



**Ecole doctorale Sciences de la Vie et de la Santé**

**Institut de physiologie – EA 3072 – Faculté de Médecine**

## **THESE**

**Présentée pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Strasbourg**

*Discipline* : Sciences Médicales

*Domaine* : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

**Evaluation des effets généraux d'un programme de  
reconditionnement physique en aérobic chez le senior et recherche  
d'une action spécifique sur le vieillissement artériel**

**Par Thomas Vogel**

Soutenue publiquement le 23 septembre 2010

### **Membres du jury**

**Pr. Daniel Legallais**, Rapporteur externe, Université de Montpellier

**Pr. Jacques Regnard**, Rapporteur externe, Université de Besançon

**Pr. Bernard Goichot**, Examineur interne, Université de Strasbourg

**Pr. Jean Lonsdorfer**, Directeur de Thèse, Université de Strasbourg

**Pr. Athanase Benetos**, Co-Directeur de Thèse, Université Henri Poincaré Nancy I

**Pr. Bernard Geny**, Responsable du laboratoire EA3072, Université de Strasbourg

## Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jean Lonsdorfer, pour son encadrement, son soutien, ses précieux conseils et ses encouragements qui m'ont permis de mener efficacement ce travail de thèse. Il m'a fait découvrir l'univers passionnant de l'exercice et de l'activité physique. Je n'oublierais jamais nos nombreux échanges qui m'ont permis, dans les moments difficiles, d'entrevoir l'avenir avec plus de maturité et de sérénité ...

A Monsieur le Professeur Athanase Benetos, co-directeur de thèse, pour son suivi très actif dans ce travail, ses précieuses recommandations. Il a su me faire communiquer sa passion pour le vieillissement artériel, mais également sa rigueur et ses exigences dans le domaine de la gériatrie. Son dynamisme, ses connaissances et ses compétences sont pour moi un exemple.

Je remercie également Monsieur le Professeur Bernard Geny, pour l'intérêt porté à ce travail, ses remarques avisées et son soutien.

A Monsieur le Professeur Jacques Regnard, je présente toute ma reconnaissance d'avoir accepté d'être rapporteur de ce jury.

Je remercie également Monsieur le Professeur Daniel Legallais qui a accepté de siéger dans ce jury.

A Monsieur le Professeur Bernard Goichot, je présente tous mes remerciements d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie également Monsieur le Professeur Marc Berthel pour ses encouragements sincères, sa gentillesse et sa confiance.

A Monsieur le Professeur Georges Kaltenbach, je présente tous mes remerciements pour ses judicieux conseils et son soutien sans faille.

Je remercie également Monsieur le Professeur Pierre Meyer, pour ses conseils et sa pédagogie, dans l'approche statistique de ce travail.

A Monsieur le Professeur Francis Kuntzmann....sans qui je ne serais pas gériatre aujourd'hui...Je suis honoré d'avoir été son dernier Chef de Clinique.

A toute l'équipe du CAMES, un grand merci. A Dimitra sans qui je n'aurais pas pu réaliser ce travail.

A Pierre Henri Bréchat et à Pierre-Marie Leprêtre, pour leur collaboration et leur soutien.

Au groupe ARPEGE-REUNICA, à l'association AGIRA, sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé.

A tous les seniors du CAMES, merci d'avoir accepté de pédaler...

A René, merci d'être là avec nous...Merci pour tout.....ton soutien, ta confiance, tes conseils inestimables. Reste encore avec nous....

A Anne....

A Doris...partie bien trop tôt.

A Caroline, merci pour cette relecture attentive..... avec tout mon amour....

***« If a man will begin with certainties, he shall end in doubts; but if he will be content to begin with doubts, he shall end in certainties ».***

**Sir Francis Bacon, The Advancement of Learning, 1605.**



## Résumé

Nos populations occidentales connaissent, depuis le siècle dernier, un phénomène épidémiologique sans précédent : le vieillissement de la société. Parallèlement à l'allongement de l'espérance de vie totale, l'espérance de vie sans incapacité a augmenté, au moins autant, pendant la même période. Toutes ces années gagnées où le senior conserve son indépendance sont donc des « *bonnes années* », qu'il convient d'optimiser au maximum. Ces notions font référence aux concepts novateurs de « *vieillesse réussie* » et de la prévention du vieillissement pathologique. Parmi les nombreuses actions proposées pour prévenir le vieillissement pathologique, la lutte contre la sédentarité et la promotion de l'activité physique sont des mesures essentielles. C'est dans ce contexte que s'inscrit mon travail de thèse, qui comprend trois parties distinctes et complémentaires :

- 1) Première partie : évaluation des bénéfices de la pratique des activités physiques et sportives chez le senior : revue de la littérature.
- 2) Deuxième partie : évaluation des effets d'un Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle (PEP'C) sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux et sur les paramètres d'endurance : étude originale réalisée chez 150 seniors.
- 3) Troisième partie : une première section est consacrée au vieillissement vasculaire, tout particulièrement à l'augmentation de la rigidité artérielle avec l'avancée en âge. Une deuxième section comporte l'évaluation des effets d'un Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle (PEP'C) sur la rigidité artérielle estimée par la vitesse de l'onde de pouls mesurée par tonométrie d'aplanation : étude originale effectuée chez 71 seniors.

## Abstract

Most Western societies know a significant ageing of their population, which will be further accentuated in the coming decades.

This increase of the life expectancy at birth is associated with a similar increase of the disability free life expectancy (or healthy life expectancy). One of the main objective of health and social policy on ageing is to improve or maintain the quality of life of older people, ensuring that they survive free of disability for as long as possible. Taking these concepts into-account, the promotion of regular physical activity remains one of the main non-pharmaceutical measures that should be promote to the older subjects, especially regarding a preventive approach for "*successful ageing*".

My thesis work is based on this concept of physical activity among older subjects and includes three successive and complementary chapters:

- 1) First chapter is a literature review to assess the health benefits of physical activity among older subjects.
- 2) Second chapter is an original work that evaluates the effects of a short-term personalized Intermittent Work Exercise Program (IWEP) on maximal cardio-respiratory function and endurance parameters among 150 healthy older seniors.
- 3) Third chapter includes two different sections. The first section is a general review of the arterial aging process including a focus on the age related arterial stiffening. The second section is an original work with an analyze of the effect of a short-term

personalized Intermittent Work Exercise Program (IWEP) on the pulse wave velocity and the arterial pressure among 71 healthy older subjects.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>1</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES PHOTOGRAPHIES .....</b>	<b>16</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>17</b>
<b>I. INTRODUCTION : LE VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION ET LA PROMOTION DU VIEILLISSEMENT REUSSI : LE ROLE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>II. PREMIERE PARTIE : BENEFICE DE LA PRATIQUE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ LE SENIOR.....</b>	<b>25</b>
A. REMARQUES METHODOLOGIQUES .....	25
B. BENEFICE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR LA MORTALITE .....	27
C. ACTIVITE PHYSIQUE ET PREVENTION DE LA PATHOLOGIE CORONARIENNE .....	33
D. ACTIVITE PHYSIQUE ET PROFIL LIPIDIQUE .....	35
E. ACTIVITE PHYSIQUE ET DIABETE .....	37
F. ACTIVITE PHYSIQUE ET PATHOLOGIE CEREBRO-VASCULAIRE .....	41
G. ACTIVITE PHYSIQUE ET PRESSION ARTERIELLE .....	41
H. ACTIVITE PHYSIQUE ET PERFORMANCES CARDIO-RESPIRATOIRES .....	44
I. ACTIVITE PHYSIQUE ET PREVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE DES CANCERS .....	46
J. ACTIVITE PHYSIQUE, DENSITE MINERALE OSSEUSE ET RISQUE DE FRACTURES.....	51
1. <i>Activité physique et densité minérale osseuse (DMO)</i> .....	51
2. <i>Activité physique et risque de fracture</i> .....	53
K. ACTIVITE PHYSIQUE ET RISQUE DE CHUTE .....	54
L. ACTIVITE PHYSIQUE ET COGNITION.....	56
M. ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ LES SUJETS TRES AGES ET FRAGILES .....	59
N. EFFET DELETERE DE LA PRATIQUE D'ACTIVITE PHYSIQUE ET SPORTIVE D'INTENSITE VIGOUREUSE CHEZ LE SENIOR. ....	60
O. RECOMMANDATIONS.....	61
P. CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE.....	63
Q. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN RAPPORT AVEC LA PREMIERE PARTIE .....	65
1. <i>Publications</i> .....	65
a) Articles dans des revues internationales.....	65
b) Articles dans des revues scientifiques françaises indexées par Medline .....	66
c) Articles pédagogiques .....	67
d) Ouvrages pédagogiques .....	68
e) Direction de thèse .....	68
2. <i>Communications</i> .....	68

### III. DEUXIEME PARTIE : MISE EN PLACE DE LA CONSULTATION DE L'APTITUDE PHYSIQUE DU SENIOR ET EVALUATION DE L'EFFET DU PROGRAMME D'ENTRAINEMENT PERSONNALISE SUR CYCLE CHEZ 150 SENIORS VOLONTAIRES ..... 69

A.	MISE EN PLACE DE LA CONSULTATION DE L'APTITUDE PHYSIQUE DU SENIOR (CAPS) .....	69
B.	EVALUATION D'UN PROGRAMME D'ENTRAINEMENT PERSONNALISE SUR CYCLE CHEZ 150 SENIORS VOLONTAIRES.....	71
1.	<i>Contexte</i> .....	72
2.	<i>Matériel et méthode</i> .....	73
a)	Population d'étude.....	73
b)	Déroulement de l'étude .....	75
(1)	L'épreuve cardio-respiratoire maximale .....	75
(2)	Le Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle : le PEP'C.....	79
c)	Critères d'analyse.....	81
d)	Statistiques.....	82
3.	<i>Résultats</i> .....	82
a)	Effet du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux .....	83
b)	Effet du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires d'endurance.....	89
4.	<i>Discussion</i> .....	94
a)	Résultats principaux .....	94
b)	Analyse des résultats et données de la littérature.....	95
c)	Points faibles, points forts de l'étude.....	98
d)	Perspectives .....	99
C.	CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE .....	100
D.	PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN RAPPORT AVEC LA DEUXIEME PARTIE.....	101
1.	<i>Publications</i> .....	101
a)	Articles dans des revues internationales.....	101
b)	Articles dans des revues scientifiques françaises indexées par Medline .....	102
c)	Articles dans d'autres revues scientifiques françaises à comité de lecture .....	103
d)	Articles pédagogiques .....	104
e)	Ouvrages pédagogiques .....	105
f)	Direction de thèse.....	105
2.	<i>Communications</i> .....	105
a)	Présentations à des congrès internationaux : .....	105
b)	Présentations à des congrès nationaux :.....	106

### IV. TROISIEME PARTIE : EVALUATION DES EFFETS DU PEP'C SUR LA RIGIDITE ARTERIELLE ESTIMEE PAR LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS MESUREE PAR TONOMETRIE D'APLANATION : ETUDE ORIGINALE EFFECTUEE CHEZ 71 SENIORS. ....108

A.	LE VIEILLISSEMENT ARTERIEL.....	108
1.	<i>Rappels physiologiques : structure et fonction de la paroi artérielle</i> .....	108
a)	L'intima .....	108
(1)	Structure.....	108
(2)	Fonction de l'endothélium .....	108
b)	La média .....	109
c)	L'adventice .....	110
2.	<i>Physiopathologie du vieillissement artériel</i> .....	111
a)	L'augmentation de la dilatation luminale .....	112
b)	L'épaississement de la paroi artérielle .....	112
c)	La dysfonction endothéliale .....	116
d)	Hypothèses physiopathologiques de la dysfonction endothéliale observée au cours du vieillissement .....	117
e)	Interaction entre les modifications structurales de la paroi artérielle et la dysfonction endothéliale .....	121
f)	Conséquences du vieillissement de la paroi artérielle : l'augmentation de la rigidité artérielle.....	122

(1)	Diminution des capacités de dilatation des grandes artères élastiques.....	122
(2)	Augmentation des vitesses de propagation des ondes de pression artérielle .....	126
(3)	Modifications des barorécepteurs .....	133
g)	Déterminants de l'augmentation de la rigidité artérielle avec l'avancée en âge .....	134
(1)	Le diabète et l'hyperinsulinisme.....	135
(2)	Le syndrome métabolique.....	137
(3)	L'hypertension artérielle .....	139
(4)	L'insuffisance rénale chronique.....	141
(5)	L'hyperhomocystéinémie .....	142
(6)	L'inflammation .....	142
(7)	Le syndrome d'apnée du sommeil .....	143
(8)	La répartition de la masse grasse .....	143
(9)	La pratique d'activités physiques .....	144
(10)	La restriction sodée .....	147
(11)	Les facteurs génétiques .....	148
h)	Signification pronostique de l'augmentation de la rigidité artérielle.....	148
B.	EFFET DU PEP'C SUR LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS MESUREE PAR TONOMETRIE D'APLANATION .....	151
1.	<i>Objectif</i> .....	151
2.	<i>Matériel et méthode</i> .....	151
a)	Population d'étude.....	151
b)	Déroulement de l'étude .....	153
(1)	Le PEP'C.....	153
(2)	L'épreuve cardio-respiratoire maximale .....	153
(3)	La mesure non invasive de la vitesse de l'onde de pouls .....	153
c)	Critères d'analyse .....	158
d)	Analyse statistique .....	159
3.	<i>Résultats</i> .....	159
a)	Effet du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux .....	160
b)	Effet du PEP'C sur les paramètres d'endurance .....	160
c)	Effet du PEP'C sur la vitesse de l'onde de pouls .....	160
d)	Effet du PEP'C sur la pression artérielle .....	163
4.	<i>Discussion</i> .....	164
a)	Résultats principaux .....	164
b)	Analyse des résultats et données de la littérature .....	164
c)	Points faibles, points forts de l'étude.....	166
d)	Perspectives .....	168
C.	CONCLUSION DE LA TROISIEME PARTIE.....	171
D.	PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN RAPPORT AVEC LA TROISIEME PARTIE .....	171
1.	<i>Publications</i> .....	171
a)	Articles dans des revues internationales.....	171
2.	<i>Communications</i> .....	173
a)	Présentations à des congrès internationaux .....	173
b)	Présentations à des congrès nationaux.....	173
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>175</b>
<b>VI.</b>	<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>181</b>

