultats identiques dans un autre ECR chez des femmes ménopausées présentant une déficience de Foie et Rein. L'acupuncture sur *shenshu* (23V), *guanyuan* (4RM) augmente la densité osseuse et l'E2, diminue la FSH et LH (p<0,01) [88].

Expérimentalement des études sur rats ont objectivé que l'acupuncture avec aiguilles chauffées, l'EA (2/100Hz) et la moxibustion sur *shenshu* (23V), *gua-*

nyuan (4RM) avaient un effet anti-âge en rapport avec l'augmentation des taux sériques de testostérone et de la GnRH (gonadotropin-releasing hormone) chez le rat âgé versus groupe témoin (p<0,05) [89] avec réduction de l'expression de la COX-2, de l'IL-1 β et de la TNF- α [90]. Une étude similaire a objectivé aussi que l'EA et la moxibustion augmentent significativement les concentrations de testostérone alors que celles de la LH et FSH diminuaient significativement dans les groupes traités par rapport au groupe témoin avec une supériorité de la moxibustion [91].

Du fait du vieillissement, il y a diminution des mesures de la fonction pulmonaire telles que la capacité vitale, affaiblissement des muscles respiratoires et des mécanismes de défense pulmonaire. De ce fait, les personnes âgées sont à risque plus élevé de pneumonies qui se surajoutent à d'éventuelles maladies provoquées par le tabac, comme la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPOC). Un essai comparatif randomisé (n=68) a essayé de déterminer si l'acupuncture était supérieure au placebo chez des patients atteints de BPCO âgés de 75 ans en moyenne qui recevaient des médicaments standard. Le critère d'évaluation principal était le score de l'échelle de Borg modifié¹⁷, évalué immédiatement après le test de marche de 6 minutes. Les mesures ont été obtenues au début et après 12 semaines de traitement. Les points dits « de longévité » utilisés : *guanyuan* (4RM), *zhongwan* (12RM), *zusanli* (36E), *taixi* (3Rn) et *shenshu* (23V). À cela ont été rajoutés 1P (*zongfu*), 9P (*taiyuan*), 18GI (*futu*), 12VB (*wangu*), 13V (*feishu*), 20V (*pishu*). Cet ECR démontre qu'après 12 semaines, les scores sur l'échelle de Borg étaient statistiquement améliorés dans le groupe acupuncture [92]. Une étude de cas concernant une personne de 72 ans présentant

16. L'interleukine 1 (IL-1) est sécrétée par les macrophages pour stimuler la prolifération puis la différenciation des lymphocytes T CD4 spécifiques à un antigène présenté sur les membranes des macrophages, et ayant préalablement été phagocytés par ces derniers. Ses actions sont variées et redondantes avec celles du tumor necrosis factor- α (TNF- α) : augmentation de la température corporelle (fièvre), dérèglement du sommeil, rejet de greffe, prolifération de fibroblastes...

17. L'échelle de Borg est particulièrement utilisée dans le diagnostic médical en interprétant les signes cliniques de l'essoufflement, de la dyspnée, de la douleur thoracique et des douleurs musculosquelettiques. On mesure les différents aspects de l'effort et de la fatigue par la verbalisation entre « léger, moyen, difficile, pénible » sur une échelle numérotée de 6 à 20 couvrant la subjectivité, de sorte qu'une congruence dans la signification a été obtenue entre les nombres et la verbalisation.

une fibrose pulmonaire idiopathique combinée avec un emphysème pulmonaire montre aussi l'amélioration de la dyspnée au score de Borg [93].

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neuro-dégénératif caractérisé cliniquement par une perte de mémoire progressive et des déficits cognitifs. Les signes neuropathologiques de la MA incluent la production et l'accumulation anormales de plaques de bêta-amyloïde (A β) et d'enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine tau hyperphosphorylée dans le cerveau, à l'origine probable de la perte neuronale et de la déficience cognitive. Une revue des études expérimentales dans des modèles de MA pour rongeurs montrent que l'acupuncture ou l'EA à des points d'acupuncture spécifiques améliorent la déficience cognitive. L'EA ou l'acupuncture sur le *baihui* (20DM) a été largement étudiée et est associée à des effets sur la signalisation du BDNF et sur la déficience cognitive. De même, l'acupuncture sur *zusanli* (36E) ou *shenmen* (7C) semble avoir des effets spécifiques sur le débit sanguin cérébral régional et le métabolisme du glucose [94]. Ainsi une étude expérimentale plus récente sur un modèle de MA chez le rat SAMP8 objective que l'EA (2Hz) appliquée sur les points dits « longévité » *baihui* (20DM), *shenshu* (23V) et *taixi* (3R), a une bonne efficacité dans la régulation positive de l'expression de la néprilysine¹⁸ ($p < 0,05$) et régulation négative ($p < 0,05$) des concentrations en peptides amyloïdes A β 1-40 et A β 1-42 dans le cortex temporal des souris, suggérant une efficacité potentielle dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer [95].

Les effets de l'EA et de l'acupuncture sur l'hypertension induite par l'insuffisance rénale (IR) ont également été étudiés sur un modèle de rats Sprague-Dawley mâles hypertendus induits par l'insuffisance rénale. Les points utilisés sont *taixi* (3R) et *zusanli* (36E) en acupuncture et les mêmes dans le groupe EA à 2hz. Dans l'étude histopathologique, les augmentations de la glomérulosclérose et de la fibrose tubulo-interstitielle induites

par l'IR ont été atténuées par un traitement par EA ($p < 0,05$). L'augmentation du taux d'albuminurie dans le groupe IR a également été réduite par le traitement par EA, de même que la concentration en créatinine ($p < 0,05$) tandis que les taux d'ARNm et de protéines de l'IGF-I¹⁹ induite par IR étaient augmentés. Ces résultats suggèrent que le mécanisme anti-hypertensif de l'EA pourrait être lié aux effets du stress oxydatif sur IGF-I dans l'hypertension induite par insuffisance rénale [96]. Une autre étude expérimentale sur un modèle de rats Wistar a montré que l'EA (20Hz) sur le *zusanli* (36E) mais aussi la moxibustion sur *shenshu* (23V) a aussi des effets bénéfiques sur la maladie rénale chronique par modulation de l'activité nerveuse sympathique rénale et des taux d'oxyde nitrique, ce qui a entraîné une diminution de la pression artérielle, associée à une protéinurie moindre [97].

