Congrès AIME

Table ronde sur la médecine anti-âge et préventive

**COMPTE RENDU RÉDIGÉ
PAR É. ZANCHETTA BALINT**

Service de Chirurgie plastique et maxillo-faciale,
CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

La mitochondrie et le vieillissement, comment agir en pratique ?

D'après la communication du Pr Jean-Paul Méningaud

Les causes du vieillissement peuvent se résumer à trois axes majeurs (fig. 1) :

- le déclin hormonal ;
- la glycation des protéines causant un enraidissement des tissus ;
- le stress oxydant.

Fig. 1 : Théories du vieillissement.

Fig. 2 : Relation symbiotique entre une cellule primitive et une mitochondrie.

Le lien entre ces différentes causes est retrouvé au sein de la mitochondrie, qui est une protéobactérie incorporée par une cellule primitive. Dans cette relation symbiotique (fig. 2), la mitochondrie apporte de l'énergie en échange des ressources nécessaires à son développement.

La vie, telle qu'on la connaît, serait impossible sans les mitochondries qui permettent une glycolyse aérobie grâce à la phosphorylation oxydative augmentant le rendement de molécule d'ATP (adénosine triphosphate) par molécule de glucose par rapport à la glycolyse

Fig. 3 : Glycolyse aérobie.

anaérobie (**fig. 3**) mais dont l'inconvénient est la synthèse d'espèces réactives de l'oxygène.

Ces radicaux libres peuvent endommager l'ADN mitochondrial qui compte une vingtaine de gènes, tous essentiels à son fonctionnement, régulant son activité ou jouant un rôle dans l'apoptose. L'ADN mitochondrial est mal protégé par rapport à l'ADN du noyau, les mutations peuvent être très importantes et gêner les processus d'apoptose.

Un meilleur fonctionnement du système mitochondrial est donc essentiel. Trois approches peuvent être décrites :

– **augmenter le nombre de mitochondries**, ce qui entraînera une diminution de la charge de travail pour la même énergie délivrée. Les techniques disponibles sont : la restriction calorique, l'exercice physique fractionné (HIIT) ou le jeûne fractionné qui permet d'augmenter sa ration calorique avec les mêmes avantages. On peut jeûner une fois par semaine ou 16 h de suite ;

– **améliorer le fonctionnement des mitochondries**. Certains éléments sont essentiels à son fonctionnement : le fer pour les réactions d'oxydation, le magnésium et les vitamines du groupe B : B2, B3, B5, B12. La carence d'un seul élément peut perturber l'ensemble du fonctionnement mitochondrial. À titre d'exemple, la création du coenzyme Q10 nécessite huit réactions enzymatiques et sa production est souvent déficiente à partir de 50 ans du fait de certains polymorphismes génétiques, de l'administration de médicaments hypocholestérolémiants ou d'un régime vegan ;

– **les antiradicaux libres**. Pour ralentir le vieillissement, le contrôle des radicaux libres est extrêmement important. Dans le règne animal, la longévité est généralement liée à la taille des espèces mais les oiseaux dérogent à la règle grâce notamment à leur capacité à découpler la chaîne d'électrons de la production d'ATP. Certaines molécules le permettent : l'aspirine et la metformine (qui pourrait expliquer l'effet gyroprotecteur de la

metformine). L'acide alpha-lipoïque est un antioxydant contrôlant les réactifs de l'oxygène, il est aussi actif en milieu lipidique qu'en milieu aqueux et peut agir au niveau des membranes mitochondriales.

Certaines molécules ont également un effet direct sur les mitochondries : le PQQ (retrouvé dans le chocolat) en grande concentration induit la division mitochondriale. Le resvératrol et le ptérostilbène miment la restriction calorique. L'acétyl-L-carnitine améliore aussi le fonctionnement mitochondrial.

■ Les virus nous font-ils vieillir ?

D'après la communication du Dr Claude DALLE

Les trois principales causes de cancer sont le tabac, l'obésité et les pathogènes. Plusieurs facteurs influencent la dispersion des virus et laissent entrevoir la possibilité de nouvelles épidémies : surpopulation, urbanisme, utilisation large des antibiotiques, changement climatique, augmentation des échanges internationaux. Durant le vieillissement, tous les grands systèmes vont changer : les métabolismes, les fonctions rénale,

immunitaire, etc. Le système immunitaire n'y déroge pas, on observe une baisse de l'immunité ou immunosénescence qui se caractérise par une augmentation des cellules T mémoires et une altération de la communication entre les lymphocytes B et T (**fig. 4**).