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : EVOLUTION DE L'ESPERANCE DE VIE EN FRANCE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE..	21
TABLEAU 2 : ACTIVITE PHYSIQUE ET MORTALITE : PRINCIPALES ETUDES CHEZ LA PERSONNE AGEE ..	31
TABLEAU 3 : EFFET DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR LE PROFIL LIPIDIQUE : PRINCIPALES ETUDES INCLUANT DES SUJETS AGES.....	36
TABLEAU 4 : ACTIVITE PHYSIQUE ET DIABETE DE TYPE 2; PRINCIPALES ETUDES CHEZ LES SUJETS AGES .....	39
TABLEAU 5 : ACTIVITE PHYSIQUE ET PRESSION ARTERIELLE : META-ANALYSES ET PRINCIPALES ETUDES CHEZ LES SUJETS AGES .....	43
TABLEAU 6: ACTIVITE PHYSIQUE ET DENSITE MINERALE OSSEUSE (DMO) : ETUDES D'INTERVENTION (D'APRES TODD <i>ET AL.</i> , 2003).....	52
TABLEAU 7 : EFFET DU PEP'C CHEZ 35 SENIORS VOLONTAIRES EN BONNE SANTE.....	73
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES GENERALES DES SUJETS A L'INCLUSION .....	74
TABLEAU 9 : PARAMETRES CARDIO-RESPIRATOIRES MAXIMAUX MESURES AVANT ET APRES 18 SEANCES DE PEP'C CHEZ LES FEMMES (N=70) .....	85
TABLEAU 10 : PARAMETRES CARDIO-RESPIRATOIRES MAXIMAUX MESURES AVANT ET APRES 18 SEANCES DE PEP'C CHEZ LES HOMMES (N=80) .....	86
TABLEAU 11: PARAMETRES D'ENDURANCE MESURES AVANT ET APRES 18 SEANCES DE PEP'C CHEZ LES FEMMES (N=70).....	90
TABLEAU 12: PARAMETRES D'ENDURANCE MESURES AVANT ET APRES 18 SEANCES DE PEP'C CHEZ LES HOMMES (N=80).....	91
TABLEAU 13: CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION, AVANT ENTRAINEMENT, DES SUJETS (N=71).....	152
TABLEAU 14 : EFFET DU PEP'C SUR LES PARAMETRES CARDIO-RESPIRATOIRES MAXIMAUX ET SUR LES PARAMETRES D'ENDURANCE (N=71).....	161

## Liste des Figures

FIGURE 1 : VIEILLISSEMENT ATTENDU DE LA POPULATION FRANÇAISE (D'APRES INSEE).....	20
FIGURE 2 : EVALUATION COMPARATIVE DE LA $\dot{V}O_{2MAX}$ EN FONCTION DE L'AGE ET DU NIVEAU D'ACTIVITE PHYSIQUE (D'APRES HEATH <i>ET AL.</i> , 1981).....	45
FIGURE 3 : EPREUVE CARDIO-RESPIRATOIRE MAXIMALE AVEC MESURE DES ECHANGES GAZEUX ET DETERMINATION DES SEUILS VENTILATOIRES (D'APRES WASSERMAN <i>ET AL.</i> , 2005).....	77
FIGURE 4 : EPREUVE CARDIO-RESPIRATOIRE MAXIMALE.....	80
FIGURE 5 : DEROULEMENT D'UNE SEANCE DE PEP'C ALTERNANT 4 MIN (RECTANGLES GRIS) AU 1 <sup>ER</sup> SEUIL VENTILATOIRE ET 1 MIN A 90% DE LA PUISSANCE MAXIMALE TOLEREE (RECTANGLES NOIRES).....	81
FIGURE 6 : EFFET DU PEP'C SUR LA PUISSANCE MAXIMALE TOLEREE.....	87
FIGURE 7 : EFFET DU PEP'C SUR LE PIC DE CONSOMMATION D'O <sub>2</sub> .....	87
FIGURE 8 : EFFET DU PEP'C SUR LA VENTILATION MAXIMALE MINUTE.....	88
FIGURE 9 : EFFET DU PEP'C SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE MAXIMALE.....	88
FIGURE 10: EFFET DU PEP'C SUR LE 1ER SEUIL VENTILATOIRE (SV1).....	93
FIGURE 11 : EFFET DU PEP'C SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE MESUREE AU 1ER SEUIL VENTILATOIRE (SV1) PRE-PEP'C .....	93
FIGURE 12 : LACTATEMIE A LA PUISSANCE MAXIMALE TOLEREE (PMT) PRE-PEP'C.....	94
FIGURE 13 : STRUCTURE DE LA PAROI ARTERIELLE .....	111
FIGURE 14: EVALUATION COMPARATIVE DE LA DILATATION FLUX DEPENDANTE APRES INJECTION D'ACETYLCHOLINE CHEZ DES SUJETS JEUNES ET CHEZ DES SENIORS (D'APRES : DESOUSA <i>ET AL.</i> , 2000).....	117
FIGURE 15: ROLE DU STRESS OXYDANT DANS LA DIMINUTION DE LA BIODISPONIBILITE DU NO (D'APRES: LANDMESSER <i>ET AL.</i> , 2004).....	120
FIGURE 16: COURBES DE PRESSION - VOLUME ET DEBIT ARTERIEL .....	124
FIGURE 17: ATTENUATION DE L'EFFET "WINDKESSEL" LORS DU VIEILLISSEMENT ARTERIEL (D'APRES IZZO, 2004). .....	125
FIGURE 18: CALCUL DE LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS (VOP) CAROTIDO-FEMORALE.....	127
FIGURE 19: PROPAGATION DE L'ONDE DE POULS LE LONG DE L'ARBRE ARTERIEL .....	128
FIGURE 20: ANALYSE COMPAREE DE LA COURBE DE PRESSION ARTERIELLE CHEZ LE SUJET JEUNE ET LE SUJET AGE. ....	129
FIGURE 21: MODIFICATION DE LA FORME DE L'ONDE DE PRESSION AORTIQUE CHEZ UN SUJET AGE COMPARATIVEMENT AU SUJET JEUNE (D'APRES O'ROURKE <i>ET AL.</i> , 2007). ....	130
FIGURE 22: EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE EN FONCTION DE L'AGE (D'APRES : LANDAHL <i>ET AL.</i> , 1986). ....	131
FIGURE 23: AMPLIFICATION DE L'ONDE DE PRESSION DU CENTRE VERS LA PERIPHERIE CHEZ LE SUJET JEUNE (D'APRES : ASMAR, 2007). ....	132
FIGURE 24: EVOLUTION, AU COURS DU TEMPS, DES VALEURS DE PRESSION ARTERIELLE, SYSTOLIQUE, DIASTOLIQUE, PULSEE ET MOYENNE EN FONCTION DU NIVEAU DE PRESSION ARTERIELLE INITIALE ; DONNEES ISSUES DE LA « FRAMINGHAM HEART STUDY (D'APRES : FRANKLIN <i>ET AL.</i> , 1997).....	140
FIGURE 25: PRINCIPE DU CALCUL DE LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS AVEC LE PULSEPEN® (D'APRES PULSEPEN.COM) .....	156
FIGURE 26: VOP CAROTIDO-RADIALE EN FONCTION DE L'AGE .....	162

FIGURE 27: VOP CAROTIDO-FEMORALE EN FONCTION DE L'AGE .....	162
FIGURE 28: EFFET DU PEP'C SUR LA VOP.....	163
FIGURE 29: EFFET DU PEP'C SUR LA PRESSION ARTERIELLE (PA) .....	164
FIGURE 30: EVOLUTION DES PUBLICATIONS PUB MED COMPRENANT « <i>PHYSICAL ACTIVITY</i> » ET « <i>ELDERLY</i> » AU COURS DES TROIS DERNIERES DECENNIES .....	176

## Liste des photographies

PHOTOGRAPHIE 1 : EPREUVE CARDIO-RESPIRATOIRE MAXIMALE SUR ERGOCYCLE.....	78
PHOTOGRAPHIE 2 : BICYCLETTES ERGOMETRIQUES UTILISEES POUR LE PEP'C .....	79
PHOTOGRAPHIE 3: ENREGISTREMENT PULSEPEN® : ONDE DE POULS (EN HAUT), ECG (EN BAS) .....	155
PHOTOGRAPHIE 4 : LE PULSEPEN® (D'APRES SALVI <i>ET AL.</i> , 2004) .....	157
PHOTOGRAPHIE 5: CAPTEUR DE PRESSION DU TONOMETRE.....	157
PHOTOGRAPHIE 6: ERGOCYCLE A PEDALAGE HORIZONTAL.....	169
PHOTOGRAPHIE 7: ENREGISTREMENT DE L'ONDE DE POULS (EN HAUT) ET DE L'ECG (EN BAS), AU REPOS (A DROITE) ET A L'EFFORT CORRESPONDANT A L'INTENSITE DU PREMIER SEUIL VENTILATOIRE (A GAUCHE) CHEZ UN MEME SUJET .....	170

## Liste des abréviations

**ABRAPA** : Association Bas-Rhinoise d'Aides aux Personnes âgées

**AACE** : Association of American Clinical Endocrinologists

**ACC** : American College of Cardiology

**ADL** : Activity of Daily Living

**ADMA** : Asymmetric DiMethylArginine

**AFSSAPS** : Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AGE** : Advanced Glycation End Products

**AHA** : American Heart Association

**ACSM** : American College of Sport Medicine

**AP** : Activité Physique

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**BH<sub>4</sub>** : Tetrahydrobioptérine

**Bat** : Battement

**CAMES** : Centre Alsacien du Mieux Etre des Seniors

**Cbfa1** : Core Binding Factor 1

**COX** : Cyclo-Oxygénase

**CRP**: C-Reactin Protein

**CV** : Capacité Vitale

**DMO** : Densité Minérale Osseuse

**ECG** : Electrocardiogramme

**EDHF** : Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor

**EGIR** : European Group for the Study of Insulin Resistance

**EM** : Equivalent métabolique

**eNOS** : endothelial Nitric Oxide Synthase

**ESH** : European Society of Hypertension

**FC** : Fréquence Cardiaque

**FC<sub>max</sub>** : Fréquence Cardiaque maximale

**FeO<sub>2</sub>** : Fraction d'Oxygène dans l'air expiré

**FeCO<sub>2</sub>** : Fraction de gaz carbonique dans l'air expiré

**FiO<sub>2</sub>** : Fraction d'Oxygène dans l'air inspiré

**FiCO<sub>2</sub>** : Fraction de gaz carbonique dans l'air inspiré

**H<sup>+</sup>** : Protons

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : Bicarbonate

**HDL** : High-Density Lipoprotein

**HO<sup>·</sup>** : Radical hydroxyl

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>·</sup>** : Peroxyde d'hydrogène

**HTA**: Hypertension artérielle

**HR** : Hazard Ratio

**IC 95%** : Intervalle de Confiance à 95%

**ICAM** : Inter Cellular Adhesion Molecule

**IDF** : International Diabetes Federation

**IGF-1** : Insulin Growth Factor de type 1

**INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

**LDL** : Light-Density Lipoprotein

**L-NMMA** : NG-MonoMethyl-L-Arginine

**MDS-HC** : Minimum Data Set for Home Care

**MET** : Equivalent Métabolique

**MGEN** : Mutuelle Générale de l'Education Nationale

**Min** : Minute

**MPM** : MétalloProtéases Matricielles

**MSA** : Mutualité Sociale Agricole

**NCEP (ATP III)** : National Cholesterol Education Program [Adult Treatment Panel III]

**NF-κB** : Nuclear Factor kappa B

**NO** : Monoxyde d'azote

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : Anion superoxide

**OR** : Odd Ratio

**PA** : Pression Artérielle

**PAM** : Pression Artérielle Moyenne

**PEP'C** : Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle

**PGI<sub>2</sub>** : Prostaglandine I<sub>2</sub>

**PMT** : Puissance Maximale Théorique

**Q** : Débit Cardiaque

**RAGE** : Receptor for AGE

**RR** : Risque Relatif

**Sa-β-gal** : Senescence Associated β Galactosidase

**SFC** : Société Française de Cardiologie

**SFGG** : Société Française de Gériatrie et de Gériatrie

**SPPB** : Short Physical Performance Battery

**SSRG** : Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique

**SV<sub>1</sub>** : Premier seuil ventilatoire

**TGF-β** : Transforming Growth Factor-β

**ṠE** : Ventilation

**VEMS** : Volume Expiratoire Maximal Seconde

**ṠMM** : Ventilation Maximale Minute

**VOP** : Vitesse de l'Onde de Pouls

**ṠO<sub>2max</sub>** : Consommation maximale d'Oxygène

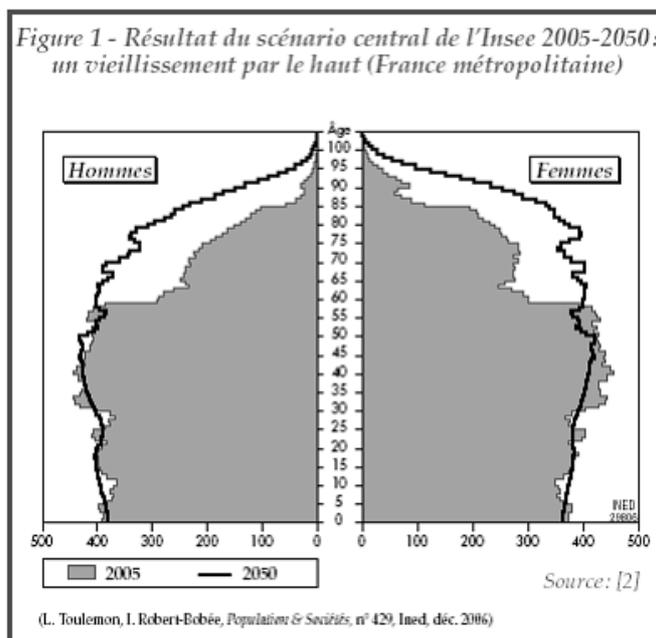
**ṠO<sub>2pic</sub>** : Pic de consommation d'Oxygène

**WHO** : World Health Organization

## I. Introduction : Le vieillissement de la population et la promotion du vieillissement réussi : le rôle de l'activité physique

Les sociétés occidentales connaissent depuis plusieurs décennies un phénomène unique, le vieillissement de leurs populations, qui selon les estimations de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (l'INSEE) devrait se poursuivre jusqu'en 2050. Différents scénarii ont été proposés pour essayer de prédire le vieillissement attendu de la population française avec des hypothèses dites « basses », « centrales » ou « hautes » concernant le taux de fécondité, le solde migratoire et le taux de mortalité. Quel que soit le scénario, la population vieillira inéluctablement et un français sur trois aura plus de 60 ans en 2050 contre un sur cinq aujourd'hui (INSEE).

**Figure 1 : Vieillissement attendu de la population française (d'après INSEE)**



L'espérance de vie croît régulièrement depuis plus d'un siècle, avec en 2009 une espérance de vie à la naissance de 84,5 ans pour les femmes et de 77,8 ans pour les hommes.

Pour les femmes le gain en espérance de vie à la naissance de ces dernières années s'explique essentiellement par une diminution de la mortalité entre 70 et 90 ans, et chez les hommes ce gain s'explique par une baisse de la mortalité entre 70 et 79 ans.

En dix ans, l'espérance de vie a augmenté de trois années chez les hommes, de deux années chez les femmes et l'écart d'espérance de vie à la naissance entre les deux sexes s'est réduit, passant de 7,6 ans à 6,7ans.

**Tableau 1 : Evolution de l'espérance de vie en France en fonction de l'âge et du sexe**

<b>Hommes</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>
<b>Age (ans)</b>					
<b>0</b>	76.7	77.1	77.4	77.6	77.8
<b>1</b>	76.0	76.5	76.7	76.9	77.1
<b>20</b>	57.4	57.8	58.0	58.2	58.4
<b>40</b>	38.4	38.8	39.0	39.1	39.4
<b>60</b>	21.4	21.8	21.9	22.0	22.2
<b>Femmes</b>					
<b>Age (ans)</b>					
<b>0</b>	83.8	84.2	84.4	84.3	84.5
<b>1</b>	83.1	83.5	83.6	83.6	83.8
<b>20</b>	64.3	64.7	64.8	64.8	65.0
<b>40</b>	44.8	45.1	45.3	45.3	45.4
<b>60</b>	26.4	26.7	26.9	26.9	27.0

Si l'espérance de vie à la naissance demeure une notion assez théorique, l'espérance de vie à un âge avancé est une notion particulièrement intéressante notamment pour les gériatres.