Conclusion

Le but de cette étude est de montrer l'intérêt de l'acupuncture, de l'électroacupuncture et de la moxibustion chez les personnes âgées afin de les accompagner dans le vieillissement physiologique de l'organisme et ceci, avant qu'une maladie ne se déclare. Accroître la vie dans de bonnes conditions est possible mais en association toujours avec une activité physique correcte et une diététique adaptée. Intérêt ainsi du *qigong* par exemple dans la prévention des risques de maladies chroniques [98] et de suivre les recommandations concernant la diététique [99].

Néanmoins, il s'agira de bien nuancer la portée des effets potentiels de l'acupuncture et techniques associées et de bien de faire la différence entre les points dits

18. La néprilysine est une enzyme capable de dégrader la protéine β -amyloïde qui apparaît lors d'une maladie d'Alzheimer. Or dans la MA, l'expression de la néprilysine est réduite.

19. L'IGF-1, de l'anglais insulin-like growth factor-1 (littéralement, facteur de croissance 1 analogue à l'insuline), encore appelée somatomédine C, est une hormone peptidique ayant une structure chimique semblable à celle de la proinsuline. Un taux bas d'IGF-1 semble corrélé avec un risque plus élevé de survenue de maladies cardiovasculaires ou de mortalité de cause cardiaque. L'hormone pourrait diminuer ainsi la progression de l'athérome par plusieurs mécanismes : diminution de l'inflammation et du stress oxydatif, stabilisation de la plaque d'athérome, etc.

« de longévité » à utiliser en prévention, de ces mêmes points que l'on utilisera dès que la maladie s'installe, les défenses naturelles dépassées.

Ainsi dans un cas par exemple de maladie d'Alzheimer, les points utilisés sont également similaires. Les points les plus couramment utilisés sont deux points de longévité : *baihui* (20RM) et *zusanli* (36E) avec une incidence de 40% parmi les 10 ECR de cette méta-analyse. Parmi les autres points utilisés on en retrouve d'autres points de longévité comme *taixi* (3Rn), *zhongwan* (12RM), *qihai* (RM6), *xuanzhong* (39VB), *neiguan* (6MC), *shenshu* (23V), *sanyinjiao* (6Rt). Les autres points : *dazhui* (14DM), *danzhong* (17RM), *waiguan* (5TR), *yintang* (29DM), et dans 30% des dix ECR *xuehai* (10Rt) et *sishencong* [100].

En cas d'HTA avérée chez la personne âgée, l'acupuncture et l'EA sont aussi d'un grand intérêt en complément du traitement classique avec utilisation des points *sanyinjiao* (6Rt) et *zusanli* (36E) (EA 2/100Hz), acupuncture sur *baihui* (20DM), *taixi* (3R), *neiguan* (6MC), *guanyuan* (4RM) (moxibustion), 18V (*ganshu*) et 15RM (*jiuwei*) [101]. L'intérêt de l'EA à basse fréquence 2Hz sur 36E et 6MC a également été démontré dans cette étude pilote (n=65, âge moyen 58 ans plus ou moins 2). La pression artérielle systolique maximale et moyenne et, dans une moindre mesure, la pression artérielle diastolique ont été abaissées de 4 à 8 mmHg [102].

Le vieillissement physiologique engendre progressivement un Vide des Reins. Les points dits « de longévité » utilisés dans ce cas clinique vont tous dans le sens d'agir sur le *qi* et le *xue* selon les principes de la médecine chinoise mais aussi d'un point de vue scientifique d'avoir une action observée par acupuncture expérimentale sur les diverses théories à la base des mécanismes responsables du vieillissement, qu'elles soient génétiques, oxydatives, en rapport avec la glycation de protéines ou impliquant les protéines de choc thermique.

Et en agissant tôt et surtout avant qu'une pathologie ne s'installe définitivement, il est possible d'accroître potentiellement l'espérance de vie en bonne santé.



Dr Jean-Marc Stéphan
 Coordinateur du DIU d'Acupuncture
 Obstétricale - Université de Lille - Faculté de Médecine
 Chargé d'enseignement à la faculté de médecine de Rouen
 Médecin acupuncteur attaché au CHG de Denain 59220
 ✉ jean-marc.stephan2@univ-lille.fr

Conflit d'intérêts : aucun

Annexe 1

Effets du vieillissement sur l'organisme

En dehors des maladies, le vieillissement naturel va affecter tout l'organisme : métabolisme, système nerveux, systèmes cardio-vasculaire et respiratoire, appareils locomoteur, digestif et urinaire, organes sexuels, appareil immunitaire, sans oublier le système cutané et les organes des sens [2,3].

De ce fait, on observe une réduction relative de la masse maigre et d'une majoration proportionnelle de la masse grasse. Il s'agit surtout d'une diminution de la masse musculaire (sarcopénie) et de sa force ainsi qu'apparition d'une insulino-résistance d'un point de vue métabolique. Au niveau du système nerveux, on objective une réduction modérée des performances mnésiques, concernant notamment l'acquisition d'informations nouvelles. Réduction et déstructuration du sommeil par diminution de sécrétion de mélatonine, désorganisation des rythmes circadiens, réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif (osmorécepteurs) avec modifications du métabolisme de l'arginine vasopressine, augmentation du temps de conduction des nerfs périphériques entraînant une diminution de la sensibilité proprioceptive et favorisant instabilité posturale et chutes sont les autres atteintes physiologiques liées au vieillissement du système nerveux central.

Au niveau du système nerveux autonome, on retrouvera une hyperactivité sympathique mais aussi une réduction des réponses sympathiques en raison d'une diminution de sensibilité des récepteurs aux catécholamines. Ainsi il y aura moins de tachycardie induite par l'effort.