>>> Immunité et évolution du génome

Notre génome n'a pas changé et notre civilisation a évolué beaucoup plus vite que lui. Depuis 100 ans, l'humanité est dans une perspective hygiéniste mais l'être humain continue de produire un fond immunitaire stable, malgré la baisse de la pression infectieuse. Certains gènes qui étaient autrefois un avantage deviennent délétères (**fig. 5**). Par exemple, dans l'humanité préindustrielle, l'*Apo E4* était un gène conférant un avantage immunitaire contre les pathogènes alors qu'aujourd'hui, dans notre société moderne, l'*Apo E4* est devenu un facteur de développement de la maladie d'Alzheimer.

>>> Balance immunité innée/adaptative

Dans l'immunité adaptative, les TH1 (les lymphocytes T de type Th1) sont respon-

Fig. 4 : Axe neuro-endocrinien immunitaire : le système immunitaire est en communication continue avec le système nerveux et endocrinien.

Congrès AIME

Fig. 5 : Évolution du génome et apparition de pathologies auto-immunes.

sables de l'immunité cellulaire et les TH2 (les lymphocytes T de type Th2) de l'immunité humorale (cancer, allergies, maladies auto-immunes). Notre mode de vie stimule trop nos TH et provoque les maladies auto-immunes, les allergies et l'inflammation. C'est ce qu'on constate volontiers en péri-ménopause et post-ménopause chez les femmes non traitées.

Il existe des différences d'immunosénescence entre les sexes. La sénescence immunitaire est beaucoup plus rapide chez les hommes à cause de la testostérone. La dysrégulation des cellules T chez la femme peut être responsable de maladies auto-immunes (4 à 5 fois plus que chez l'homme), mais les hommes ont un vieillissement thymique beaucoup plus important : le thymus cesse de fonctionner vers la cinquantaine et l'intestin va prendre le relais. Ce basculement du thymus vers l'intestin est dramatique et les virus vont impacter l'intestin.

Certaines molécules vont stimuler les TH1 ou TH2. Notre mode de vie actuel est responsable d'une hypostimulation des TH2 par les polluants (car estrogéniques), la caféine, la théine, etc. Les TH1, eux, sont stimulés par l'astragale, le maitaké, la mélisse, la chlorelle. Le rythme circadien joue également un rôle majeur dans l'immunité, par la mélato-

nine et le sommeil. Pendant la première partie du sommeil, la mélatonine va stimuler les cellules immunitaires qui vont rester dans les ganglions et seront larguées au matin lors du pic de cortisol : il faut donc stimuler la production de cortisol le matin en faisant de l'exercice physique, par exemple.

Pendant le processus de vieillissement, il y a une dysrégulation de la mélatonine, du cortisol et des estrogènes. L'obésité et le stress contribuent aussi à ce dérèglement. Les estrogènes ont une activité 100 à 1 000 fois plus importante que les androgènes et ont un rôle antiviral, antitumoral (Anti PDN1), anti-glycation et vasodilatateur (NO).

>>> Virus et vieillissement

La famille des virus herpès (EBV, CMV, HPV, HSV1 et 2) regroupe des virus à ADN qui sont responsables de cancers, de maladies neurodégénératives et auto-immunes. Concernant l'EBV, 100 % des scléroses en plaque sont porteuses de l'EBV, le CMV provoque, lui, un échappement du système immunitaire. Associé à l'ApoE, HS1 est également à l'origine de maladies neurodégénératives. Une réplication est corrélée à l'activité de la maladie engendrée. Il est important de traiter les herpès récurrents

en postménopause. Un des moyens de lutter contre ces herpès est d'avoir un nerf vague de bonne qualité que l'on peut stimuler par la méditation, le yoga, la relaxation et la respiration. Le nerf vague est le seul lien neurologique entre le cerveau et l'intestin.