L'espérance de vie à 60 ans en 2009 est de 27 ans pour les femmes, soit 1,7 ans de plus en 10 ans. Pour les hommes elle est de 22,2 ans, soit 2 ans de plus en 10 ans.

La question qui en découle est « *la qualité* » de vie de toutes ces années gagnées. Il s'en suit l'émergence d'un nouvel indicateur : l'espérance de vie sans incapacité.

En France, l'espérance de vie sans incapacité a augmenté au cours des dernières décennies au moins autant que l'espérance de vie totale, ceci pour les deux sexes et à différents âges. Il existe ainsi lors du vieillissement une sorte de « *compression de la morbidité* » et ces années gagnées sont donc des bonnes années, même s'il existe des disparités en fonction de certaines catégories socio-professionnelles.

A l'échelle de santé publique, il convient d'optimiser ce vieillissement ce qui renvoie aux notions de « *vieillesse réussie* » ou « *de prévention du vieillissement* » (Rowe *et al.*, 1998). Le vieillissement réussi se caractérise, de manière générale, par le maintien des capacités fonctionnelles et par l'absence de pathologies. Il se distingue du vieillissement usuel, caractérisé par une atteinte « *physiologique* » de certaines fonctions associée à une baisse des réserves fonctionnelles (concept gériatrique de « *la fragilité* ») (Fried *et al.*, 2001). Le vieillissement réussi est également différent du vieillissement pathologique, ce dernier étant associé aux pathologies chroniques et aux handicaps. Ces distinctions un peu caricaturales et incomplètes (notion de résilience, d'interaction sociale, de bien être, à prendre également en compte) ont cependant le mérite de mettre l'accent sur l'importance de la fonctionnalité et par là même du rôle néfaste du déconditionnement physique.

La prévention du vieillissement est un concept relativement novateur visant à offrir aux seniors, de plus en plus nombreux, un vieillissement réussi. Une telle prévention est

complexe, multifactorielle, dépassant le strict cadre médical, avec des enjeux économiques, sociologiques et politiques.

Sur le plan médical, la prévention du vieillissement comporte schématiquement deux grandes entités différentes: d'une part, la prévention du vieillissement pathologique et d'autre part, le dépistage et la prise en charge des pathologies associées au vieillissement.

« *La pilule de jeunesse* » n'existe pas.

La prévention du vieillissement pathologique comprend plusieurs aspects essentiels: le respect du poids idéal, un bon équilibre alimentaire, la photo-protection, la lutte contre les conduites addictives, la lutte contre les traumatismes sonores, la bonne hygiène bucco-dentaire, la stimulation intellectuelle, la bonne intégration sociale et enfin, éléments essentiels, la promotion de l'activité physique (AP) et la lutte contre la sédentarité. Ce dernier point fondamental est le socle conceptuel de mon travail de thèse.

Mon travail de thèse s'articule en trois parties distinctes, complémentaires et chronologiques.

Dans la première partie est abordée le bénéfice de la pratique des AP chez les seniors. Il s'agit d'un travail personnel de revue systématique de la littérature médicale visant à apprécier, de manière factuelle, appareil par appareil, les effets de la pratique d'AP chez les plus de 60 ans, en tenant compte de l'hétérogénéité des populations des sujets âgés.

Dans la deuxième partie, les effets d'un programme court de reconditionnement physique à charge variable, le Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle (PEP'C), sont évalués chez les seniors. Il s'agit d'un travail personnel visant à apprécier les effets du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux ainsi que sur des paramètres d'endurance chez

150 seniors volontaires qui sont venus consulter à la Consultation de l'Aptitude Physique du Senior (CAPS) que nous avons mis en place au pôle de Gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

La troisième et dernière partie concerne le vieillissement artériel et comporte deux sections distinctes.

Dans une première section est abordée de manière théorique le vieillissement de la paroi artérielle en insistant sur la rigidité artérielle, sa physiopathologie, ses déterminismes, ses conséquences physiologiques, sa valeur pronostique et le rôle de certains modulateurs de la rigidité artérielle, comme l'AP.

La deuxième section correspond à un travail personnel, où j'ai évalué l'effet du PEP'C sur la rigidité artérielle estimée par la vitesse de l'onde de pouls (VOP) carotido-radiale et carotido-fémorale par tonométrie d'aplanation chez 71 seniors volontaires.

## **II. Première partie : bénéfice de la pratique de l'activité physique chez le sénior**

### **A. Remarques méthodologiques**

L'évaluation de l'effet de l'AP chez le senior se heurte à de nombreuses difficultés méthodologiques. De principe, dans ce travail, les études longitudinales, d'observation ou d'intervention, ont été privilégiées aux études transversales de type cas-témoin. Les études de type cas-témoin sont en effet davantage exposées à certains biais (erreurs systématiques), notamment au biais de mémorisation, et par ailleurs, elles ne permettent pas d'établir un lien de causalité formel entre les variables dépendantes et indépendantes qui sont évaluées.

Malgré ces précautions, les études longitudinales d'observation ne sont pas indemnes de certains biais potentiels. Elles comparent généralement des sujets exposés (présence d'AP) à des sujets non exposés (absence d'AP) et évaluent le risque de survenue d'une variable dépendante. De tels protocoles ne peuvent, sans randomisation et sans groupe contrôle, éliminer avec certitude les biais de sélection et les facteurs de confusion. Les participants de telles études qui pratiquent des AP ont probablement des profils différents des participants qui pratiquent peu ou pas d'AP. Ces différences peuvent concerner, le rapport avec la santé, l'intérêt porté à la prévention des maladies, l'éviction des conduites addictives, le respect d'un poids idéal et d'une alimentation équilibrée, autant de facteurs qui peuvent affecter la variable dépendante, indépendamment de tout effet de la pratique d'AP.

Par ailleurs, les études incluant des seniors qui comportent des périodes d'exposition longue (plusieurs décennies) sont exposées à des biais de sélection de survie sélective, liés notamment aux inéluctables décès de ces participants âgés. De tels biais peuvent être différentiels, c'est à dire que les participants qui restent dans l'étude peuvent présenter des caractéristiques différentes de ceux qui décèdent (les sujets décédés ont plus souvent des pathologies ou des facteurs de risque cardio-vasculaire que les sujets qui restent dans l'étude) ce qui, sur le plan statistique, tend à affaiblir l'association entre la variable dépendante et la variable indépendante.

D'autre part, le facteur d'exposition évalué au moment de l'inclusion peut varier au cours du suivi de l'étude pouvant entraîner une distorsion de l'association variable dépendante et variable indépendante (biais de dilution à la régression).

La mesure valide (notion d'exactitude) et fiable (notion de reproductibilité) de la pratique d'AP, en terme d'intensité, de fréquence, de durée est une autre difficulté rencontrée dans les études observationnelles sans protocoles précis de reconditionnement physique.

De plus, l'évaluation comparative des résultats des différentes études est rendue difficile par l'importante hétérogénéité des méthodologies, des populations étudiées, de l'AP pratiquée et des critères de jugement évalués.

Par ailleurs, le vieillissement s'accompagne d'une importante hétérogénéité inter-individuelle représentant une spécificité gériatrique bien connue. La simple caractérisation des populations d'étude par l'unique évaluation de l'âge chronologique rend difficile l'extrapolation et la généralisation des résultats de certaines études à des populations de

sujets âgés particulières (sujets très âgés, institutionnalisés, très souvent dépendants, fréquemment polypathologiques, polymédiqués et présentant des syndromes gériatriques).

Enfin, l'AP évaluée dans cette revue générale est, sauf mention contraire, une AP en endurance.

## **B. Bénéfice de l'activité physique sur la mortalité**

Plusieurs études longitudinales ont montré une relation entre la pratique d'une AP régulière en endurance et la diminution de la mortalité chez les sujets âgés (Tableau 2). Fried *et al.* analysent les facteurs de risque de mortalité à 5 ans chez des sujets non-institutionnalisés et observent une diminution significative de 44% de la mortalité chez les sujets qui pratiquent des activités vigoureuses comparativement à ceux qui n'en pratiquent pas (Fried *et al.*, 1998).

De manière similaire, Benetos *et al.* évaluant les facteurs de risque modifiables associés à l'espérance de vie, rapportent, dans une population de 7467 sujets âgés de 65,3 ans, à l'aide d'une analyse multi-variée, un effet protecteur significatif de la pratique des AP (Benetos *et al.*, 2005).

La même tendance est observée par Knoppers *et al.* qui dans une étude européenne observent une diminution significative de 37% de la mortalité totale à 10 ans chez des personnes âgées non institutionnalisées qui pratiquent des AP comparativement aux sujets sédentaires (Knoppers *et al.*, 2004) Cette étude comporte l'évaluation des mortalités

spécifiques ; seules les mortalités d'origine cardio-vasculaire et par cancer sont significativement diminuées, respectivement de 35% et 36%.

La diminution de la mortalité cardio-vasculaire chez les seniors qui pratiquent des AP comparativement aux seniors sédentaires a été observée dans d'autres études, comme celle de Rosengren *et al.* incluant des jeunes seniors (47-55 ans) issus de la « *Multifactor Primary Prevention Study* », (Rosengren *et al.*, 1997) et celle de Bijen *et al.* qui observent dans une cohorte de 802 hommes âgés (âge moyen : 71,4 ans) que la pratique de la marche ou de la bicyclette pendant 30 minutes au moins trois fois par semaine est associée à une réduction significative de la mortalité cardio-vasculaire et totale, respectivement de 31% et 39% (Bijnen *et al.*, 1998).

L'intensité optimale des AP à pratiquer pour diminuer la mortalité totale et spécifique demeure une question débattue, les résultats des études étant divergents. Certaines études rapportent une diminution de la mortalité pour des AP de faible intensité, comme Hakim *et al.* qui observent une augmentation de 30% de la mortalité chez les hommes qui marchent moins de 0,25 mile par jour comparativement à ceux qui marchent plus de 1,5 mile par jour (Hakim *et al.*, 1999).

D'autres études objectivent une diminution de la mortalité totale et spécifique uniquement pour des AP d'intensité élevée, comme Yu *et al.* à partir de la « *Caerphilly Collaborative Heart Disease Study* » incluant des hommes âgés entre 49 et 64 ans (Yu *et al.*, 2003), Folsom *et al.* à partir de l'« *Atherosclerosis Risk in Communities Study* » (Folsom *et al.*, 1997), Morris *et al.* à partir de la « *British Civil Servant Study* » (Morris *et al.*, 1980) et Sesso *et al.* à partir

de la « *Harvard Alumni Health Study* » (Sesso *et al.*, 2000). Il est à noter que ces trois dernières études n'incluent pas exclusivement des sujets âgés.

Il a également été rapporté des bénéfices similaires sur la mortalité quelle que soit l'intensité des exercices, comme Slattery *et al.* à partir de l'« *US Railroad Study* », évaluant la mortalité coronarienne (Slattery *et al.*, 1989).

Cette absence de bénéfice supplémentaire sur la mortalité, d'AP de forte intensité comparativement à des AP de faible intensité, a été observée dans d'autres études, comme la « *Women's Health Initiative Observational Study* » incluant des femmes ménopausées (Manson *et al.*, 2002) et la « *Multiple Risk Factor Intervention Trial* » incluant des hommes d'âge moyen (Leon *et al.*, 1987).

Certains auteurs ont intégré dans leur méthodologie la possibilité d'une modification du niveau de pratique des AP au cours du temps de suivi. Ainsi, Kaplan *et al.* ont évalué le bénéfice des activités de loisir sur la mortalité totale et cardiovasculaire dans une cohorte de sujets d'âge moyen suivis pendant 28 ans (l'« *Alameda County Study* »). Les auteurs ont utilisé le modèle de hasard proportionnel de Cox, avec deux analyses des co-variables, l'une fixe, l'autre temps-dépendante (l'analyse temps-dépendante tenant compte des modifications de pratique d'activités de loisir lors du suivi de l'étude). Les auteurs observent une diminution de la mortalité cardio-vasculaire, avec une analyse fixe et temps-dépendante respectivement de 15% et 19% pour la pratique d'activités de loisir au 4<sup>ème</sup> quartile vs le 1<sup>er</sup> quartile (Kaplan *et al.*, 1996).

Le bénéfice de la pratique d'AP sur la mortalité a également été rapporté chez des sujets très âgés comme le montrent Yates *et al.*, en utilisant les données de la « *Physician's Health*

*Study* », rapportant que la probabilité d'un homme de 72 ans de vivre encore pendant 20 ans est de 54% s'il est actif et seulement de 44% s'il est sédentaire (Yates *et al.*, 2008).

Ce bénéfice de l'AP sur la survie des personnes très âgées a également été bien étayé par la « *Jerusalem Longitudinal Cohort Study* ». Cette étude montre « *qu'il n'est jamais trop tard pour démarrer une AP* », les sujets débutant tardivement dans leur existence les AP, voient leur mortalité diminuer. A l'inverse, les sujets âgés qui cessent la pratique d'AP voient leur taux de mortalité augmenter et rejoindre celui des sédentaires, ceci dès la deuxième année de suivi (Stessman *et al.*, 2009). Un tel bénéfice d'une pratique « *récente* » d'AP a été objectivé dans d'autres études comme la « *Study of Osteoporosis fractures (SOF)* » (Gregg *et al.*, 2003) et la « *Framingham Heart study* » (Sherman *et al.*, 1999).

Le délai nécessaire pour observer une diminution de la mortalité après une pratique « *récente* » d'AP chez le senior demeure débattu. Byber *et al.*, dans une étude longitudinale ont suivi pendant 35 ans une cohorte danoise de 2205 hommes (50 ans d'âge moyen à l'inclusion) et ont observé que la surmortalité des sujets sédentaires peut être réduite après dix années de reprise des AP, rejoignant alors le taux de mortalité des sujets actifs tout au long de l'étude. Cette diminution de la mortalité des sujets sédentaires est cependant précédée, pendant les cinq premières années de reprise des AP, d'une augmentation de la mortalité totale, comparativement aux personnes constamment actives tout au long du suivi (Byberg *et al.*, 2009).