Le système cardio-vasculaire objective un débit cardiaque au repos stable, même s'il diminue un peu à l'effort. Des modifications anatomiques sont observées : augmentation de la masse cardiaque et de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche. L'altération de la fonction diastolique et la diminution de la compliance artérielle entraînent une augmentation de la pression artérielle systolique. On a une diminution de la capacité ventilatoire et une augmentation du volume aérien non mobilisable en fin d'expiration. Par ailleurs, la capacité de diffusion de l'oxygène et la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO₂) diminuent progressivement avec l'âge.

L'appareil locomoteur est touché par la réduction de la densité minérale osseuse avec ostéopénie, voire ostéoporose et arthrose des articulations engendrée par le vieillissement du cartilage articulaire. On a des modifications de l'appareil bucco-dentaire associées à une diminution du flux salivaire, d'une diminution de la sécrétion acide gastrique et d'une hypochlorhydrie gastrique. Le péristaltisme intestinal est ralenti également.

La réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein est objectivée aussi avec en outre une diminution des capacités de concentration et de dilution des urines. La clairance de la créatinine des personnes âgées de 80 ans est par exemple d'environ la moitié de celle de sujets de 20 ans ayant le même poids.

La réponse immunitaire humorale est globalement préservée. Mais les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées, notamment celles impliquant les lymphocytes T. Après 70 ans, la diversité des lymphocytes T naïfs a ainsi fortement diminué, avec notamment une diminution de plus de 10 fois du compartiment des lymphocytes CD4⁺ et de plus de 100 fois du compartiment des CD8⁺²⁰. Des travaux récents suggèrent que cet effondrement de la diversité naïve de lymphocytes T résulte du fait que les lymphocytes T atteignent la limite de Hayflick [21,22]. La mise en jeu de certaines interleukines (IL) est modifiée également avec diminution de la production d'IL-2²¹ et d'IL-4²² et augmentation de l'IL-6²³.

Ménopause, andropause avec baisse progressive de la sécrétion de testostérone, augmentation du volume prostatique ; altération du tissu élastique avec un épaissement fibreux du derme, aplatissement de la jonction dermo-épidermique et diminution du nombre de mélanocytes, xérose liée à une diminution de l'activité des glandes sébacées, sudoripares, eccrines et apoclines ; réduction de l'accommodation avec presbytie, opacification progressive du cristallin (cataracte) ; presbycusie, surtout sur les sons de fréquence élevée sont les autres atteintes irrémédiables liées aux effets de l'âge.

Compte-tenu de tous ces éléments, en médecine occidentale, on préconise des stratégies de ralentissement du vieillissement.

-
20. Les lymphocytes T auxiliaires (T helper), ou lymphocytes CD4⁺ agissent comme des intermédiaires de la réponse immunitaire, régulent d'autres fonctions lymphocytaires, car ils sécrètent une cytokine, l'interleukine 2. Les lymphocytes T cytotoxiques (TCD8 ou T killer) identifient et détruisent les cellules infectées par un virus ou les cellules atteintes par le cancer.
 21. L'interleukine 2 (IL-2) contribue à la réponse naturelle du corps à une infection microbienne (en stimulant la prolifération lymphocytaire) et à la différenciation de la réponse des lymphocytes T auxiliaires. Elle agit en se liant aux récepteurs IL-2, qui sont exprimés par les lymphocytes, les cellules qui sont responsables de l'immunité humaine.
 22. L'interleukine 4 (IL-4) a pour rôle d'induire la différenciation des lymphocytes T auxiliaires naïfs (lymphocytes Th0) en lymphocytes Th2.
 23. L'interleukine 6 (IL6) est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la phase aiguë de l'inflammation. Une hyperproduction d'interleukine 6 et de son récepteur (IL6R) provoque l'inflammation et les lésions articulaires associées à la polyarthrite rhumatoïde.

Stratégies de ralentissement du vieillissement par la médecine occidentale

La restriction diététique

Plusieurs travaux ont montré que la restriction calorique allongait la durée de vie d'animaux d'expérience (nématodes, insectes, rongeurs [103-106], à condition que la restriction ne soit pas trop précoce [107]. Certaines maladies, comme les cancers et les infections, sont moins fréquentes chez les animaux soumis à la restriction diététique, et certains organes ou fonctions semblent avoir un vieillissement ralenti. La restriction calorique pourrait agir en ralentissant la glycation des protéines ou en améliorant la protection de l'organisme contre les radicaux libres, le stress ou l'infection. Chez l'homme adulte, le respect d'un poids « idéal » est un facteur de longévité sachant que, chez le sujet âgé, la restriction calorique est au contraire néfaste.

Activité physique

L'activité physique a des effets qui s'opposent à ceux du vieillissement [108]. Ainsi les directives de 2008 sur l'activité physique pour les Américains qui recommandaient un minimum de 75 minutes d'activité physique aérobie d'intensité vigoureuse ou de 150 minutes d'intensité modérée par semaine (7,5 heures d'équivalent métabolique) pour un bénéfice substantiel pour la santé ont été confirmées par la méta-analyse d'Arem et coll. en 2015. Une activité physique régulière ralentit la diminution de la masse musculaire liée à l'avancée en âge. Parallèlement, l'activité physique limite l'augmentation de la masse grasse et les problèmes métaboliques associés comme l'intolérance au glucose par insulino-résistance. Les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire sont aussi mieux préservées chez les sujets âgés qui ont une activité physique régulière. Même débutée à un âge avancé, l'activité physique peut avoir des effets positifs sur la santé, notamment en réduisant le risque de maladie cardiovasculaire et en prévenant le risque de chute. Par ailleurs, cela permet également de maintenir un fonctionnement cognitif supérieur et limite le risque de déclin cognitif, de maladie d'Alzheimer et de démence. Les preuves d'une activité physique contribuant au vieillissement cérébral en bonne santé sont maintenant solides [109].

Réduire le stress oxydant

L'administration au long cours de substances antioxydantes (vitamine E, vitamine C, vitamine A et dérivés) a représenté une première voie de recherche. Les effets anti-vieillessement varient selon les travaux expérimentaux et il n'y a pas eu de consensus sur l'intérêt de cette approche. Néanmoins des récents travaux sur la supplémentation en canneberge, baie de consommation courante riche en de nombreux types de composés phytochimiques bioactifs²⁴ favoriserait la longévité lorsqu'elle est mise en œuvre à n'importe quel stade de la vie, probablement en réduisant les dommages oxydatifs, et en particulier en régulant principalement

-
24. Les proanthocyanidines constituent une famille de composés flavonoïdes présents dans bon nombre de végétaux, ayant des propriétés antioxydantes. On estime que leur activité antioxydante est de 20 à 50 fois plus importante que celle des vitamines C et E.