>>> COVID et vieillissement

Il existe un dimorphisme sexuel du microbiote qui s'altère beaucoup plus rapidement chez les hommes : 60 % de leurs cellules immunitaires sont dans l'intestin. La COVID-19 pénètre par le récepteur ACE 2, présent dans de nombreux tissus, notamment la muqueuse intestinale. L'épaisseur de la muqueuse de l'intestin est un indicateur indirect de protection contre la COVID : plus le glycocalyx est épais, plus la protection sera efficace.

La COVID accélère également l'apparition des maladies Alzheimer et de Parkinson et accroît la quantité de la plaque B amyloïde (qui a un rôle dans la défense contre les pathogènes viraux). Les patients porteurs d'une réplication virale d'herpès développent plus de plaques en réponse. L'involution du thymus est plus rapide chez les hommes mais la dysrégulation des cellules T est beaucoup plus rapide chez les femmes. Elles auront donc plus de maladies immunitaires mais lutteront mieux contre les virus.

Méthode Maam : quels bilans anti-âge pour accompagner les procédures esthétiques ?

D'après la communication du Dr Axelle Mayet

La méthode Maam répond à une demande des patients d'une prise en charge globale du vieillissement. Elle explore le métabolisme interne et se focalise sur plusieurs axes : le microbiote, le métabolisme, la génétique, l'alimentation, la micronutrition et le mode de vie. La consultation débute par un ques-

Congrès AIME

tion des aliments (fig. 7). Par exemple, *Candida albicans* peut entraîner des compulsions alimentaires. Ce bilan permet de proposer des interventions nutritionnelles de manière individualisée.

>>> La peau et la génétique

Sans le cas d'un patient consultant pour des rides et une peau sèche, une étude biologique des lipides membranaires sera prescrite pour mesurer le stress oxydant ou carbonyle. Pour les patientes qui consultent pour soigner des troubles trophiques et qui souhaitent un traitement hormonal substitutif, les voies de métabolisation de l'estrogène doivent être analysées, surtout en cas d'antécédent de cancer du sein et de contre-indication à un THS. Il existe trois modes de détoxification des estrogènes : une bénéfique et deux autres plus nocifs (notamment ACOH). Tout cela est modulable par l'alimentation.

Les neuromédiateurs : dosage et supplémentation

D'après la communication du Dr Laurent FOGEL

Les neuromédiateurs sont des composés chimiques qui assurent la communication interneuronale et vont influencer les émotions, les humeurs et les pensées. Ils sont composés d'amines et vont cibler d'autres neurones ou cellules musculaires (comme le GABA). Ces neuromédiateurs sont libérés à partir de petites vésicules présynaptiques pour aller se fixer sur la membrane du neurone postsynaptique. Selon le type de neurotransmetteur, une action inhibitrice ou activatrice est générée.

>>> Les neurotransmetteurs excitateurs :

● Dopamine

– Rôle : starter de la journée, il donne la motivation et la capacité d'entreprendre, maintient en alerte.
– Précurseur : c'est la tyrosine, apporté par les protéines du matin ou la phény-

lalanine (la réaction est catalysée par une réaction qui est Fe dépendante).

– Dégradation : par le système COMT (Catechol-O-méthyltransferase) en acide homovanillique (HVA) et monoamine oxydase A et B (MAO) en acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC).

– Carence : fatigue au lever, manque d'élan vital, baisse de motivation, de l'humeur.

– Excès : donne une hyperactivité mentale. Souvent due à des erreurs de collection des urines ou des causes iatrogènes ou prise de drogues. Chez les enfants, cela peut être dû à des neuroblastomes, l'autisme, intoxication aux métaux lourds.

● Noradrénaline

– Rôle : module l'éveil, l'attention, le désir sexuel.

– Précurseur : provient de la transformation de la dopamine mais aussi de la tyrosine.

– Dégradation : par COMT et MAO A en 3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol (MHPG).

– Carence : effet sur la mémoire et l'acquisition de nouvelles connaissances, démotivation, baisse de libido.

– Excès : le plus souvent il correspond à une réaction adaptative au stress. Se manifeste par une hyperactivité sensorielle et psychique, une recherche accrue de récompense. La caféine augmente la concentration de noradrénaline dans le cerveau et améliore la capacité d'accomplir des tâches répétitives. Un taux élevé de noradrénaline peut être dû à la présence d'un phéochromocytome.