**Tableau 2 : Activité physique et mortalité : principales études chez la personne âgée**

Population et interventions	Critères de jugement	Références
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5201 sujets âgés non institutionnalisés (âge moyen: 73 ans)</li> <li>- Evaluation à l'inclusion de 78 caractéristiques dont l'activité physique</li> <li>- Suivi : 4,8 ans</li> </ul>	<p><b>Mortalité à 5 ans, l'absence d'activité physique considérée comme référence :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exercice modéré (4100-7908 kJ/semaine) : RR 0,72 ; IC 95% (0,55-0,93)</li> <li>- Exercice vigoureux (&gt; 7908 kJ/semaine) : RR 0,56 ; IC 95% (0,43-0,74)</li> </ul>	Fried <i>et al.</i> , 1998
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 707 sujets non institutionnalisés âgés de 61 à 81 ans</li> <li>- Distance de marche journalière évaluée à l'inclusion</li> <li>- Suivi : 12 ans</li> </ul>	<p><b>Taux de mortalité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Distance parcourue entre 0,0 et 0,9 mile/jour : taux de mortalité à 40,5%</li> <li>- Distance parcourue entre 1,0 et 2,0 miles/jour : taux de mortalité à 27,4% ; p=0,003 (par comparaison à ceux qui marchent moins de 1mile/jour)</li> <li>- Distance parcourue entre 2,1 et 8,0 miles/jour : taux de mortalité à 23,8 ; p=0,002 (par comparaison à ceux qui marchent moins de 1mile/jour)</li> </ul>	Hakim <i>et al.</i> , 1998
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 802 hommes (âge moyen: 71 ans)</li> <li>- Evaluation par questionnaire de l'activité physique à l'inclusion</li> <li>- Suivi : 10 ans</li> </ul>	<p><b>Mortalité totale et cardiovasculaire à 10 ans du tertile d'activité physique le plus haut vs le tertile le plus bas (référence)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalité totale : RR : 0,77 ; IC 95% (0,59-1,00) ; P pour la tendance : 0,04</li> <li>- Mortalité cardio-vasculaire : RR : 0,70 ; IC 95% (0,48-1,01) ; P pour la tendance : 0,04</li> </ul>	Bijnen <i>et al.</i> , 1998
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2339 sujets âgés non institutionnalisés âgés de 70 à 90 ans issus de 11 pays européens.</li> <li>- Evaluation à l'inclusion de l'adhésion à un régime méditerranéen et à des règles hygiéno-diététiques incluant l'activité physique</li> <li>- Suivi : 10 ans</li> </ul>	<p><b>Mortalité totale et spécifique à 10 ans. L'activité physique évaluée par questionnaire (de Voorrips ou de Morris) : tertile intermédiaire ou élevé vs absence d'activité (référence) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HR mortalité totale : 0,63 ; IC 95% (0,55-0,72)</li> <li>- HR mortalité coronarienne : 0,72 ; IC 95% (0,48-1,07)</li> </ul>	Knoops <i>et al.</i> , 2004

	<p>- HR mortalité cardio-vasculaire : 0,65 ; IC 95% (0,52-0,81)</p> <p>- HR mortalité par cancer : 0,64 ; IC 95% (0,48-0,84)</p>	
<p>- 3206 sujets âgés non institutionnalisés de plus de 65 ans</p> <p>- Evaluation de l'activité physique à l'inclusion</p> <p>- Suivi : 11,7 ans</p>	<p><b>Mortalité totale, l'absence d'activité étant la référence :</b></p> <p>- Activité physique occasionnelle : HR 0,72 ; IC 95% (0,64-0,81)</p> <p>- Activité physique une fois par semaine : HR 0,60 ; IC 95% (0,50-0,71)</p> <p>- Activité physique deux fois par semaine : HR 0,50 ; IC 95% (0,42-0,59)</p> <p>- Activité physique vigoureuse au moins deux fois par semaine : HR 0,60 ; IC95 % (0,46-0,79)</p>	Sundquist <i>et al.</i> , 2004
<p>- 2757 sujets âgés fragiles non institutionnalisés</p> <p>- Evaluation de l'activité physique à l'inclusion par questionnaire (MDS-HC)</p> <p>- Suivi : 10 mois</p>	<p><b>RR de décès pendant le suivi chez les sujets actifs vs les inactifs (référence)</b></p> <p>RR : 0,51 ; IC 95% (0,35-0,73)</p>	Landi <i>et al.</i> , 2004
<p>- 7467 sujets âgés non institutionnalisés (âge moyen : 65,3 ans)</p> <p>- Activité physique évaluée à l'inclusion par auto-questionnaire</p> <p>- Suivi : 10-15 ans (5591 survivants)</p>	<p><b>OR de survie à un âge avancé chez les sujets actifs vs sujets inactifs (référence)</b></p> <p>OR : 1,52 ; IC 95% (1,27-1,83) ; p=0,0001</p>	Benetos <i>et al.</i> , 2005
<p>- 9181 sujets âgés de plus de 50 ans non institutionnalisés</p> <p>- Détermination d'un score d'activité physique à l'inclusion</p> <p>- Suivi : 12 ans</p>	<p><b>Différence d'espérance de vie à 50 ans, un faible niveau d'activité physique étant utilisé comme référence</b></p> <p>- Niveau d'activité physique modéré :</p> <p>* Hommes : 1,3 ; IC 95% (0,3-2,3)</p> <p>* Femmes : 1,5 ; IC 95% (0,4-2,5)</p> <p>- Niveau d'activité physique élevé :</p> <p>* Hommes : 3,7 ; IC 95% (2,6-4,8)</p> <p>* Femmes : 3,5 ; IC 95% (2,4-4,6)</p>	Franco <i>et al.</i> , 2005
<p>- 7250 femmes non institutionnalisées</p>	<p><b>HR de décès pour un score au SPPB de 10 (sujets actifs) par rapport à un score à 12</b></p>	Rolland <i>et al.</i> , 2006

(âge moyen : 80,5 ans) - Evaluation de l'activité physique à l'inclusion par questionnaire (SPPB), - Suivi 3.8 ans	<b>(référence) :</b> - Sujets peu actifs (score : 7-9) : 1,35 ; IC 95% (1,10-1,65) - Sujets faiblement actifs (score : 0-6) : 1,81 ; IC 95% (1,44-2,27)	
- 538 membres d'un club de marathon (âge moyen: 58 ans) et 423 sujets contrôle en bonne santé (âge moyen: 62 ans) - Suivi : 21 ans (284 survivants marathoniens [âge moyen: 78 ans] et 156 sujets contrôle survivants [âge moyen: 80 ans])	<b>HR de décès des sujets marathoniens vs sujets contrôle (référence)</b> HR : 0,61 ; IC 95% (0,45-0,82)	Chakravarty <i>et al.</i> , 2008
- 4631 hommes hypertendus - Evaluation initiale des capacités aérobiques maximales (Equivalents Métaboliques maximaux [EM <sub>max</sub> ]) - Suivi 7,7 ans	<b>HR de mortalité en fonction de EM<sub>max</sub> par rapport à la valeur de référence (EM<sub>max</sub> &lt;5)</b> EM <sub>max</sub> entre 5,1 et 7 : HR : 0,66 ; IC 95% (0,58-0,76) EM <sub>max</sub> entre 7,1 et 10 : HR : 0,41 ; IC 95% (0,35-0,50) EM <sub>max</sub> >10 : HR : 0,29 ; IC 95% (0,21-0,4)	Kokkinos <i>et al.</i> , 2009

HR : Hazard ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%, kJ : kilojoule ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif

### C. Activité physique et prévention de la pathologie coronarienne

La pratique régulière d'AP en endurance est associée à une diminution du risque d'évènements coronariens chez les sujets indemnes de pathologies coronariennes (prévention primaire). Utilisant les données du « *Honolulu Heart Program* », Hakim *et al.* rapportent une augmentation du risque d'évènements coronariens de 20% chez les sujets âgés entre 71 et 93 ans, en bonne santé, qui marchent moins de 0,25 mile par jour comparativement à ceux qui marchent plus de 1,5 mile par jour (Hakim *et al.*, 1999).

Petrella *et al.* dans une étude de cohorte avec un suivi de 10 ans ont comparé deux populations, l'une effectuant un programme de réentraînement supervisé (30-45 min, trois fois par semaine à 85% de la consommation maximale d'oxygène [ $\dot{V}O_{2max}$ ]), l'autre restant sédentaire pendant le suivi, et observent une incidence significativement plus faible d'épisodes d'infarctus du myocarde non fatal, d'épisodes d'angor stable ou de positivité à l'épreuve cardiologique d'effort dans le groupe actif comparativement au groupe sédentaire (Petrella *et al.*, 2005).

D'autres études, dont certaines déjà anciennes, ont observé de telles tendances mais dans des populations incluant des « jeunes » seniors voire des sujets d'âge moyen. Ainsi Morris *et al.* en utilisant les données de la « *Study of British Civil Servants* » ont suivi 17844 hommes âgés entre 45 et 65 ans pendant 8,5 ans. Ils ont montré que la pratique d'une AP vigoureuse (plus de 6 MET [1 MET correspondant à la consommation du métabolisme de base soit 3,5 ml d'O<sub>2</sub>kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>] ou à plus de 70% de la  $\dot{V}O_{2max}$ ), est associée à une incidence cumulée d'évènements coronariens de 3,1% vs 6,9% chez les sujets qui ne pratiquent pas de telles activités (Morris *et al.*, 1980). Des tendances similaires ont été décrites pour la pratique d'AP à une intensité modérée (moins de 6 MET, à 60% de la  $\dot{V}O_{2max}$ ), comme dans la « *British Regional Heart Study* » incluant des hommes entre 40 et 49 ans (Shaper *et al.*, 1991).

Le bénéfice de la pratique d'AP chez des sujets atteints de pathologie coronarienne (prévention secondaire) est moins bien documenté. Wannamethee *et al.* à partir des données de la « *British Regional Heart Study* », observent une diminution de la mortalité totale et coronarienne chez des hommes d'âge moyen (40-59 ans) atteints de pathologie coronarienne qui pratiquent des AP comparativement aux sujets sédentaires (Wannamethee *et al.*, 2000). Malgré ces résultats positifs, l'impact de la rééducation chez le sujet âgé

coronarien n'a pas été spécifiquement évalué, comme le rappelle le Consensus d'experts de la SFGG et de la SFC sur la prise en charge de la maladie coronaire chez le sujet âgé de 2008 (Consensus d'experts de SFGG et de la SFC sur la prise en charge de la maladie coronaire chez le sujet âgé, 2008).

#### **D. Activité physique et profil lipidique**

Comme le rappelle la dernière mise à jour du « *Adult Treatment Panel III (ATP III) of the National Cholesterol Education Program* » (Stone *et al.*, 2005) et les dernières recommandations de l'AFSSAPS concernant la prise en charge du patient dyslipémique, le rôle des règles hygiéno-diététiques est fondamental dans la prise en charge des dyslipémies dans la population générale (AFSSAPS, 2005).

Peu d'études de grande envergure ont évalué le bénéfice de telles mesures spécifiquement chez le sujet âgé.

Dans l'étude de Petrella *et al.*, il est rapporté après dix ans de suivi, une augmentation significativement moins importante, chez les seniors du groupe actif, du LDL-cholestérol comparativement au groupe sédentaire et pour le HDL-cholestérol, une tendance significativement opposée dans les deux groupes avec une augmentation dans le groupe actif (+9%) et une baisse dans le groupe resté sédentaire (-18%) (Petrella *et al.*, 2005).

La même tendance est observée dans une étude longitudinale de 24 semaines incluant 100 sujets âgés (Halverstadt *et al.*, 2007).

Dans une petite étude longitudinale de 5 mois incluant 40 sujets âgés, Sunami *et al.* observent qu'un programme de reconditionnement physique de faible intensité (50% de la  $\dot{V}O_{2max}$ ) est associé à une augmentation significative du HDL-cholestérol (Sunami *et al.*, 1999).

**Tableau 3 : Effet de l'activité physique sur le profil lipidique : principales études incluant des sujets âgés**

Population et interventions	Critères de jugement	Références
<p>- Essai randomisé contrôlé : 20 sujets âgés non institutionnalisés (âge moyen : 67 ans) constituant le Groupe Actif (séances de 60 min à 50% de la <math>\dot{V}O_{2max}</math>, 2 à 4 fois par semaine) et 20 sujets âgés non institutionnalisés (âge moyen : 68 ans) étant le Groupe Contrôle :</p> <p>- Suivi : 5 mois</p>	<p><b>Modification du LDL-cholestérol (<math>g\ l^{-1}</math>) entre le groupe actif et le groupe contrôle pendant le suivi :</b></p> <p>- A l'inclusion : 1,33 (Groupe Actif) and 1,34 (Groupe Contrôle)</p> <p>- A la fin du suivi : 1,38 (Groupe Actif) et 1,42 (Groupe Contrôle) ; NS</p> <p><b>Modification du HDL-cholestérol (<math>g\ l^{-1}</math>) entre le Groupe Actif et le Groupe Contrôle pendant le suivi :</b></p> <p>- A l'inclusion : 0,51 (Groupe Actif) et 0,49 (Groupe Contrôle)</p> <p>- Fin du suivi : 0,56 (Groupe Actif) et 0,48 (Groupe Contrôle) ; <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Modifications des Triglycérides (<math>g\ l^{-1}</math>) entre le Groupe Actif et le Groupe Contrôle pendant le suivi :</b></p> <p>- A l'inclusion : 0,84 (Groupe Actif) and 1,08 (Groupe Contrôle)</p> <p>- Fin du suivi : 0,87 (Groupe Actif) and 1,11 (Groupe Contrôle) ; NS</p>	<p>Sunami <i>et al.</i>, 1999</p>
<p>- Etude interventionnelle longitudinale</p> <p>- Groupe Actif : 193 sujets non institutionnalisés (âge moyen : 68 ans) trois fois par semaine 30-45 min d'exercice à : 75-80% <math>\dot{V}O_{2max}</math> (marche, jogging)</p> <p>- Groupe Sédentaire : 187 sujets non institutionnalisés (âge moyen : 67 ans)</p>	<p><b>Modification du LDL-cholestérol (<math>mmol\ l^{-1}</math>) entre le Groupe Actif et le Groupe Sédentaire pendant le suivi :</b></p> <p>- A l'inclusion : 2,6 (Groupe Actif) et 2,9 (Groupe Sédentaire)</p> <p>- Fin de suivi : 2,7 (Groupe Actif) et 3,1 (Groupe Sédentaire); <math>p &lt; 0,02</math></p> <p><b>Modification du HDL-cholestérol (<math>mmol\ l^{-1}</math>) entre le Groupe Actif et le Groupe Sédentaire pendant le suivi :</b></p> <p>- A l'inclusion : 1,1 (Groupe Actif) et 1,1 (Groupe Sédentaire)</p>	<p>Petrella <i>et al.</i>, 2005</p>

<p>- Suivi : 10 ans</p>	<p>- Fin de suivi : 1,2 (Groupe Actif) et 0,9 (Groupe Sédentaire); p&lt;0,001</p> <p><b>Modification des triglycérides (<math>\mu\text{mol l}^{-1}</math>) entre le Groupe Actif et le Groupe Sédentaire pendant le suivi :</b></p> <p>- A l'inclusion : 2,1 (Groupe Actif) et 2,2 (Groupe Sédentaire)</p> <p>- Fin de suivi : 1,9 (Groupe Actif) et 2,9 (Groupe Sédentaire); p&lt;0,001</p>	
<p>- Cent sujets sédentaires non institutionnalisés en bonne santé (âge moyen : 58 ans)</p> <p>- Programme de reconditionnement : 3 fois / semaine, sessions de 30 min à 50-70% <math>\dot{V}O_{2\text{max}}</math></p> <p>- Suivi : 24 semaines</p>	<p><b>Modification du LDL-cholestérol (<math>\text{g l}^{-1}</math>) après vs avant les séances d'entraînement</b></p> <p>- 1,29 (inclusion) ; 1,22 (fin du suivi) ; P=0,0001</p> <p><b>Modification du HDL-cholestérol (<math>\text{g l}^{-1}</math>) après vs avant les séances d'entraînement</b></p> <p>- 0,48 (inclusion) ; 0,51 (fin du suivi) ; P&lt;0,09</p> <p><b>Modification des triglycérides (<math>\text{g l}^{-1}</math>) après vs avant les séances d'entraînement</b></p> <p>- 1,48 (inclusion) ; 1,32 (fin du suivi) ; P&lt;0,0001</p>	<p>Halverstadt et al., 2007</p>

NS : Non significatif

## E. Activité physique et diabète

Le bénéfice de la pratique régulière d'une AP pour la prévention primaire et secondaire du diabète de type 2 est bien démontré dans la population générale, en particulier chez les sujets à haut risque de développer un diabète (Jeon *et al.*, 2007). Les exercices en endurance ont clairement montré un bénéfice sur la prévention du diabète chez les sujets âgés, alors que les résultats sont plus discordants pour les exercices en résistance, avec des résultats positifs rapportés (Dunstan *et al.*, 2002 ; Castaneda *et al.*, 2002) mais également une absence de bénéfices observée (Dunstan *et al.*, 2005). Les études d'intervention évaluant le risque de survenue de diabètes de type 2 incidents peuvent comporter des mesures multiples, incluant la pratique d'AP, mais aussi des mesures diététiques et des objectifs

pondéraux. C'est le cas notamment de l'étude randomisée « *Diabetes Prevention Program Research Group* », qui, chez des sujets d'âge moyen pré-diabétiques, rapporte que le risque de développer un diabète incident est significativement plus faible chez les sujets du groupe « *règles hygiéno-diététiques* » comparativement aux sujets du groupe « *metformine* » ou du groupe « *placebo* » (Knowler *et al.*, 2002).