à la hausse la superoxyde dismutase de cuivre-zinc (SOD1) et une régulation à la baisse de la protéine de type Mathusalem (MTH), des récepteurs d'insuline (InR) [110,111]. La myrtille aurait les mêmes effets [112] par régulation à la hausse de l'expression des gènes de la superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (CAT) et de la protéine Rpn11 et par la régulation à la baisse du gène de la MTH. D'autres travaux expérimentaux basés sur la superoxyde dismutase 1 et la catalase montrent aussi leur intérêt dans la longévité [113,114]. D'autres plantes comme le curcuma longa ou l'emblica officinalis augmenteraient la durée de vie des mouches Drosophiles. Les auteurs pensent que cela serait du aux propriétés antioxydantes élevées de ces plantes médicinales qui interviennent sur l'activité de la SOD et de la catalase en piégeant les activités réactives de l'oxygène (ROS) [115] et en régulant positivement la fonction de la transcriptase inverse de la télomérase (TERT) au niveau des télomères [116].

Déficits hormonaux

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause par son action sur l'os, la peau, le cerveau et les organes urogénitaux, s'oppose à certains effets du vieillissement chez la femme. L'administration de testostérone à des hommes âgés ayant des concentrations basses a permis d'éviter la sarcopénie mais pas l'hormone de croissance (GH) [117]. La déhydroépiandrostérone (DHEA) et le déhydroépiandrostérone-sulfate (DHEAS) sont les hormones stéroïdes surrénales qui varient au cours du développement humain, avec un maximum au début de l'âge adulte et un déclin marqué au cours du vieillissement²⁵ [118,119]. Des études chez l'animal ont suggéré de nombreux effets bénéfiques du traitement à la DHEA, notamment l'amélioration de la fonction immunitaire et la prévention de l'athérosclérose, de la sarcopénie, du cancer, du diabète et de l'obésité. De ce fait, le rôle thérapeutique de la DHEA en tant que facteur anti-âge pour la prévention et/ou le traitement de ces affections chez l'homme a été étudiée. Malheureusement, les revues systématiques récentes ne semblent toutefois pas prometteuses [119,120].

Références

- Insee. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France. Bilan démographique 2018 [Consulté le 20/01/2019]. Disponible URL: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926&q=bilan+d%C3%A9mographique+2017>.
- Collège National des Enseignants de Gériatrie. Université Médicale Virtuelle Francophone. Le vieillissement humain. Janvier 2008-2009. [consulté le 22/01/2019]. Disponible à l'URL: <http://www.fascicules.fr/data/consulter/geriatrie-polycopie-vieillessement-humain.pdf>.
- Vieillessement normal : aspects biologiques, fonctionnels et relationnels. Données épidémiologiques et sociologiques. Prévention du vieillissement pathologique. Avril 2007. [consulté le 22/01/2019]. Disponible à l'URL: http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/54_poly_vieillessement_1.pdf.
- Haute Autorité de santé. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours : Diagnostic. Octobre 2017. [consulté le 08/05/2019]. Disponible à l'URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf
- Stéphan JM. «Chevaucher les Merveilleux vaisseaux et pourfendre le Xie ». Etude d'un protocole de traitement acupunctural des algies rhumatologiques en pratique de ville. Méridiens. 1990;89:131-156.
- Gutierrez C, Meneses E, Olaya H, Palacios Y, Reales C. Trabajo de investigacion evaluacion de la calidad de vida y del dolor en columna vertebral en pacientes adultos empleando electroacupuntura. Tesis de especializacion en terapeticas alternativas y farmacologia vegetal. Bogotá (Colombie): Fundacion Universitaria Juan N. Corpas. Facultad de Medicina; 6 juin 2015.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-71.
- Lacoste L, Trivalle C. Echelles d'évaluation de la dépression en consultation gériatologique. Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 2005;5:44-51.
- Martiny T. L'acupuncture dans la dépression nerveuse. Méridiens.1970;9-10:79-86.
- Huangdi neijing suwen. Traduction Husson A. Paris: 3e Ed. Association Scientifique des Médecins Acupuncteurs de France (ASMAF); 1987.
- Rochat de la Vallée E, Larre C. La vie, la médecine et la sagesse. Suwen , les onze premiers traités. Paris: 1e Ed. Les Editions du Cerf/ Institut Ricci; 2005
- Nguyen VN, Tran VD. L'âge céleste. Revue Française de MTC. 1996;172:162-70.
- Le Rol JY. « L'âge naturel » Tian Nian. Texte, traduction, commentaires et analyse du Ling Shu chapitre 54. Méridiens.1994.103:41-102.
- Chang X, Jing H, Shouxiang Y. Illustrated Chinese Moxibustion Techniques and Methods. London : 1e Ed. Singing Dragon; 2012. [consulté le 28/04/2019]. Disponible à l'URL: <https://www.amazon.com/Illustrated-Chinese-Moxibustion-Techniques-Methods/dp/1848190875>.
- Wang QC. A propos des points accroissant la longévité. Acupuncture Traditionnelle Chinoise. 2009.21:48-58.
- Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. Nat Rev Genet. 2006 Jun;7(6):436-48.
- Häsler R, Venkatesh G, Tan Q, Flachsbarf F, Sinha A, Rosentiel P, Lieb W, Schreiber S, Christensen K, Christiansen L, Nebel A. Genetic interplay between human longevity and metabolic pathways - a large-scale eQTL study. Aging Cell. 2017 Aug;16(4):716-725.
25. La DHEA favorise l'expression des chaperons moléculaires, protéines essentielles au processus de repliement, de translocation, de maintenance et de réparation des protéines, de l'ARN et de l'ADN, ainsi qu'à l'homéostasie, à la réponse immunitaire et à la résistance au cancer. Le niveau d'expression du chaperon est en corrélation avec la longévité et montre un déclin au cours du vieillissement.