● Adrénaline

– Rôle : hormone mobilisée pour affronter un danger. Augmentation de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle (TA), dilatation des bronches, de la glycémie en réaction à des émotions intenses (peur, colère, stress). L'adrénaline est intimement liée au cortisol car en cas de stress prolongé, le taux de cortisol va augmenter jusqu'à ce que les précurseurs soient épuisés, puis chute ce qui peut engendrer un burn-out.

– Précurseur : tyrosine et phénylalanine.
– Dégradation : par COMT et MAO en acide vanillylmandélique (VMA).

– Excès : souvent lié au stress, provoque insomnies et/ou hyperactivité psychique.

● Glutamate

– Rôle : apprentissage et mémorisation. L'un des neurotransmetteurs les plus présents dans le cerveau.

– Précurseur : glutamine et alpha-céto-glutarate (provient du cycle de Krebs).

– Carence : peut causer des difficultés d'apprentissage et de mémorisation.

– Excès : peut être très délétère. Lors d'un AVC, la libération importante de glutamate (toxique pour les neurones) peut causer des lésions secondaires. Peut être à l'origine de dépression et de syndromes autistiques ou d'hyperactivité.

>>> Les neurotransmetteurs inhibiteurs

● Sérotonine

– Rôle : régule le cycle d'éveil et de sommeil, la thermorégulation, le comportement sexuel, les compulsions alimentaires. Il existe beaucoup de récepteurs à la sérotonine dans tout l'organisme. Elle est sécrétée à 80 % par l'intestin.

– Précurseur : tryptophane.

– Dégradation : par MAO, l'un des neurotransmetteurs les plus présents dans le cerveau.

– Carence : troubles du sommeil, compulsion glucidique, irritabilité et anxiété.

– Excès : maladie cœliaque ou tumeur carcinoïde.

● GABA (acide gamma-aminobutyrique)

– Rôle : freine l'activité électrique des neurones, baisse l'état de vigilance et l'anxiété. Calme, relaxe, décontracte les muscles. Il joue un rôle clé dans le contrôle de l'anxiété.

– Précurseur : l'acide glutamique par le glutamate décarboxylase. Cofacteur : vitamine B6.

– Carence : on peut être carencé durant la ménopause et syndrome prémenstruel car la progestérone stimule la production de GABA dans le cerveau. Une carence de vitamine B6 peut aussi affecter la production de GABA.
– Beaucoup de thérapeutiques hypnotiques ou anxiolytiques vont faire augmenter le taux de GABA.

● Mélatonine

– Rôle : c'est l'hormone du sommeil, elle agit comme un antioxydant cérébral et permet de nettoyer le cerveau pendant la nuit.
– Carence : difficulté d'endormissement, diminution du nombre de rêves, sommeil superficiel, favorise les maladies neurodégénératives comme Alzheimer et Parkinson.

>>> Dosages et supplémentation

● Dopamine

– Apport en L-tyrosine et en phénylalanine : petit déjeuner riche en protéines d'origine animale (œuf, viande maigre, jambon, blanc de volaille, produits laitiers), et/ou végétale (céréales complètes, pain complet ou légumineuses). Éviter les sucres rapides et les aliments à index glycémique élevé.

– Alternative : complément en L-tyrosine de 500 mg à 2 g par prise.

– Vérifier les statuts des cofacteurs Fe et Zinc et B3 avant de supplémenter.

– Un apport de EPA et DHA permet d'augmenter l'activité dopaminergique.

● Noradrénaline

– Apport en L-tyrosine et en phénylalanine : idem dopamine.

– Complément en L-tyrosine de 500 mg à 2 g par prise.

– Corriger les déficiences en cofacteurs de la synthèse de noradrénaline : fer et cuivre.

● Glutamate

– Apport en glutamine : œufs et viandes blanches, légumineuses (lentilles ou

pois chiches), légumes feuilles (épinards ou persil).

– Corriger les déficiences : en vitamines B1, B2, B3 et B5, en vitamines A et E, en fer, cuivre, zinc, sélénium, magnésium, manganèse, acide lipoïque, glutathion réduit, coenzyme Q10.

● Sérotonine

– Manger protéiné le matin et le midi.

– Optimiser le statut en oméga-3.