L'effet protecteur de l'AP sur le risque de survenue du diabète de type 2 a pu être observé chez des « *jeunes* » seniors, comme le rapporte Hu *et al.* à partir des données de la « *Nurses' Health Study* » (Hu *et al.*, 1999). Des AP d'endurance même de faible intensité (Van Dam *et al.*, 2002), des activités de loisir (Folsom *et al.*, 2000) et la marche (Hsia *et al.*, 2005) ont pu être associées à des prévalences plus faibles de diabète de type 2 chez la personne âgée, comparativement aux sujets sédentaires.

Chez des sujets âgés présentant une intolérance au glucose, la pratique d'une AP a pu être associée à un moindre risque de développer un diabète de type 2 incident comparativement aux sujets intolérants au glucose ne pratiquant pas d'AP, comme le montre Laaksonen *et al.* à partir d'une analyse *post-hoc* des données de la « *Finnish Diabetes Prevention Study* » (Laaksonen *et al.*, 2005).

Par ailleurs, en prévention secondaire, chez des sujets âgés présentant un diabète de type 2, la pratique d'une AP régulière en endurance a été associée à une diminution du risque de développer des complications cardio-vasculaires comparativement aux sujets âgés diabétiques ne pratiquant pas d'AP, comme le montre Hu *et al.* à partir des données de la « *Nurses' Health Study* » (Hu *et al.*, 2001)

Par extension, comme chez le sujet d'âge moyen, la pratique d'AP a pu être inversement associée au risque de développer un syndrome métabolique, (Bianchi *et al.*, 2008 ; Halldin *et al.*, 2007) mais dans des études transversales. Une association inverse entre AP et insulino-résistance chez le sujet âgé a pu être rapportée avec un effet dose dépendant (Evans *et al.*, 2005 ; DiPietro *et al.*, 2006).

**Tableau 4 : Activité Physique et diabète de type 2; principales études chez les sujets âgés**

Population et interventions	Critères de jugement	Références
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 70102 infirmières non diabétiques âgées entre 40 et 65 ans</li> <li>- Evaluation de l'activité physique à l'inclusion par questionnaire</li> <li>- Suivi : 8 ans</li> </ul>	<p><b>RR de diabète de type 2 incident par quintile de MET le premier quintile étant utilisé comme référence :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4<sup>ème</sup> quintile (15,7 MET-heures/semaine) : 0,62 ; IC 95% (0,52-0,73)</li> <li>- 5<sup>ème</sup> quintile (35.4 MET-heures/semaine) : 0,54 ; IC 95% (0,45-0,64)</li> </ul>	Hu <i>et al.</i> , 1999
<ul style="list-style-type: none"> <li>-34259 femmes âgées de 55 à 69 ans non diabétiques</li> <li>- Evaluation de l'activité physique à l'inclusion par questionnaire</li> <li>- Suivi : 12 ans</li> </ul>	<p><b>RR de diabète de type 2 incident pour des activités physiques modérées (6 METs au moins) et pour des activités physiques vigoureuses (plus de 6 METs), l'absence d'activité physique étant la référence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Activité physique modérée (2 à 4 fois/semaine) : 0,86 ; IC 95% (0,76-0,98)</li> <li>- Activité physique modérée (plus de 4 fois/semaine) : 0,73 ; IC 95% (0,62-0,85) ; P pour la tendance : &lt;0,001</li> <li>- Activité physique vigoureuse (2 à 4 fois/semaine) : 0,88 ; IC 95% (0,70-1,11)</li> <li>- Activité physique vigoureuse (plus de 4 fois par semaine) : 0,64 ; IC 95% (0,41-1,01) ; P pour la tendance : p &lt;0,05</li> </ul>	Foldom <i>et al.</i> , 2000
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5125 infirmières diabétiques de type 2 (âge moyen : 50 ans)</li> </ul>	<p><b>RR d'évènement coronarien incident selon le nombre d'heures moyen d'activité physique modérée à vigoureuse par semaine (&lt; 1 heure</b></p>	Hu <i>et al.</i> , 2001

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation de l'activité physique à l'inclusion par questionnaire et durant le suivi</li> <li>- Suivi : 14 ans</li> </ul>	<p><b>d'activité physique par semaine, étant la référence) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-1,9 heures/semaine : 1,07 ; IC 95% (0,75-1,54)</li> <li>- 2-3,9 heures/semaine : 0,86 ; IC 95% (0,60-1,22)</li> <li>- 4-6,9 heures/semaine : 0,61 ; IC 95% (0,40-0,92)</li> <li>- &gt;7 heures/semaine : 0,49 ; IC 95% (0,19-1,23)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3234 sujets pré-diabétiques (âge moyen : 51 ans)</li> <li>- Randomisation : placebo (1082), metformine (1073) et règles hygiéno-diététiques (1079)</li> <li>- Suivi : 2,8 ans</li> </ul>	<p><b>Réduction des diabètes incidents :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Règles hygiéno-diététiques vs placebo : 58 % ; IC 95% (48%-6%)</li> <li>- Metformine vs placebo : 31%; IC 95% (17% - 43%)</li> <li>- Règles hygiéno-diététiques vs metformine : 39% ; IC 95% (24%-51%)</li> </ul>	Knowler <i>et al.</i> , 2002
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 424 hommes non diabétiques (âge moyen : 75 ans)</li> <li>- Evaluation de l'activité physique à l'inclusion par questionnaire</li> <li>- Suivi : 5 ans</li> </ul>	<p><b>OR de développement d'une intolérance au glucose en fonction d'activités physiques spécifiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bicyclette 20 min /jour : 0,37 ; IC 95% (0,20-0,70)</li> <li>- Jardinage 20 min /jour : 0,33 ; IC 95% (0,16-0,66)</li> <li>- Marche 20 min /jour : 0,92 ; IC 95% (0,46-1,88)</li> </ul>	Van Dam <i>et al.</i> , 2002
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 74240 femmes caucasiennes non diabétiques (âge moyen : 63,8 ans)</li> <li>- Evaluation de l'activité physique à l'inclusion par questionnaire</li> <li>- Suivi : 5,1 ans</li> </ul>	<p><b>- HR de diabète de type 2 incident par quintile d'activité physique totale, le 1<sup>er</sup> quintile étant la référence :</b></p> <p>5<sup>ème</sup> quintile : 0,67; IC 95% (0,56–0,81) ; P pour la tendance : 0,002</p> <p><b>- HR de diabète de type 2 incident par quintile de marche, le 1<sup>er</sup> quintile étant la référence :</b></p> <p>5<sup>ème</sup> quintile : 0,74 ; IC 95% (0,62-0,89) ; p pour la tendance &lt;0,001</p>	Hsia <i>et al.</i> , 2005
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 487 sujets intolérants au glucose (âge moyen : 55 ans)</li> <li>- Randomisation : Groupe Actif (activité physique modérée à intense au moins 30 min /jour) et Groupe Contrôle</li> <li>- Evaluation de l'activité physique à l'inclusion par questionnaire et durant les visites annuelles de suivi.</li> <li>- Suivi : 4,1 ans</li> </ul>	<p><b>RR de développement d'un diabète de type 2 incident :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,5 heure/semaine d'activité de loisir : 0,52 ; IC 95% (0,31-0,89)</li> <li>- 3,8 heures/semaine d'activité de loisir : 0,34 ; IC 95% (0,19-0,62)</li> </ul>	Laaksonen <i>et al.</i> , 2005

HR : Hazard ratio ; IC 95%: Intervalle de confiance à 95%; MET : metabolic equivalent ; OR : Odd Ratio ; RR : risque relatif

## **F. Activité physique et pathologie cérébro-vasculaire**

Même si des résultats divergents ont pu être rapportés, des méta-analyses ont montré que la pratique d'une AP est associée à une diminution du risque de présenter un accident vasculaire cérébral (AVC) qu'il soit ischémique ou hémorragique et ceci, même pour des exercices de faible intensité, dans la population générale (Lee *et al.*, Stroke. 2003 ; Wendel-Vos *et al.*, 2004). De tels effets favorables de la pratique d'AP sur la pathologie cérébro-vasculaire ont pu être observés spécifiquement chez les sujets âgés, dans des études transversales (Sacco *et al.*, 1998) et longitudinales (Willey *et al.*, 2009).

## **G. Activité physique et pression artérielle**

L'inactivité est associée, chez le sujet d'âge moyen à une augmentation du risque de développer une hypertension artérielle (HTA) de l'ordre de 30 à 50%. Il existe des arguments solides quant au bénéfice de l'AP sur les valeurs de pression artérielle (PA). Dans une méta-analyse incluant 2419 sujets âgés de 21 ans à 79 ans, Whelton *et al.* rapportent que la pratique d'AP en endurance est associée à une diminution des valeurs de PA systolique (-4,9 mmHg) et diastolique (-2,6 mmHg), chez les normotendus, chez les hypertendus, chez les sujets sans surpoids et chez les sujets avec surpoids (Whelton *et al.*, 2002). Même si les diminutions de PA paraissent faibles, il a été montré qu'une diminution de 3 mmHg de la PA pouvait être associée à une diminution de la morbidité cardiaque de 5 à 9%, du risque d'AVC de 8% à 14% et de la mortalité totale de 4% (Cook *et al.*, 1995).

Le bénéfice de l'AP sur les valeurs de PA, spécifiquement chez les personnes âgées, a été évalué dans des études souvent de petite envergure avec des résultats parfois divergents. Certaines études rapportent des effets favorables de l'AP sur les PA systolique et diastolique (Braith *et al.*, 1994), uniquement pour la PA systolique (Vaitkevicius *et al.*, 2002) et chez des sujets âgés hypertendus (Seals *et al.*, 1997 ; Hagberg *et al.*, 1989). D'autres études, au contraire, n'observent de bénéfice de programme de reconditionnement que sur la PA diastolique, comme Stewart *et al.*, qui dans un essai randomisé contrôlé de 6 mois incluant un programme d'AP mixte (exercices en endurance et en résistance) n'observent pas de modification significative de la PA systolique. Dans cette étude, il est intéressant de noter que la VOP carotido-fémorale, qui est une estimation non invasive de la rigidité artérielle aortique, n'est pas modifiée par le programme d'entraînement physique (Stewart *et al.*, 2005). Certaines AP spécifiques comme la natation ne semblent pas avoir des effets bénéfiques sur la PA (Cox *et al.*, 2006).

**Tableau 5 : Activité physique et pression artérielle : méta-analyses et principales études chez les sujets âgés**

Population et interventions	Critères de jugement	Référence
<p>- Essai randomisé contrôlé : 44 sujets sédentaires en bonne santé (60 à 79 ans) répartis dans un Groupe d'Activité Physique Modérée (70% de la <math>\dot{V}O_{2max}</math>), un Groupe d'Activité Physique Intense (70 à 85% de la <math>\dot{V}O_{2max}</math>) et un Groupe Contrôle</p> <p>- Suivi : 6 mois</p>	<p><b>Modification de la PA dans les groupes pratiquant de l'activité physique, le groupe contrôle étant la référence</b></p> <p>- <u>PAS (p&lt;0,005) :</u></p> <p>* Groupe d'Activité Physique Modérée : -9 mmHg</p> <p>* Groupe d'Activité Physique Intense : -8 mmHg</p> <p>- <u>PAD (p&lt;0,005) :</u></p> <p>* Groupe d'Activité Physique Modérée : -8 mmHg</p> <p>* Groupe d'Activité Physique Intense : -7 mmHg</p>	Braith <i>et al.</i> , 1994
<p>- 21 sujets âgés (âge moyen :68,5 ans) randomisés dans un Groupe Actif (50-85% de la charge maximale tolérée, 3,6 heures/semaine) et un Groupe Contrôle</p> <p>- Suivi : 16 semaines</p>	<p><b>Evaluation comparée de la PAS sur 24 heures et PAD sur 24 heures entre le Groupe Actif et le Groupe Contrôle</b></p> <p>- Groupe Actif</p> <p>*PAS 24 heures : - 7,9 mmHg (p = 0,0001)</p> <p>* PAD 24 heures : - 3,6 mmHg (p=0,002)</p> <p>- Groupe Contrôle : NS</p>	Jessup <i>et al.</i> , 1998
<p>- Méta-analyse de 7 essais randomisés contrôlés, incluant des sujets de plus de 50 ans</p>	<p><b>Evaluation comparative des pressions artérielles dans les Groupe Actif vs Groupe Contrôle</b></p> <p>- PAS : -2mmHg ; IC95% (-4 - -1mmHg)</p> <p>- PAD: -1mmHg; IC95% (-2 - 0 mmHg)</p>	Kelley <i>et al.</i> , 2001
<p>- Méta-analyse : 54 essais randomisés incluant 2419 sujets (âgés de 21 à 79 ans)</p>	<p><b>Effet de la pratique d'exercices en aérobie sur la PA</b></p> <p>- PAS : -3,84 mmHg ; IC 95% (-4,97</p>	Whelton <i>et al.</i> , 2002

- Suivi moyen : 12 semaines - Modification moyenne de la PA (mmHg)	- -2,72), p<0,001 - PAD : -2,58mmHg ; IC 95% (-3,35 - -1,81), p<0,001	
-22 sujets âgés (âge moyen : 84,5 ans) inclus dans un programme de réentraînement (60-80% de la FC <sub>max</sub> ), 30 min, 3 fois/semaine - Suivi : 6 mois	<b>Modification des valeurs de PA après l'entraînement, le sujet étant son propre témoin</b> - PAS : 133 mmHg vs 146 mmHg ; p=0,01 - PAD : 70mmHg vs 78mmHg ; p=0,15	Vaitkevicius <i>et al.</i> , 2002
- Essai randomisé contrôlé incluant 104 sujets âgés (âge moyen :63 ans) hypertendus répartis en 2 groupes : Groupe Actif (exercices en résistance et endurance [60-90% de la FC <sub>max</sub> ] et Groupe Contrôle - Suivi : 6 mois	<b>Evaluation comparative des pressions artérielles dans les Groupe Actif vs Groupe Contrôle</b> -PAS : -0,8 ; IC 95% (-4,4- 2,8), p=0,67 -PAD : -2,2 ; IC 95% (-4,1- -0,3), p=0,02	Stewart <i>et al.</i> , 2005
- Essai randomisé : 116 femmes (50-70 ans) réparties dans deux types de programme de reconditionnement : marche et natation - Suivi : 6 mois	<b>Evaluation comparée de l'effet du programme de natation vs programme de marche sur les valeurs de PA</b> - PAS : + 4,4 mmHg ; IC 95% (1,2-7,5), p = 0,008 - PAD : + 1,4 mmHg ; IC 95% -0,14-3,0), P = 0,07	Cox <i>et al.</i> , 2006