18. Pilling LC, Atkins JL, Bowman K, Jones SE, Tyrrell J, Beaumont RN, Ruth KS, Tuke MA, Yaghootkar H, Wood AR, Freathy RM, Murray A, Weedon MN, Xue L, Lunetta K, Murabito JM, Harries LW, Robine JM, Brayne C, Kuchel GA, Ferrucci L, Frayling TM, Melzer D. Human longevity is influenced by many genetic variants: evidence from 75,000 UK Biobank participants. *Aging (Albany NY)*. 2016 Mar;8(3):547-60.
19. Sharrow DJ, Anderson JJ. A Twin Protection Effect? Explaining Twin Survival Advantages with a Two-Process Mortality Model. *PLoS One*. 2016 May 18;11(5):e0154774.
20. Wu S, Kim TK, Wu X, Scherler K, Baxter D, Wang K, Krasnow RE, Reed T, Dai J. Circulating MicroRNAs and Life Expectancy Among Identical Twins. *Ann Hum Genet*. 2016 Sep;80(5):247-56.
21. Shay JW, Wright WE. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000 Oct;1(1):72-6.
22. Gill Z, Nieuwoudt M, Ndifon W. The Hayflick Limit and Age-Related Adaptive Immune Deficiency. *Gerontology*. 2018;64(2):135-139.
23. Terry DF, Nolan VG, Andersen SL, Perls TT, Cawthon R. Association of longer telomeres with better health in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Aug;63(8):809-12.
24. Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, Budagov T, Katz M, Yang X, Siegel G, Bergman A, Huffman DM, Schechter CB, Wright WE, Shay JW, Barzilai N, Govindaraju DR, Suh Y. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 26;107 Suppl 1:1710-7.
25. Tedone E, Arosio B, Gussago C, Casati M, Ferri E, Ogliari G, Ronchetti F, Porta A, Massariello F, Nicolini P, Mari D. Leukocyte telomere length and prevalence of age-related diseases in semisupercentenarians, centenarians and centenarians' offspring. *Exp Gerontol*. 2014 Oct;58:90-5.
26. Sun J, Molitor J, Tower J. Effects of simultaneous overexpression of Cu/ZnSOD and MnSOD on *Drosophila melanogaster* life span. *Mech Ageing Dev*. 2004 May;125(5):341-9.
27. Mockett RJ, Sohal BH, Sohal RS. Expression of multiple copies of mitochondrially targeted catalase or genomic Mn superoxide dismutase transgenes does not extend the life span of *Drosophila melanogaster*. *Free Radic Biol Med*. 2010 Dec 15;49(12):2028-31.
28. Vrailas-Mortimer A, del Rivero T, Mukherjee S, Nag S, Gaitanidis A, Kadas D, Consoulas C, Duttaroy A, Sanyal S. A muscle-specific p38 MAPK/Mef2/MnSOD pathway regulates stress, motor function, and life span in *Drosophila*. *Dev Cell*. 2011 Oct 18;21(4):783-95.
29. Tasaki E, Kobayashi K, Matsuura K, Iuchi Y. Long-Lived Termite Queens Exhibit High Cu/Zn-Superoxide Dismutase Activity. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Feb 13;2018:5127251.
30. Dammann P, Sell DR, Begall S, Strauch C, Monnier VM. Advanced glycation end-products as markers of aging and longevity in the long-lived Ansell's mole-rat (*Fukomys anseli*). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Jun;67(6):573-83.
31. Ibuki A, Kuriyama S, Toyosaki Y, Aiba M, Hidaka M, Horie Y, Fujimoto C, Isami F, Shibata E, Terauchi Y, Akase T. Aging-like physiological changes in the skin of Japanese obese diabetic patients. *SAGE Open Med*. 2018 Feb 6;6:2050312118756662.
32. Yatime L. Un mécanisme d'activation cystéine-dépendant pour les ligands pro-inflammatoires de RAGE ? *Med Sci (Paris)*. 2017;33(3) :351-354.
33. Will T, Schmidtberg H, Skaljic M, Vilcinskas A. Heat shock protein 83 plays pleiotropic roles in embryogenesis, longevity, and fecundity of the pea aphid *Acyrtosiphon pisum*. *Dev Genes Evol*. 2017 Jan;227(1):1-9.
34. Chen B, Wagner A. Hsp90 is important for fecundity, longevity, and buffering of cryptic deleterious variation in wild fly populations. *BMC Evol Biol*. 2012 Feb 27;12:25.
35. Vos MJ, Carra S, Kanon B, Bosveld F, Klauke K, Sibon OC, Kampinga HH. Specific protein homeostatic functions of small heat-shock proteins increase lifespan. *Aging Cell*. 2016 Apr;15(2):217-26.
36. Yu J, Yu T, Han J. Aging-related changes in the transcriptional profile of cerebrum in senescence-accelerated mouse (SAMP10) is remarkably retarded by acupuncture. *Acupunct Electrother Res*. 2005;30(1-2):27-42.
37. Ding X, Yu J, Yu T, Fu Y, Han J. Acupuncture regulates the aging-related changes in gene profile expression of the hippocampus in senescence-accelerated mouse (SAMP10). *Neurosci Lett*. 2006 May 15;399(1-2):11-6.
38. Fu Y, Yu JC, Ding XR, Han JX. [Study on expression of brain aging-related genes HSP86 and HSP84 and effects of acupuncture in the SAMP10 mouse]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2006 Apr;26(4):283-6.
39. Fu Y, Yu JC, Ding XR, Han JX. [Effects of acupuncture on expressions of transcription factors NF-E2, YB-1, LRG47 in the SAMP10 mouse]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2006 Sep;26(9):651-4.
40. Jia YJ, Nie K, Zhang XZ, Li J, Guo L. [Acupuncture Regulated the Expressions of Hsp84 and Hsp86 and Postponed Brain Aging in SAMP8]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2016 Dec;36(12):1474-1479.
41. Li X, Zhang J, Song J, Hong W. [Moxibustion and its application in anti-aging study]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2006 Apr;23(2):450-4.
42. Hu Y, Gu YH, Zhang HR, Xu HQ. [Progress of researches on protective effect of moxibustion on myocardial cells during exhaustive exercise]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2014 Dec;39(6):504-7.
43. Miallet-Perez J, Douin-Echinard V, Cussac D, Bril A, Parin1 A. Vieillesse. Une question de cœur ? *médecine/sciences* 2015;31:1006-13.
44. Stéphan JM. Moxibustion : étude synthétique et intérêt en obstétrique. *Acupuncture & Moxibustion*. 2018;17(1):47-58.
45. Ren Y, Yang X, Zhang Y, Wang Y, Li X. Effects and mechanisms of acupuncture and moxibustion on reproductive endocrine function in male rats with partial androgen deficiency. *Acupunct Med*. 2016 Apr;34(2):136-43.