– Corriger les cofacteurs permettant la transformation du tryptophane *via* le 5HTP en sérotonine puis en mélatonine : vitamine D, magnésium, fer, zinc, vitamine B9 et B12, vitamine B3 qui épargne le tryptophane.

NB : au niveau de la barrière hémato-encéphalique, il existe une compétition entre la tyrosine et le tryptophane. En mangeant protéiné, la tyrosine va passer et les amines excitatrices vont prédominer. En mangeant sucré, le pic d'insuline va empêcher le cerveau de produire de la dopamine. Le soir mieux vaut éviter les protéines pour permettre au tryptophane de passer. La sérotonine produite va se transformer en mélatonine.

Risque cardiovasculaire : apport de la mammographie

D'après la communication Dr Thu Ha DAO

Le risque cardiovasculaire (CV) est la principale cause de mortalité chez la femme, bien avant le cancer du sein (quatre fois plus). Le pronostic est plus sombre que pour les hommes du fait de la prise en charge tardive, des symptômes peu spécifiques, de la rééducation moins suivie.

Le risque CV est bien corrélé au score de calcification coronaire (score calcique). Un score calcique > 400 témoigne d'un risque CV élevé avec un taux d'événement > 20 % à 10 ans chez des sujets asymptomatiques en prévention primaire (**tableau I**).

10 à 12 % des mammographies en France révèlent des calcifications mammaires vasculaires (**fig. 8**), 30 % aux États-Unis.

À l'hôpital Mondor de Créteil, pour l'étude *Mammoheart*, nous avons récupéré des scanners thoraciques sans injection et regardé les calcifications coronaires afin d'élaborer un nouveau score ayant une bonne corrélation avec le score calcique. En pratique, on regarde l'étendue des calcifications sur chacune des coronaires, puis on fait la somme et

Fig. 8 : Calcifications vasculaires mammaires.

CAC Score	Taux d'événement à 10 ans (%)	Équivalent Framingham
0	1,1-1,7	Très bas
1-100	2,3-5,9	Bas
101-400	12,8-16,4	Intermédiaire
> 400	22,5-28,6	Élevé
> 1000	37,0	Très élevé

Tableau I : Résumé du risque absolu d'événements CV dérivés de 12 586 patients issus de cinq études prospectives.

Congrès AIME

Tableau II : Score de sévérité des calcifications coronaires.

on classe en trois catégories de sévérité (**tableau II**). Pour le sein, même principe : on compte le nombre de calcifications, leur étendue et leur densité, la somme sera classée en trois catégories (**tableau III**).

Dans notre étude, nous avons inclus 500 patientes ayant eu une mammographie et passé un scanner sans injection dans la même semaine. Les résultats montrent une grande prévalence de ces calcifications BAC (22 %), corrélée à différents facteurs de risque : âge, HTA, IR et diabète. La prévalence des calcifications CAC est, quant à elle, de 45 % avec une corrélation aux mêmes facteurs de risque.

La prévalence des calcifications mammaires semble peu importante mais elle doit être rapportée au nombre de femmes dépistées avec environ 40 000 mammographies réalisées par an dans le Val-de-Marne. Des études prospectives sont en cours sur la détection automatique des calcifications ainsi que l'intégration dans du score dans un CAD de mammographie.

Les principaux messages à retenir de notre étude sont :

- Les maladies CV restent la cause principale de mortalité chez la femme (quatre fois plus que le cancer du sein).

- Le risque CV est corrélé au score de calcifications coronaires (score calcique).

- Les calcifications vasculaires sur une mammographie sont corrélées à une présence de calcifications coronaires six fois plus élevée, donc à un risque CV, en particulier chez les femmes de moins de 60 ans.

- BAC ≥ 8 → CAC ≥ 6 → Score d'Agatston ≥ 400

- Potentiel : le rôle de la mammographie dans le dépistage des maladies CV.

Dérisez-vous ! La face et l'esprit. Notre intelligence pour survivre au stress oxydatif

D'après la communication du Dr Jean-Francois Bezot

À la demande de la FDA (Food and drug administration), les Américains ont inventé le concept de médecine P4 qui inaugure un nouveau paradigme en santé : la médecine de la longévité. Il s'agit d'une médecine préventive, prédictive, personnalisée et participative.