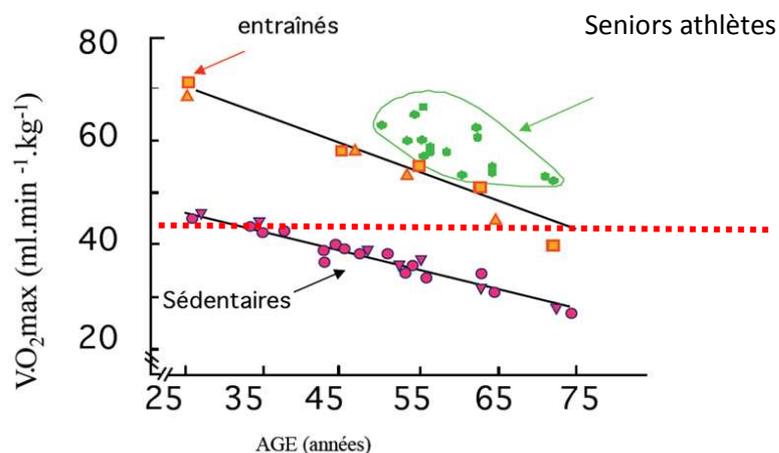
IC 95% : intervalle de confiance de 95% ; ; NS : non significatif ; PAS : PA systolique ; PAD : PA diastolique

## H. Activité physique et performances cardio-respiratoires

Les performances cardio-respiratoires maximales, comme la  $VO_{2max}$ , sont associées dans la population générale en bonne santé (Kodama *et al.*, 2009) et chez les personnes âgées (Stathokostas *et al.*, 2004) à la mortalité totale, à l'état de santé, à la pathologie coronarienne et aux capacités fonctionnelles (Sui *et al.*, 2007). Une valeur de  $\dot{V}O_{2max}$  inférieure à 15-18 ml kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> compromet la fonctionnalité de la personne âgée et l'expose

à un risque de dépendance pour les activités élémentaires de la vie quotidienne (Activity of Daily Living [ADL]). Le seuil d'une  $\dot{V}O_{2max}$  à  $18 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  est d'ailleurs retenu par l'« *US Social Security Administration* » comme le seuil à risque de perte de l'indépendance (Social Security Administration. 2005). La  $\dot{V}O_{2max}$  décline avec l'avancée en âge de l'ordre de 10% par décennie, mais ce déclin ne serait pas linéaire, il serait plus marqué chez le sujet âgé que chez le sujet d'âge moyen (Fleg *et al.*, 2005; Jackson *et al.*, 2009). Ce déclin apparaît également plus important chez les sujets âgés qui présentent un surpoids et/ou un faible niveau d'AP. La pratique d'une AP en endurance est associée à une augmentation de la  $\dot{V}O_{2max}$  quel que soit l'âge. Il a également été montré que la  $\dot{V}O_{2max}$  de séniors marathoniens pouvait être similaire à celle de jeunes adultes de 20 ans sédentaires (Wilson *et al.*, 2000 ; Heath *et al.*, 1981).

**Figure 2 : Evaluation comparative de la  $\dot{V}O_{2max}$  en fonction de l'âge et du niveau d'activité physique (d'après Heath *et al.*, 1981).**



Le déclin avec l'âge de la  $\dot{V}O_{2max}$  chez les athlètes âgés comparativement aux sujets âgés sédentaires est sujet à débat. Cette diminution de la  $\dot{V}O_{2max}$  pourrait être plus marquée chez les athlètes que chez les sujets sédentaires (Pimentel *et al.*, 2003).

Le bénéfice des programmes de reconditionnement en aérobie a été établi chez les personnes âgées, mais souvent dans de petites séries incluant des sujets âgés « *sélectionnés* » fréquemment en bon état physiologique, sans troubles cognitifs et sans limitations ostéo-articulaires. Ainsi Malbut *et al.* ont observé après 24 semaines de reconditionnement (75% - 80% de la  $\dot{V}O_{2max}$ ) une augmentation de 15% de la  $\dot{V}O_{2max}$  chez des personnes âgées (Malbut *et al.*, 2002) et de manière similaire, Evans *et al.* ont montré dans une petite série de sujets très âgés (80,3 ans) une augmentation de 15% du pic de consommation d'oxygène ( $\dot{V}O_{2pic}$ ) après 108 séances d'entraînement en endurance à 60-85% de la  $\dot{V}O_{2pic}$  (Evans *et al.*, 2005). Il apparaît que ce sont les sujets âgés qui ont la  $\dot{V}O_{2max}$  la plus basse qui amélioreraient le plus leur capacité aérobie maximale lors de programme d'entraînement en endurance (Vaitkevicius *et al.*, 2002).

La question d'une diminution compensatoire des AP le restant du nyctémère chez les sujets qui participent à des programmes structurés d'entraînement reste débattue (Goran *et al.*, 1992).

## **I. Activité physique et prévention primaire et secondaire des cancers**

De très nombreuses études épidémiologiques longitudinales se sont intéressées à la relation entre la pratique d'une AP et le risque de développer un cancer incident chez des sujets asymptomatiques de pathologies néoplasiques (prévention primaire). Une association

inverse jugée « *convaincante* » entre AP et risque de cancer incident a été rapporté par la « *World Cancer Research Fund* » et l' « *American Institute for Cancer Research* » pour le cancer du colon et le cancer du sein (Friedenreich *et al.*, 2002).

La relation entre pratique d'une AP et diminution du cancer du colon est bien étayée dans la littérature, mais uniquement par des études observationnelles, pas spécifiquement chez les personnes âgées et avec pour certaines d'entre-elles, des résultats divergents (Nilsen *et al.*, 2008; Slattery *et al.*, 2002).

L'ampleur précise de la diminution de l'incidence du cancer du colon qui est associée à la pratique d'une AP reste discutée. Une méta-analyse récente évaluant l'association entre pratique d'une AP de loisir et le cancer du colon incident objective une diminution du risque de cancer du colon entre 14 et 20% (Harris *et al.*, 2009), valeurs plus basses que celles rapportées par des méta-analyses plus anciennes (21-29%) (Samad *et al.*, 2005).

De tels résultats doivent être interprétés avec prudence, et la réalité de l'association inverse observée entre AP et cancer du colon doit être discutée, compte tenu de l'existence de nombreux biais et de difficultés méthodologiques potentielles qui peuvent entraîner une distorsion des résultats (biais de confusion des études non randomisés et contrôlés, biais de mesure de l'AP, biais de dilution à la régression, biais de survie, biais de publication et hétérogénéité des méta-analyses) (Friedenreich *et al.*, 2006).

La typologie exacte des AP, (intensité, fréquence, types [endurance, résistance, loisir, sport]) qui est associée de manière optimale à une diminution du risque du cancer du colon n'est pas connue.

Contrairement au cancer du colon, une association inverse entre AP et cancer du rectum n'a pas été retrouvée formellement.

Les mécanismes physiopathologiques précis qui sous-tendent la diminution du risque de cancer du colon chez les sujets qui pratiquent des AP restent inconnus. Les hypothèses évoquées incluent notamment des modifications hormonales, métaboliques, inflammatoires, des modifications du temps de transit intestinal et des modifications de la composition de la bile.

L'association inverse entre AP et risque de cancer du sein incident est également considérée comme « *convaincante* » même si elle apparaît moins bien étayée que celle concernant le cancer du colon. Les études épidémiologiques (effectuées dans la population générale non spécifiquement gériatrique) ont rapporté une diminution du risque de cancer sein incident, de l'ordre de 20% chez les femmes qui pratiquent des AP (Monninkhof *et al.*, 2007). L'association apparaît plus forte chez les femmes post-ménopausées que pré-ménopausées (Friedenreich *et al.*, 2008 ; Peters *et al.*, 2009).

Comme pour le cancer du colon, les données disponibles sont issues essentiellement d'études observationnelles longitudinales, lesquelles peuvent présenter des biais potentiels ou des limites méthodologiques.

La nature exacte des AP à pratiquer pour diminuer de manière optimale le risque de cancer du sein n'est pas connue.

Le rationnel physiopathologique derrière cette association épidémiologique AP - cancer du sein demeure imparfaitement compris. Différentes hypothèses sont évoquées, impliquant

notamment les hormones sexuelles, l'inflammation chronique, l'insulino-résistance et des modifications de la composition corporelle (Friedenreich *et al.*, 2002).

L'association inverse entre AP et incidence des autres cancers n'est pas établie avec certitude. L'association AP - cancer est jugée « *probable* » pour le cancer de la prostate, « *possible* » pour le cancer de l'endomètre et du poumon et « *insuffisante* » pour le cancer du testicule et de l'ovaire.

De nombreuses équipes ont évalué le bénéfice de mesures hygiéno-diététiques chez des sujets, non spécifiquement âgés, présentant des cancers (prévention secondaire), tout particulièrement chez les femmes présentant un cancer du sein à un stade précoce.

Parmi ces mesures, l'effet de l'AP a souvent été apprécié avec, malgré certains résultats disparates, une faisabilité et une tolérance qui apparaît bonne et des bénéfices observés sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux, la force musculaire, le fonctionnement moteur, l'asthénie et la qualité de vie. La généralisation de tels résultats doit rester prudente en raison de l'importante hétérogénéité des sujets survivants de pathologie cancéreuse, en terme de caractéristiques démographiques (âge, sexe), de comportement (tabac, alcool, obésité), de type de cancer, de type de traitement à visée oncologique et dans la nature des effets indésirables. Par ailleurs, certaines études ne sont pas randomisées et/ou ne comprennent pas de groupe contrôle, ce qui rend les résultats délicats à interpréter (l'association entre la variable dépendante et indépendante tend à être surestimée).

Néanmoins, malgré ces réserves, la pratique d'AP peut s'avérer bénéfique sur des paramètres subjectifs (qualité de vie) et objectifs (performances cardio-respiratoires) comme l'illustre la méta-analyse de Mc Neely *et al.*, incluant exclusivement des femmes

d'âge moyen présentant un cancer du sein, issues d'essais randomisés contrôlés (McNeely *et al.*, 2006). Dans ses recommandations de 2006, « *l'American Cancer Society* », insiste (en compléments des recommandations nutritionnelles) sur l'importance de l'AP chez les sujets atteints de cancer (Doyle *et al.*, 2006).

Comparativement aux sujets d'âge moyen, les personnes âgées présentant un cancer sont à plus haut risque de présenter une limitation fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne et donc de dépendance physique et ce, d'autant plus qu'il existe des comorbidités associées (Hewitt *et al.*, 2003).

Quelques études randomisées avec groupe contrôle ont évalué le bénéfice des AP spécifiquement chez des personnes âgées présentant un cancer.

L'étude « *Project Leading the Way in Exercise and Diet (LEAD)* » est une étude randomisée contrôlée visant à évaluer l'effet des mesures hygiéno-diététiques (nutrition et AP) à domicile, pendant 6 mois, chez des sujets de plus de 65 ans présentant un cancer du sein ou de la prostate. Les effectifs calculés *à priori* de sujets à inclure n'ont pu être atteints, si bien que l'étude manque de puissance, mais une tendance à l'amélioration fonctionnelle dans le « *groupe actif* » est observée comparativement au « *groupe contrôle* » (Demark-Wahnefried *et al.*, 2006).

L'étude « *Reach out to ENhance Wellness (RENEW)* » est également une étude randomisée contrôlée, visant à évaluer le bénéfice d'un programme de mesures hygiéno-diététiques à domicile pendant 12 mois chez des sujets âgés obèses de plus de 65 ans, survivants depuis plus de 5 ans d'un cancer colorectal, mammaire ou prostatique. Il apparaît que le « *groupe*

*actif* » rapporte significativement un moindre déclin fonctionnel, comparativement au « *groupe contrôle* » (Morey *et al.*, 2009).

## **J. Activité physique, densité minérale osseuse et risque de fractures.**

### **1. Activité physique et densité minérale osseuse (DMO)**

L'évaluation du bénéfice de la pratique d'AP sur la DMO demeure complexe à évaluer dépendant du type d'exercices pratiqués, du site d'évaluation de la DMO (col fémoral vs rachis) et de la méthodologie des études proposées.

L'absence de bénéfice de l'AP sur la DMO a pu être rapportée dans certaines études, comme la méta-analyse de Wolff *et al.*, qui comprend des essais randomisés et non randomisés incluant des femmes pré et post-ménopausées (Wolff *et al.*, 1999). De manière similaire, Kelley *et al.*, dans une autre méta-analyse n'incluant que des essais randomisés, n'observent pas de bénéfice de l'AP sur la DMO du col fémoral chez des femmes post-ménopausée (âge moyen de 65 ans) (Kelley *et al.*, 2006). Plus récemment, Martyn St James *et al.*, également dans une méta-analyse, incluant des femmes post-ménopausées issues d'essais randomisés et non randomisés, ne montrent pas d'association entre la pratique de la marche et la DMO au niveau du col fémoral et au niveau du rachis lombaire (Martyn-St James *et al.*, 2008).

A l'inverse, Wallace *et al.* dans une méta-analyse déjà ancienne, incluant des femmes pré et post ménopausées issues de 15 essais randomisés, observent un bénéfice des AP (sans et avec impact) au niveau du rachis lombaire mais pas au niveau de la tête fémorale (Wallace *et al.*, 2000).

La revue de la littérature de Todd *et al.* permet peut-être de mieux interpréter ces résultats discordants, dans la mesure où elle évalue les bénéfices de la pratique d'AP dans des études d'intervention uniquement, en intégrant la nature de l'activité pratiquée, l'intensité de l'activité pratiquée, l'importance du bénéfice et le site de mesure de la DMO (Todd *et al.*, 2003). De manière générale, les AP à faible impact (natation, par exemple) ont peu d'effet sur la DMO. La pertinence clinique de l'effet de l'AP sur la DMO demeure discutable car de faible amplitude, comme le souligne une méta-analyse qui rapporte une augmentation de la DMO du col fémoral de seulement de 2,4% après la pratique d'AP en aérobie pendant 8 à 24 mois, comparativement au groupe contrôle (Kelley *et al.*, 1998). Peu d'études ont évalué la relation entre la pratique d'AP et la qualité de l'os (micro-architecture osseuse).

**Tableau 6 : Activité physique et densité minérale osseuse (DMO) : études d'intervention (d'après Todd *et al.*, 2003)**

Type d'intervention	Effet sur la DMO	Site de mesure de la DMO
Natation	0	-
Marche	- Prévient la perte future	Hanche, rachis lombaire
Exercice en endurance à faible impact	- Prévient la perte future - Pourrait augmenter la DMO	Hanche, rachis lombaire
Exercice en endurance à fort impact	- Augmente la DMO	Hanche, rachis lombaire
Musculation	- Augmente la DMO	Hanche, rachis lombaire, radius
Course	- Augmente la DMO	Hanche, rachis lombaire
Squash	- Augmente la DMO	Hanche, rachis lombaire

## **2. Activité physique et risque de fracture**

Contrairement au sujet d'âge moyen, la survenue d'une fracture chez le sujet âgé est plus souvent d'origine multifactorielle, (Robbins *et al.*, 2007), comme cela a été montré chez des sujets âgés non institutionnalisés (Chen *et al.*, 2009) mais également chez des sujets âgés institutionnalisés où la diminution de la DMO estimée par ultra-sons n'apparaît plus comme un facteur de risque de fracture (Stolee *et al.*, 2009).

La prévention des fractures doit tenir compte des spécificités du sujet âgé mais également des particularités des chutes du sujet âgé, un des déterminants majeurs des fractures.