46. Dong W, Guo W, Zheng X, Wang F, Chen Y, Zhang W, Shi H. Electroacupuncture improves cognitive deficits associated with AMPK activation in SAMP8 mice. *Metab Brain Dis.* 2015 Jun;30(3):777-84.
47. Dong WG, Wang F, Chen Y, Zheng XH, Xie YC, Guo WQ, Shi H. Electroacupuncture Reduces A β Production and BACE1 Expression in SAMP8 Mice. *Front Aging Neurosci.* 2015 Jul 29;7:148.
48. He XL, Zhao SH, You W, Cai YY, Wang YY, Ye YM, Jia BH. Neuroprotective Effects of Electroacupuncture Preventive Treatment in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8 Mice. *Chin J Integr Med.* 2018 Feb;24(2):133-139.
49. Jung YS, Lee SW, Park JH, Seo HB, Choi BT, Shin HK. Electroacupuncture preconditioning reduces ROS generation with NOX4 down-regulation and ameliorates blood-brain barrier disruption after ischemic stroke. *J Biomed Sci.* 2016 Mar 8;23:32.
50. Hou ZT, Sun ZR, Liu ST, Xiong SB, Liu YT, Han XX, Sun HF, Han YS, Yin HN, Xu JQ, Li DD. [Effects of Electroacupuncture Intervention on Oxygen Free Radicals and Expression of Apoptosis-related Proteins in Rats with Ischemic Learning and Memory Disorder]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2015 Dec;40(6):431-8.
51. Wang L, Tang C, Lai X. Effects of electroacupuncture on learning, memory and formation system of free radicals in brain tissues of vascular dementia model rats. *J Tradit Chin Med.* 2004 Jun;24(2):140-3.
52. Xiao L, Wang GA, Wang H. [Effects of electroacupuncture of “Shuanggu Yitong” prescription on the T lymphocyte subset proportions in aging rats]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2012 May;32(5):435-9.
53. Liu JM, Liang FX, Li J, Liu XQ, Tang HT, Wu S, Wang H, Chen ZB. [Influence of electroacupuncture of Guanyuan (GV 4) and Zusanli (ST 36) on the immune function of T cells in aging rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2009 Aug;34(4):242-7.
54. Li J, Liu JM, Liu XQ, Liang FX, Wang H. [Influence on electroacupuncture at “Qiangzhuang” acupoints for neuro-immune regulation of sub-acute aged rats]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2009 Nov;29(11):905-9.
55. Xu Y, Zhang ZX, Shen R, Wang XY, Li Y. [Effect of electroacupuncture on ethology and cytokines of hippocampus in rats with dysmnesia]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2007 Apr;32(2):88-92.
56. Paterno JC, Freire AO, Soares MF, Franco MF, Schor N, Teixeira VP. Electroacupuncture and moxibustion attenuate the progression of renal disease in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(6):367-73.
57. Hao Q, Wu S, Liu JM, Wang H. [Effects of electroacupuncture with branch-foundation acupoint combination on the pituitary-target gland axis in aging rats with yang deficiency]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2014 Oct;34(10):993-7.
58. Ren Y, Yang XG, Li XZ, Zhang Y, Wang Y, Fu Y. [Effect of electroacupuncture intervention on expression of testicular P 450 scc/17 β -HSD3 in rats with partial androgen deficiency]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2015;40(1):13-9.
59. Deadman P, Al-Khafaji M. *Manuel d'acupuncture.* Bruxelles: Satas; 2003.
60. Focks C. et collectif, traduit par Sylviane Burner. *Atlas d'acupuncture.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2009.
61. Maciocia G. *Les principes fondamentaux de la médecine chinoise.* 2e Ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier; 2008.
62. Soulié de Morant G. *L'acupuncture chinoise.* Maloine, Paris, 1972.
63. Tan KL, He JF, Qu YT, Xie MZ, Lei XM, Dai FY. [Observation on therapeutic effect of moxibustion and exercise for children with short stature of deficiency of the kidney essence]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2009 Aug;29(8):613-5.
64. Zhou Y, Zhu J, Li LB, He TF, Chen XY, Zheng YY, Chen YF. [Effects of Electroacupuncture on Joint Function in Rheumatoid Arthritis Patients of Liver-and Kidney-Yin Deficiency Type]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2016 Oct 25;41(5):440-6.
65. Michaud JC. *Le chant des douze étoiles célestes de Ma Dan Yang.* Méridiens.1986;75-76:65-94.
66. Stéphan JM. Comment traiter la boulimie par acupuncture. *Méridiens.* 2000;114:119-146.
67. Liu J, Liu J, Wang G, Liu G, Zhou H, Fan Y, Liang F, Wang H. Electroacupuncture at Guanyuan (CV 4), Zusanli (ST 36) and Baihui (DU 20) regulate the aging-related changes in gene expression profile of the hippocampus in sub-acutely aging rats. *PLoS One.* 2018 Jan 19;13(1):e0191623
68. Hong J, Yi SX, Huang Y, Lin YP, Du Y, Peng H, Peng Y. [Effect of plasma of healthy subjects undergoing moxibustion on ethanol-injured human gastric epithelial GES-1 cells in vitro and the involved mitochondrial apoptosis pathway]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2011 Jun;36(3):157-63, 192.
69. Wang J, Zeng YL, Wu FQ, Sun RR, Chen J, Jia XZ, Xi YH. [Effect of Moxibustion Stimulation of “Feishu” (BL 13) and “Xinshu” (BL 15) on Expression of Myocardial MyD 88 Protein and Caspase 3 mRNA in Chronic Heart Failure Rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2016 Oct 25;41(5):429-34.
70. Liu NN, Jia XZ, Wang J, Zhu GQ, Li D, Li QL, Ma Q. [Moxibustion improves cardiac function by up-regulating autophagy-related proteins of cardiomyocytes in rats with chronic heart failure]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2019 Jan 25;44(1):25-30.
71. Tan CF, Yan J, Wang C, Chang XR, Xie WJ, Yang JJ, Liu M, Lin HB, He XC. [Effects of Electroacupuncture and Moxibustion Pretreatment on Expressions of HSP 27, HSP 70, HSP 90 at Different Time-points in Rabbits with Myocardial Ischemia-reperfusion Injury]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2017 Feb 25;42(1):31-8.
72. Du L, Tan CF, Wang C, Zhang W, Tang YN, Chen ML, Liu WW, Li JL. [Electroacupuncture and moxibustion pretreatments reduce cardiomyocyte apoptosis and autophagy in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2019 Jan 25;44(1):31-6.
73. Yu J, Peng H, Lin Y, Yi S. Effect of moxibustion treatment on cell apoptosis and expressions of heat shock protein and second mitochondrial activator of caspase in acute gastric mucosal lesion of rats. *J Tradit Chin Med.* 2013 Apr;33(2):258-61.
74. Yi SX, Peng Y, Chang XR, Peng N, Yan J, Lin YP. Effect of pre-moxibustion on apoptosis and proliferation of