La médecine P4, telle qu'elle est conçue en France, va donner au patient la possibilité de prendre des décisions

Tableau III : Score BAC de calcifications vasculaires mammaires.

pertinentes et d'être responsable de son bien-être et de son chemin de vie. Chaque être humain est unique et dispose à sa naissance d'un capital santé bien-être dont il a la capacité de gestion et de régulation. Le patient est personnellement impliqué dans ses choix, loin de la médecine de consommation. Demain, les relations patient/médecin vont changer de nature, avec d'un côté un usager qui sera plus actif et de l'autre un praticien qui pourra s'appuyer sur un nouveau type de données personnalisées.

L'intelligence artificielle (IA) sera d'une aide précieuse. Elle permettra la recherche rapide de tableau clinique similaire. Dans cette démarche, le suivi longitudinal et régulier devient un élément essentiel de cette prévention.

L'approche globale de la santé est profondément écologique, elle est en harmonie avec la tradition hippocratique qui veut que la santé soit en équilibre entre les influences environnementales, les modes de vie et la nature humaine. Le rôle principal du docteur (du latin *docere*: "enseigner") sera d'informer le patient sur la nature d'un mal-être et de lui enseigner les moyens de modifier son mode de vie.

>>> **Qu'est-ce qu'un radical libre?**

Pour fonctionner l'organisme nécessite un moteur: c'est la phosphorylation oxydative par réduction de l'oxygène. Mais, comme dans toute combustion, il y a des déchets : les radicaux libres qui attaquent les membranes et l'ADN, provoquant des processus de cancérisation (**fig. 9**).

Les radicaux libres sont des espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote qui, par leur action destructrice, obligent les cellules à se renouveler plus rapidement et accélèrent l'épuisement du stock cellulaire par leur effet nocif sur l'ADN. Les rides résultent de la perte d'élasticité de la peau à cause d'un épuisement des réserves de collagène, d'élastine et un excès de radicaux libres.

Fig. 9 : Actions des radicaux libres.

Fig. 10 : Indice télomérique.

Congrès AIME

>>> Comment s'en protéger ?

La formation des radicaux libres n'est pas un phénomène pathologique mais naturel pour lequel il existe des mécanismes de lutte et de régulation et deux types de protection :

– l'intramembranaire : des enzymes permettent d'accélérer les réactions d'oxydation et régulent les déchets (la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase qui, pour fonctionner, nécessitent des oligoéléments : zinc cuivre, sélénium) ;
– la membranaire : les vitamines A et E qui protègent les lipides des membranes cellulaires.

>>> Comment diagnostiquer et suivre le stress oxydatif ?

Le stress oxydatif ne se manifeste par aucun symptôme caractéristique, il ne peut être diagnostiqué que par des analyses de laboratoire. Il faut y associer le bilan des acides gras car un stress oxy-

datif peut être amplifié par un apport inapproprié en oméga-3.

Il est impensable de supplémenter sans contrôle préalable. Les antioxydants présents naturellement dans l'alimentation sont à des doses trop faibles pour être nocifs. La supplémentation en revanche peut entraîner un risque de surdosage nuisant à la santé physique et mentale. Il est donc conseillé de supplémenter dans le but de combler un déficit, non supposé mais objectivé.

>>> L'indice télomérique

Les principaux facteurs pouvant influencer la taille des télomères sont l'inflammation, les infections, la cicatrisation et le stress oxydatif. Un patient peut gagner jusqu'à 10 à 15 % d'indice télomérique en respectant la physiologie. La mesure révèle notre âge biologique : plus l'indice télomérique est bas, plus le patient est âgé (**fig. 10**).

Un bilan annuel est recommandé, il doit être réalisé de manière longitudinale car le but est d'évaluer si le patient est dans un processus de rajeunissement ou de vieillissement et s'il suit bien la médecine P4.

>>> Les neuromédiateurs

Afin d'assurer un vieillissement optimal, il est important de s'intéresser à l'équilibre hormonal et émotionnel et du couple DHEA/cortisol. La diminution du DHEA (DeHydroEpiAndrostérone) et l'augmentation du cortisol s'accroissent avec la dépression et le vieillissement cognitif.

Cette approche de la médecine P4 permet une approche personnalisée du profil biologique, destinée à optimiser la forme physique et gérer le stress.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.