L'AP, comme outil de prévention de la fracture du sujet âgé ne peut être qu'un « *des maillons* » d'une approche multidimensionnelle visant à réduire le risque fracturaire.

Les relations entre AP et risque fracturaire demeurent complexes. Plusieurs études longitudinales ont montré une association inverse entre la pratique d'une AP et le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, chez la femme âgée, comme la « *Nurses' Health Study* » (Feskanich *et al.*, 2002), chez l'homme âgé comme la « *Finnish Twin Cohort* » (Kujala *et al.*, 2000) ou l'« *Uppsala Longitudinal Study of Adult Men* » (Michaëlsson *et al.*, 2007).

Dans une méta-analyse récente incluant 13 études prospectives évaluant l'association entre l'AP et le risque de fracture du col du fémur, Moayeri rapporte une diminution significative de 38 et 45% de fracture du col du fémur, respectivement chez les femmes et les hommes, ceci chez les sujets pratiquant des exercices d'intensité modérée à vigoureuse comparativement aux sujets sédentaires (Moayeri, 2008).

Certaines études rapportent cependant des résultats contradictoires, avec une absence de diminution significative des fractures incidentes notamment après ajustement à certains facteurs confondants (Gregson *et al.*, 2010).

Le bénéfice de la pratique d'AP sur les autres fractures reste moins bien documenté. Des effets négatifs de la pratique d'AP ont pu être observés pour les fractures des membres supérieurs, notamment la fracture du poignet (Gregg *et al.*, 1998 ; Gregson *et al.*, 2010).

La nature, la fréquence et l'intensité de l'AP qui diminuent de manière optimale le risque de fracture restent encore débattues (Gregg *et al.*, 2000).

## **K. Activité physique et risque de chute**

La chute, véritable syndrome gériatrique, est d'origine multifactorielle impliquant des facteurs prédisposants (troubles visuels, troubles cognitifs,...) en interaction avec des facteurs précipitants (troubles conductifs cardiaque de haut grade, hypotension orthostatique,...) où le rôle de la iatrogénie est loin d'être négligeable. La prévention des chutes peut comporter des actions uniques ou des interventions multidimensionnelles.

Parmi les interventions uniques la promotion des AP est l'une des mieux évaluées. Dans une revue de la littérature incluant uniquement des essais randomisés contrôlés, publiés entre 1985 à 2009, chez des sujets de plus de 65 ans, Tinetti *et al.* ont retenu 25 études évaluant l'impact de l'AP sur le risque de chute (Tinetti *et al.*, 2010). Parmi ces 25 études, 19 concernent des AP incluant des exercices avec un travail de la force, de l'équilibre, de la souplesse voire de l'endurance (14 études comprenant des exercices combinés et cinq études évaluant un seul type d'exercice) et six études impliquent le Tai chi. Quatre sur les six

études comprenant du Tai Chi rapportent une diminution significative des chutes de 25 à 33%. Neuf sur 14 études comprenant des AP combinées montrent une diminution du risque de chute de 25 à 46%. Parmi les cinq études comprenant un seul type d'exercice, seule une étude rapporte une diminution significative du risque de chute.

De manière similaire, une méta-analyse incluant 44 essais randomisés rapporte un effet bénéfique des AP pour la prévention des chutes, surtout pour les exercices, d'intensité élevée, incluant un travail de l'équilibre, et pas pour les AP n'incluant que la marche (Sherrington *et al.*, 2008).

De tels bénéfices de la pratique d'AP sur la réduction du risque de chute ont pu être observés chez des sujets âgés hospitalisés, chez des sujets âgés fragiles (Lord *et al.*, 2003) et institutionnalisés (Cameron *et al.*, 2010) mais avec, dans cette dernière situation, des résultats parfois discordants (Nowalk *et al.*, 2001).

Les interventions multidimensionnelles visant à prévenir le risque de chute comprennent notamment la promotion des AP, les conseils diététiques, la correction des troubles visuels, le réaménagement du domicile et la réévaluation de l'ordonnance médicamenteuse. Ces interventions apportent des résultats parfois divergents. Certaines rapportent une diminution significative du risque de chute (Chang *et al.*, 2004, Gillespie *et al.*, 2009) d'autres, surtout celles qui ne proposent que des conseils sans interventions directes, ne montrent pas d'effet sur la réduction du risque de chute (Gates *et al.*, 2008, Cameron *et al.*, 2010, de Vries *et al.*, 2010).

Enfin certaines interventions multidimensionnelles ne se sont pas montrées plus efficaces que des interventions uniques (Campbell *et al.*, 2007).

## L. Activité physique et cognition

De nombreuses études ont évalué le bénéfice de l'AP sur les fonctions cognitives. Elles se caractérisent par une grande hétérogénéité, en particulier en raison de la diversité des fonctions cognitives évaluées et de la multitude des tests cognitifs utilisés. Dans le « *Canada's Physical Activity Guidelines* » Paterson *et al.*, dans une revue de la littérature, rapportent que sept études longitudinales sur neuf et sept études d'intervention sur douze montrent un bénéfice cognitif des AP (Paterson *et al.*, 2010).

Plusieurs études longitudinales ont observé une association inverse entre la pratique d'une AP et le risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer incidente.

Il s'agit le plus souvent d'études non randomisées, qui évaluent à l'inclusion le niveau d'AP (souvent par questionnaire) en excluant les sujets qui présentent des troubles cognitifs (troubles cognitifs prévalents) et qui en fin de suivi, à l'aide de tests neuropsychologiques validés quantifient et caractérisent les démences incidentes qui sont survenues.

Ainsi Laurin *et al.* dans une étude déjà ancienne, en utilisant les données de la « *Canadian Study of Health and Aging* » observent une diminution significative de 50% du risque de démence incidente chez les sujets qui pratiquent une AP comparativement aux sujets sédentaires (Laurin *et al.*, 2001). La même tendance a été observée par Wilson *et al.* (Wilson *et al.*, 2002), par Wang *et al.* (Wang *et al.*, 2002), par Abbot *et al.* avec la « *Honolulu-Asia Aging Study* » (Abbott *et al.*, 2004), par Podewills *et al.* à partir de la « *Cardiovascular Health Cognition Study* » (Podewils *et al.*, 2005), par Rovio *et al.* (Rovio *et al.*, 2005), par Larson *et al.* à partir des données de la « *Adult Changes in Thought (ACT) Study* » (Larson *et al.*, 2006)

et Scarmeas *et al.* à partir de la « *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP)* » (Scarmeas *et al.*, 2009).

Certains auteurs n'ont pas rapporté de bénéfices « *cognitifs* » de la pratique d'AP, comme Broe *et al.* à partir de la « *Sydney Older Persons Study* » (Broe *et al.*, 1998).

L'interprétation de tels résultats doit rester prudente, s'agissant d'études longitudinales non randomisées. A nouveau, de nombreux biais peuvent entraîner une distorsion des résultats (biais d'évaluation de l'AP, inclusion à tort de sujets présentant une maladie d'Alzheimer infra-clinique, biais de dilution de la régression, biais de survie, biais de confusion,...).

Les caractéristiques précises de l'AP qui sont associées de manière optimale à une diminution du risque de démence, ne sont pas connues.

De même, les mécanismes physiopathologiques qui permettent d'expliquer de telles associations ne sont pas connus. L'AP étant associée à un meilleur contrôle de certains facteurs de risque vasculaire et à une diminution des AVC, la diminution constatée des démences chez les sujets qui pratiquent des AP pourrait être en rapport avec une moindre incidence d'évènements cérébrovasculaires.

Une telle hypothèse concernerait les démences vasculaires mais également la maladie d'Alzheimer pour laquelle le rôle des facteurs vasculaires dans la genèse des lésions neurodégénératives (plaques séniles, dégénérescences neurofibrillaires) est suggéré par certains auteurs (De la Torre, 2010).

D'autres hypothèses physiopathologiques sont évoquées, notamment à partir d'études réalisées chez l'animal : diminution de l'atrophie cérébrale liée à l'âge (Colcombe *et al.*,

2003), augmentation de la plasticité cérébrale (Colcombe *et al.*, 2004), augmentation de la perfusion sanguine cérébrale (Rogers *et al.*, 1990), développement de l'angiogenèse (Black *et al.*, 1990), augmentation de l'expression des Brain-Derived Neurotrophic factor (BDNF) et Nerve Growth Factor (NGF) (Neeper *et al.*, 1996), diminution de l'inflammation (Reuben *et al.*, 2003), augmentation de la concentration de certains neurotransmetteurs (Blomstrand *et al.*, 1989), augmentation de l'insulin-like growth factor de type 1 (IGF-I) (Borst *et al.*, 2002) et diminution de la charge amyloïde (Adlard *et al.*, 2005).

La pratique d'une AP peut aussi être un marqueur du « *life engagement* » pouvant contribuer au développement d'une vie sociale riche, laquelle serait associée à une diminution du risque de développer une démence (Fratiglioni *et al.*, 2004).

Récemment, il a également été montré que la pratique d'une AP pourrait prévenir le risque de survenue du « *Mild Cognitive Impairment (MCI)* », ou déclin cognitif léger, qui représente une entité nosologique hétérogène de sujets qui sur le plan cognitif ne sont pas « *normaux* » ni « *déments* » mais dont le risque de conversion annuelle vers une démence est de l'ordre de 10% alors qu'il n'est que de 1% chez les sujets « *normaux* » du même âge (Etgen *et al.*, 2010).

Le bénéfice de la pratique d'AP chez les sujets présentant des troubles cognitifs établis (démence), en terme de maintien des capacités cognitives, de maintien de la fonctionnalité, de prévention des troubles du comportement ou de diminution de la mortalité reste incertain voire non établi (Forbes *et al.*, 2008).

La pratique d'AP a montré une efficacité dans la prise en charge des syndromes dépressifs majeurs dans la population générale et chez les personnes âgées (Blumenthal *et al.*, 1999).

Des effets favorables de l'AP sur le bien être, la qualité de vie et l'anxiété ont également été rapportés (Herring *et al.*, 2010).

### **M. Activité physique chez les sujets très âgés et fragiles**

Les modalités et les résultats attendus chez les sujets très âgés, fragiles ou dépendants sont différents de ceux souhaités chez le seniors en bon état de santé physiologique, ne présentant pas de comorbidités significatives ou n'ayant pas de limitations fonctionnelles.

Les AP proposées incluent moins souvent des exercices en endurance, mais plus souvent des AP en résistance, des exercices de souplesse, d'équilibre, à des intensités souvent plus modérées. Les bénéfices attendus concernent essentiellement la force, la fonction et la dépendance. Il est également important que les AP proposées n'induisent pas de complications (douleur, tendinopathies, chute).

Il apparaît établi que des programmes de reconditionnement chez les sujets très âgés permettent d'augmenter la force (Fiatarone *et al.*, 1994 ; Rydwick *et al.*, 2008 ; Rydwick *et al.*, 2010) et la fonction (Keysor, 2003 ; Capodaglio *et al.*, 2007 ; Mian *et al.*, 2007 ), même si des résultats divergents ont pu être rapportés chez des sujets âgés fragiles (Faber *et al.*, 2006).

Le bénéfice de l'AP sur la dépendance est plus discuté notamment chez les sujets âgés très fragiles (Daniels *et al.*, 2008). Deux essais randomisés contrôlés récents n'ont pas permis de retrouver de bénéfices significatifs de programme d'AP sur les ADL chez des sujets âgés institutionnalisés déconditionnés (Dechamps *et al.*, 2010) et chez des sujets âgés institutionnalisés majoritairement déments (Littbrand *et al.*, 2009). Une revue récente de la littérature incluant 49 essais randomisés chez des sujets âgés institutionnalisés rapporte

cependant des résultats favorables de programme de rééducation, tout particulièrement sur la mobilité (Foster *et al.*, 2010).

## **N. Effet délétère de la pratique d'activité physique et sportive d'intensité vigoureuse chez le senior.**

Plusieurs études ont observé, dans la population générale, qu'un effort physique d'intensité vigoureuse, précède voire pourrait induire la survenue de syndromes coronariens aigus. La méthodologie utilisée est souvent le "*case cross-over design*" (Maclure, 1991). Ainsi Mittelman *et al.* observent chez 1228 sujets de 62 ans que la pratique d'un exercice physique intense est associée dans l'heure suivante à un risque relatif (RR) de survenue d'un infarctus du myocarde de 5,9, comparativement à l'absence de pratique d'AP ou de la pratique d'AP d'intensité modérée (Mittelman *et al.*, 1993). Ce risque apparaît plus élevé chez les sujets sédentaires que chez les sujets pratiquant des AP.

D'autres études retrouvent des résultats similaires chez des sujets d'âge moyen, comme l'étude de Hallqvist *et al.* incluant 699 sujets de 43 ans issus du « *Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP)* » (RR: 6,1), (Hallqvist *et al.*, 2000), l'étude de Bayling *et al.* incluant 520 sujets de 57 ans (RR: 4,9) (Bayling *et al.*, 2007) et l'étude de von Klot *et al.* incluant 1301 sujets de 61 ans dont 37% entre 65 ans et 74 ans provenant de la « *Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA)* » (RR: 5,7) (von Klot *et al.*, 2008).

Il est important de distinguer le RR du risque absolu de survenue des syndromes coronariens aigus associés et/ou induits par des efforts intenses. Sur la base des données de la

« *Framingham Heart Study* », le risque absolu d'un homme de 50 ans, non-diabétique et non-fumeur, de développer une heure donnée, un infarctus du myocarde est d'environ 1 sur 1 million. Si cet homme est sédentaire et s'il réalise pendant cette heure des efforts physiques intenses, son risque de faire un infarctus augmente de l'ordre de 100 fois mais son risque absolu sera toujours de 1 sur 10000, c'est à dire faible (Anderson *et al.*, 1991).

L'AHA et l'ACC recommandent de réaliser un test d'effort cardiologique avant de débiter des efforts physiques d'intensité vigoureuse chez les sujets diabétiques asymptomatiques (niveau de preuve IIa), chez les hommes asymptomatiques de plus de 45 ans et chez les femmes asymptomatiques de plus de 55 ans (niveau de preuve IIb). De telles précautions ne sont pas retenues par l'« *US Preventive Services Task Force* » (Thompson *et al.*, 2007).

Même si la pratique d'AP d'intensité vigoureuse augmente transitoirement le risque de syndrome coronarien aigu, surtout chez le sujet d'âge moyen sédentaire, la diminution des évènements cardio-vasculaires fatals et non fatals induits par la pratique régulière d'AP (d'intensité modérée voire vigoureuse) contrebalance cet effet délétère.

## **O. Recommandations**

Dans ses recommandations 2007, l'AHA et l'ACSM recommandent aux sujets âgés, en bonne santé, de pratiquer des exercices en endurance d'intensité modérée, 30 min par jour, cinq jours par semaines ou d'intensité vigoureuse, 20 min par jour, trois jours par semaine (niveau de preuve : I, grade de recommandation : A).

Il est également recommandé de pratiquer des exercices de renforcement musculaire deux jours par semaine (niveau de preuve IIa, grade de recommandation A) et des exercices de souplesse 10 min deux fois par semaine (niveau de preuve IIa, grade de recommandation B) et chez les sujets âgés chuteurs ou à risque de chute, il est recommandé d'effectuer des exercices comprenant un travail de l'équilibre (niveau de preuve IIa, grade de recommandation B) (Nelson *et al.*, 2007).