- gastric mucosa cells. *World J Gastroenterol.* 2007 Apr 21;13(15):2174-8.
75. Song Y, Zhao GZ, Zhao BX, Ji B, Wang DS, Zhang H, Mao YQ, Zhang P, Xu YS, Liu YL, Lu YW, Dai J, Li YH. [Effect of Electroacupuncture Intervention at Different Time-points on Levels of HSP 70, MDA, SOD and GSH-PX of Liver in Rats with Simulated Weightlessness]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2015 Oct;40(5):383-7.
 76. Giacobino A, Petitpierre M, Guang Dong H. Acupuncture et stress : une contribution épigénétique. *Acupuncture & Moxibustion.* 2015;14(4):272-275.
 77. Lin R, Chen J, Li X, Mao J, Wu Y, Zhuo P, Zhang Y, Liu W, Huang J, Tao J, Chen LD. Electroacupuncture at the Baihui acupoint alleviates cognitive impairment and exerts neuroprotective effects by modulating the expression and processing of brain-derived neurotrophic factor in APP/PS1 transgenic mice. *Mol Med Rep.* 2016. Feb;13(2):1611-7.
 78. Zhao Y, Luo D, Ning Z, Rong J, Lao L. Electro-Acupuncture Ameliorated MPTP-Induced Parkinsonism in Mice via TrkB Neurotrophic Signaling. *Front Neurosci.* 2019 May 14;13:496.
 79. Liu JY, Liu LM. [Influence of electroacupuncture intervention on free radical metabolism in athletes undergoing intensive endurance exercise]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2013 Feb;38(1):48-51.
 80. He F. Influences of electro-acupuncture at related jing-well points in rats with vascular dementia. *J Tradit Chin Med.* 2012 Jun;32(2):238-42.
 81. Li J, Wang LN, Xiao HL, Li X, Yang JJ. [Effect of electroacupuncture intervention on levels of SOD, GSH, GSH-Px, MDA, and apoptosis of dopaminergic neurons in substantia nigra in rats with Parkinson's disease]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2014 Jun;39(3):185-91.
 82. Liao HY, Hsieh CL, Huang CP, Lin YW. Electroacupuncture Attenuates CFA-induced Inflammatory Pain by suppressing Nav1.8 through S100B, TRPV1, Opioid, and Adenosine Pathways in Mice. *Sci Rep.* 2017 Feb 13;7:42531.
 83. Liao HY, Hsieh CL, Huang CP, Lin YW. Electroacupuncture Attenuates Induction of Inflammatory Pain by Regulating Opioid and Adenosine Pathways in Mice. *Sci Rep.* 2017 Nov 15;7(1):15679.
 84. Kim SK, Bae H. Acupuncture and immune modulation. *Auton Neurosci.* 2010 Oct 28;157(1-2):38-41.
 85. Qiu JQ, Liu SR, Lin QL, Li MJ, Zhuang JX, Wu GW. [Acupuncture combined with cinesiotherapy cupping for knee osteoarthritis with qi stagnation and blood stasis syndrome: a randomized controlled trial]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2019 May 12;39(5):462-6.
 86. Wang H, Liu J, Liu JM, Lü JF, Chen MY, Wang JZ. [Effect of electroacupuncture stimulation of "Guanyuan" (CV 4), bilateral "Housanli" (ST 36), etc. on anti-fatigue ability and liver mitochondrial respiratory function in ageing rats with Yang-deficiency]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2013 Aug;38(4):259-64.
 87. Zhao LH, Nong ZN, Zhong X, Pang Y, Liang JS, Li XD, Ye FW. [Effects of warm needle moxibustion on bone mass density and biochemical indexes of bone metabolism in patients of postmenopausal osteoporosis]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2008 Dec;28(12):897-900.
 88. Wang JF. [Effect of acupuncture combined with TDP on estrogen and bone metabolism in postmenopausal patients with deficiency of liver and kidney syndrome]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2009 Aug;29(8):623-5.
 89. Ma L, Li XZ, Yao TW, Wu JP, Xi XF, Fu Y, Liu J. [Warm needle moxibustion, mild moxibustion and electroacupuncture interventions have an anti-aging effect possibly by regulating hypothalamus-pituitary-testis axis in aged male rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2019 Mar 25;44(3):200-4.
 90. Yao TW, Liu J, Li XZ, Ma L, Wu JP, Xi XF, Fu Y. [Electroacupuncture Intervention Improves Physical Power of Aged Rats with Low Testosterone by Reducing Chronic Inflammatory Response of Leydig Cells]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2018 Mar 25;43(3):163-8.
 91. Ren Y, Yang X, Zhang Y, Wang Y, Li X. Effects and mechanisms of acupuncture and moxibustion on reproductive endocrine function in male rats with partial androgen deficiency. *Acupunct Med.* 2016;34(2):136-43.
 92. Suzuki M, Muro S, Ando Y, Omori T, Shiota T, Endo K, Sato S, Aihara K, Matsumoto M, Suzuki S, Itotani R, Ishitoko M, Hara Y, Takemura M, Ueda T, Kagioka H, Hirabayashi M, Fukui M, Mishima M. A randomized, placebo-controlled trial of acupuncture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the COPD-acupuncture trial (CAT). *Arch Intern Med.* 2012 Jun 11;172(11):878-86.
 93. Matsumoto-Miyazaki J, Miyazaki N, Nishiwaki A, Endo J, Ushikoshi H, Ohno Y, Minatoguchi S. Acupuncture Treatment for Dyspnea due to Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Case Report. *J Altern Complement Med.* 2015 Dec;21(12):804-9.
 94. Park S, Lee JH, Yang EJ. Effects of Acupuncture on Alzheimer's Disease in Animal-Based Research. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:6512520.
 95. Wang X, Wang Y, Yu S, Ren L. [Effect of Electroacupuncture on Levels of β -amyloid and Neprilysin Proteins in the Cerebral Cortex of Alzheimer's Disease Mice Based on "Mutual Assistance of Kidney and Brain" Theory]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2018 Jan 25;43(1):20-4.
 96. Oh YI, Yang EJ, Choi SM, Kang CW. The effect of electroacupuncture on insulin-like growth factor-I and oxidative stress in an animal model of renal failure-induced hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):634-43.
 97. Paterno JC, Bergamaschi CT, Campos RR, Higa EM, Soares MF, Schor N, Freire AO, Teixeira VP. Electroacupuncture and moxibustion decrease renal sympathetic nerve activity and retard progression of renal disease in rats. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(5):355-64.
 98. Chang PS, Knobf T, Oh B, Funk M. Physical and Psychological Health Outcomes of Qigong Exercise in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Chin Med.* 2019;47(2):301-322.
 99. Slawson DL, Fitzgerald N, Morgan KT. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of nutrition

- in health promotion and chronic disease prevention. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Jul;113(7):972-9.
100. Zhou J, Peng W, Xu M, Li W, Liu Z. The effectiveness and safety of acupuncture for patients with Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(22): e933.
 101. Stéphan JM. Hypertension artérielle et acupuncture : à propos d'une observation. *Acupuncture & Moxibustion*. 2010;9(3):197-212.
 102. Longhurst JC, Tjen-A-Looi SC. Evidence-based blood pressure reducing actions of electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Sheng Li Xue Bao*. 2017 Oct 25;69(5):587-597.
 103. Nakagawa S, Lagisz M, Hector KL, Spencer HG. Comparative and meta-analytic insights into life extension via dietary restriction. *Aging Cell*. 2012 Jun;11(3):401-9.
 104. Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev*. 2012 Apr;11(2):254-70.
 105. Simons MJ, Koch W, Verhulst S. Dietary restriction of rodents decreases aging rate without affecting initial mortality rate -- a meta-analysis. *Aging Cell*. 2013 Jun;12(3):410-4.
 106. Senior AM, Nakagawa S, Raubenheimer D, Simpson SJ, Noble DW. Dietary restriction increases variability in longevity. *Biol Lett*. 2017 Mar;13(3).
 107. English S, Uller T. Does early-life diet affect longevity? A meta-analysis across experimental studies. *Biol Lett*. 2016 Sep;12(9).
 108. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, Campbell PT, Freedman M, Weiderpass E, Adami HO, Linet MS, Lee IM, Matthews CE. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):959-67.
 109. Brown BM, Peiffer JJ, Martins RN. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease? *Mol Psychiatry*. 2013 Aug;18(8):864-74.
 110. Sun Y, Yolitz J, Alberico T, Sun X, Zou S. Lifespan extension by cranberry supplementation partially requires SOD2 and is life stage independent. *Exp Gerontol*. 2014 Feb;50:57-63.
 111. Wang L, Li YM, Lei L, Liu Y, Wang X, Ma KY, Chen ZY. Cranberry anthocyanin extract prolongs lifespan of fruit flies. *Exp Gerontol*. 2015 Sep;69:189-95.
 112. Peng C, Zuo Y, Kwan KM, Liang Y, Ma KY, Chan HY, Huang Y, Yu H, Chen ZY. Blueberry extract prolongs lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol*. 2012 Feb;47(2):170-8.
 113. Zou YX, Ruan MH, Luan J, Feng X, Chen S, Chu ZY. Anti-Aging Effect of Riboflavin Via Endogenous Antioxidant in Fruit fly *Drosophila Melanogaster*. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(3):314-319.
 114. Zhang Y, Liu Y, Walsh M, Bokov A, Ikeno Y, Jang YC, Perez VI, Van Remmen H, Richardson A. Liver specific expression of Cu/ZnSOD extends the lifespan of Sod1 null mice. *Mech Ageing Dev*. 2016 Mar;154:1-8.
 115. Rawal S, Singh P, Gupta A, Mohanty S. Dietary intake of *Curcuma longa* and *Emblica officinalis* increases life span in *Drosophila melanogaster*. *Biomed Res Int*. 2014;2014:910290.
 116. Pan MH, Wu JC, Ho CT, Badmaev V. Effects of water extract of *Curcuma longa* (L.) roots on immunity and telomerase function. *J Complement Integr Med*. 2017 May 12;14(3).
 117. De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I, Petrovic M; Sarcopenia Guidelines Development group of the Belgian Society of Gerontology and Geriatrics (BSGG). Pharmacological Interventions to Improve Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older People: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Drugs Aging*. 2018 Aug;35(8):719-734.
 118. Krøll J. Dehydroepiandrosterone, molecular chaperones and the epigenetics of primate longevity. *Rejuvenation Res*. 2015 Feb 23.
 119. Lois K, Kassi E, Prokopiou M, Chrousos GP. Adrenal Androgens and Aging. 2014 Jun 18. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279006/>.
 120. Baker WL, Karan S, Kenny AM. Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jun;59(6):997-1002.