Récemment, la « *British Association of Sport and Exercise Sciences* » a publié ses recommandations et préconise chez les sujets de 18 à 65 ans en bonne santé, 150 min d'exercice d'intensité modérée en aérobie (possibilité de converser pendant l'exercice) par semaine ou 75 min d'exercice d'intensité élevée en aérobie (difficulté de converser pendant l'exercice) par semaine.

Ces recommandations générales ne comportent pas de spécificités pour les personnes âgées. Par contre, il est rappelé de promouvoir l'AP chez tous les sujets en bonne santé (« *All* »), d'encourager les sédentaires à pratiquer quelques AP, même en deçà des recommandations (« *Beginner* ») et chez les sujets entraînés il est souhaitable d'augmenter les AP jusqu'à 300 min d'AP en aérobie d'intensité modérée par semaine (« *Conditioned* »), soit **ABC** (O'Donovan *et al.*, 2010).

## **P. Conclusion de la première partie**

La pratique régulière d'une AP en endurance, même de faible intensité, apporte au sujet âgé des bénéfices considérables pour la santé, concernant essentiellement les pathologies cardio-vasculaires, les facteurs de risque cardio-vasculaire, l'ostéoporose, les chutes et, fait essentiel, une diminution de la mortalité.

Malgré la nécessaire prudence dans l'interprétation des résultats de toutes ces études pour la plupart observationnelles, non randomisées et non contrôlées, l'ampleur de certains bénéfices procurés par la pratique d'AP atteint voire dépasse les bénéfices observés par certains médicaments, notamment chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire, comme les diabétiques.

La sédentarité, véritable fléau de santé publique touche particulièrement les sujets âgés, car comme le publie le « *Center of Disease and Prevention* », le pourcentage de sujets aux Etats Unis en 2008 qui respectent les recommandations de pratique d'AP diminue avec l'avancée en âge passant de 49% chez les 35-44 ans à 39% chez les plus de 65 ans (Center for Disease control and Prevention).

Il convient donc de promouvoir la pratique et surtout la pérennisation des AP chez le senior, par des mesures incitatives.

De telles actions passent par la connaissance des déterminants de la pratique d'AP et de la sédentarité, comme le modèle écologique de Booth *et al.* intégrant des facteurs individuels (« *l'efficacité personnelle perçue* »), des facteurs micro-environnementaux et

**inter-personnels, des facteurs sociétaux, politiques et législatifs (Booth *et al.*, 2001 ;  
Comité scientifique de Kino-Québec, 2004.)**

## Q. Publications et communications en rapport avec la première partie

### 1. Publications

#### a) Articles dans des revues internationales

**T Vogel**, P.-H. Bréchat, P.-M. Leprêtre, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.

Health benefits of physical activity in older patients: a review.  
Int J Clin Pract. 2009 ; 63:303-20.

**b) Articles dans des revues scientifiques françaises indexées par Medline**

PH Bréchat, **T Vogel**, M Berthel, G Kaltenbach, A Le Divenah, C Segouin, R Rymer, J Lonsdorfer.

Analyse de quatorze actions nationales pour le déterminant de santé activités physiques et sportives en France de 2001 à 2006.  
Sante Publique 2009 ; 21:101-18.

P-H Bréchat, **T Vogel**, A Bérard, J Lonsdorfer, G Kaltenbach, M Berthel.

Quelles actions de prévention et quelles organisations pour un vieillissement réussi ?  
Sante Publique. 2008 ; 20:475-87.

PH Bréchat, J Lonsdorfer, **T Vogel**.

Pour une promotion de la santé par des activités physiques et sportives, sûre, personnalisée et accessible pour tous.  
Presse Med. 2007 ; 36:379-80.

### c) Articles pédagogiques

**T Vogel**, A Benetos.

Activité physique et mortalité cardio-vasculaire chez le senior.  
Cah. Année Gérontol 2010 ;2 :59-66.

#### **d) Ouvrages pédagogiques**

P-H Bréchat, **T Vogel**, G Kaltenbach, F Dantoine, D Rivière, D Bertrand, P-M Leprêtre, J Lonsdorfer.

Bénéfices et risques des activités physiques et sportives en gérontologie et santé publique.  
In : Presses de l'EHESP, Rennes ; 2010. p23-32.

PH Bréchat, **T Vogel**, J Lonsdorfer.

Zoom sur le programme national de santé de promotion de la santé par les activités physiques et sportives et de prévention des conduites dopantes.

In : Presse de l'école des hautes études en santé publique. Rennes ; 2008. p 67.

**T Vogel**, PH Bréchat, A Benetos.

Bénéfice de l'activité physique chez le senior.

In : Medecine – Sciences Flammarion, Paris ; 2007. p 596-600.

#### **e) Direction de thèse**

« Activités physiques et sportives chez le senior : enquête auprès d'une population semi-rurale ».

Présentée par Guy Simon.

Thèse de Doctorat en Médecine. Faculté de Médecine de Strasbourg. Avril 2009.

## **2. Communications**

Présentation affichée à un congrès international :

**T Vogel**, Marc Berthel, G Kaltenbach, P-H Bréchat J Lonsdorfer.

Bienfaits de la pratique d'activités physiques et sportives chez le senior : revue générale.  
VII<sup>ème</sup> Congrès International Francophone de Gérontologie et Gériatrie. Québec. Octobre 2006.

### **III. Deuxième partie : Mise en place de la Consultation de l’Aptitude Physique du Senior et évaluation de l’effet du Programme d’Entraînement Personnalisé sur Cycle chez 150 seniors volontaires**

#### **A. Mise en place de la Consultation de l’Aptitude Physique du Senior (CAPS)**

Le pôle de Gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg a pris conscience depuis de nombreuses années de l’importance de l’AP et de la rééducation chez le senior, notamment à travers l’activité de ses deux services de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique (SSRG) qui totalisent 55 lits, de son équipe de rééducateurs et de son plateau technique de rééducation.

C’est dans ce contexte, qu’en 2005, nous nous sommes mobilisés contre la sédentarité du senior et nous avons mis en place la CAPS au pôle de Gériatrie sous l’impulsion du Pr Jean Lonsdorfer, ancien chef de service des Explorations Fonctionnelles et Respiratoires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

A cette époque, la création de la CAPS était en accord la commission interministérielle *“activités physiques et sportives, santé publique, prévention des conduites dopantes”* du ministère en charge de la santé, et correspondait aux attentes des médecins traitants mais également des différents organismes impliqués dans des programmes de prévention,

notamment la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et REUNICA.

Les objectifs initiaux de la CAPS étaient triples : i) évaluer l'aptitude cardio-respiratoire maximale et les paramètres d'endurance des seniors ; ii) évaluer l'effet d'un programme court de reconditionnement physique sur 9 semaines, le PEP'C; iii) assurer la pérennisation de la pratique d'AP grâce à l'aide de partenaires homologués issus du milieu associatif.

La CAPS est destinée aux personnes de 60 ans et plus, sans limite d'âge supérieure sous réserve que les conditions physiologiques et les comorbidités éventuelles présentées par les participants n'entraient pas la faisabilité du PEP'C.

Les contre-indications à la réalisation du PEP'C sont celles qui interdisent la réalisation d'une épreuve d'effort soutenue : les situations médicales d'instabilité cardiorespiratoire, les limitations d'ordre mécanique, surtout ostéo-articulaires (arthrose) et les troubles cognitifs sévères qui compromettent l'adhésion au programme et la compréhension des consignes.

Les sujets sont tous volontaires, adressés par leur médecin traitant pour « *reconditionnement physique* » au sein de la CAPS.

Initialement, la CAPS était localisée dans la salle de rééducation du Pavillon Schutzenberger du pôle de Gériatrie, située à l'hôpital de la Robertsau. Nous avons effectué l'acquisition de plusieurs ergocycles et d'un défibrillateur semi-automatique grâce à des dons et des subventions de milieux associatifs.

Un accord avec le médecin conseil de la sécurité sociale a permis d'obtenir le financement de l'ensemble des étapes du PEP'C.

Grâce à une information locale (fascicule à la MGEN, presse régionale, télévision régionale) et nationale (Journal télévisuel de 20H), le nombre de participants volontaires à la CAPS n'a cessé de croître, au point d'entraîner après deux années de fonctionnement des délais de prise en charge de plusieurs semaines. A titre indicatif, le nombre de participants au PEP'C était de 35 en 2005, 69 en 2006, 73 en 2007 et 258 en 2008. Actuellement, la CAPS assure la prise en charge de 60 seniors par semaine.

Dans ce contexte, une convention a été signée en 2008 entre les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et le groupe ARPEGE - REUNICA permettant d'aménager et de rénover un local dédié au PEP'C au sein du pôle de Gériatrie appelé Centre Alsacien du Mieux Etre du Senior (CAMES). Ce partenariat également a permis d'embaucher deux éducatrices médico-sportives à temps plein pour l'encadrement des séances. La pérennisation de la pratique des AP après la réalisation du PEP'C au sein du pôle de Gériatrie est assurée au sein de la Communauté Urbaine de Strasbourg par une association locale, l'Association Bas-Rhinoise d'Aides aux Personnes âgées (ABRAPA) où les séances de PEP'C, payantes pour les participants, sont encadrées également par un éducateur médico-sportif.

## **B. Evaluation d'un Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle chez 150 seniors volontaires**

Il s'agit d'un travail original dont l'objectif est d'évaluer l'effet du PEP 'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux et les paramètres d'endurance chez 150 seniors volontaires ayant consulté à la CAPS.

## 1. Contexte

Le PEP'C dérive du « *Square Wave Endurance Exercise Test (SWEET)* » développé par Gimenez *et al.* (Gimenez *et al.*, 1982 ; Gimenez *et al.*, 1982). Il s'agit d'un programme d'endurance en aérobie intermittent à charge variable, comprenant successivement des séquences à faible charge et des séquences à charge élevée.

Il a été initialement utilisé avec succès chez des sujets transplantés cardiaques (Lampert *et al.*, 1996 ; Lonsdorfer *et al.*, 1998) et chez des sujets âgés volontaires avec une amélioration des performances aérobies (Vogel *et al.*, 2007 ; Vogel *et al.*, 2009).

Nous avons récemment montré dans une étude pilote, incluant 35 participants (âge moyen : 65,4 ans), une amélioration significative des performances cardio-respiratoires maximales et des paramètres d'endurance après 18 séances de PEP'C, ceci dans les deux sexes (Leprêtre *et al.*, 2009) (Tableau 7).

L'effectif de cette étude pilote étant de petite taille et les sujets inclus étant des « *jeunes seniors* », il est apparu difficile de généraliser ces résultats à l'ensemble des sujets âgés.

Dans ce contexte, l'objectif de la présente étude est d'évaluer les effets du PEP'C dans une cohorte de 150 sujets âgés, en comparant l'impact du PEP'C sur les performances cardio-respiratoires maximales et les paramètres d'endurance chez des « *jeunes seniors* » et chez des « *seniors âgés* ».

**Tableau 7 : Effet du PEP'C chez 35 seniors volontaires en bonne santé.**

Données	Pré-PEP'C		Post-PEP'C		Variation (%)	
	H (n=16)	F (n=19)	H (n=16)	F (n=19)	H	F
<b>Paramètres cardio-respiratoires maximaux</b>						
- PMT (Watts ± DS)	180,3 ± 30,1	92,0 ± 18,0	206,9 ± 29,6*	111,3 ± 19,1*	15,71	22,7
- $\dot{V}O_{2pic}$ (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> ± DS)	27,0 ± 5,1	18,6 ± 3,6	29,9 ± 4,5*	21,1 ± 3,7*	4,9	14,5
- $\dot{V}MM$ (l min <sup>-1</sup> ± DS)	86,4 ± 20,1	50,2 ± 11,6	93,1 ± 18,0*	58,7 ± 12,9*	11,0	20,1
- FC <sub>max</sub> (bat min <sup>-1</sup> ± DS)	157 ± 14	151 ± 19	159 ± 14	154 ± 19	1	2
- Lactates à la PMT pré-PEP'C (mmol 100ml <sup>-1</sup> ± DS)	7,64 ± 0,47	5,32 ± 0,36	4,2 ± 0,4*	4,2 ± 0,5*	- 51,4	-28
<b>Paramètre d'endurance</b>						
- SV <sub>1</sub> (Watts ± DS)	100 ± 22,7	51,8 ± 11,2	127,2 ± 24,1*	67,6 ± 14,2*	29	32,5

F : Femmes ; FC<sub>max</sub> : Fréquence Cardiaque maximale ; H : hommes ; PMT : Puissance Maximale Théorique ; Pré-PEP'C : valeurs obtenues avant les 18 séances de PEP'C ; Post-PEP'C : valeurs obtenues après les 18 séances de PEP'C ; SV<sub>1</sub> : 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire ; Variation : différence en pourcentage des valeurs obtenues après le PEP'C vs les valeurs obtenues avant le PEP'C ;  $\dot{V}MM$  : Ventilation Maximale Minute ;  $\dot{V}O_{2pic}$  : Pic de Consommation d'O<sub>2</sub>

\* Effet significatif du PEP'C avec p<0,05.

## 2. Matériel et méthode

### a) Population d'étude

Cent soixante deux sujets éligibles ont été vus en consultation à la CAPS et ont tous bénéficié d'un examen clinique, comprenant un interrogatoire complet (antécédents médico-chirurgicaux, médicaments), d'un électrocardiogramme et d'explications détaillées

concernant le PEP'C. Douze participants ont du être exclus en raison de contre-indications médicales à la réalisation d'exercices physiques intenses.

Au total, 150 sujets indemnes de pathologies cardio-vasculaires symptomatiques ainsi que de limitations ostéo-articulaires au pédalage sur ergocycle ont été inclus (70 femmes et 80 hommes, d'âge moyen 65,9 ans  $\pm$  6,9 ans). L'ensemble des sujets ont participé à cette étude après avoir donné leur consentement écrit. Les caractéristiques de la population d'étude sont résumées dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Caractéristiques générales des sujets à l'inclusion**

Variables	Femmes		Hommes	
	« Jeunes seniors »	« Seniors âgés »	« Jeunes seniors »	« Seniors âgés »
<b>N</b>	33	37	35	45
<b>Age (ans); (âge minimal-âge maximal)</b>	59,6 $\pm$ 3,3 (52-64 ans)	70,2 $\pm$ 4,4 (65-79 ans)	60,6 $\pm$ 2,9 (53-64 ans)	71,3 $\pm$ 5,8 (65-79 ans)
<b>Poids (kg)</b>	72,2 $\pm$ 13,5	68,2 $\pm$ 10,9	87,9 $\pm$ 16,9	84,7 $\pm$ 11,3
<b>IMC</b>	26,4 $\pm$ 5,1	24,6 $\pm$ 6,9	28,1 $\pm$ 4,2	28,2 $\pm$ 5,8
<b>Paramètres spirométriques (%)</b>				
- CV <sub>mesurée</sub> / CV <sub>théorique</sub>	111,4	103,9	106,6	99,4
- VEMS <sub>mesurée</sub> / VEMS <sub>théorique</sub>	106,1	101,6	107,2	99,9
<b>Epreuve cardio-respiratoire maximale initiale (%)</b>				
- PMT <sub>mesurée</sub> / PMT <sub>théorique</sub>	96,5	92,3	97	83,4
- $\dot{V}O_{2\text{pic}}$ mesurée / $\dot{V}O_{2\text{pic}}$ théorique	98,6	91,3	96,7	90,2
- FC <sub>max</sub> mesurée / FC <sub>max</sub> théorique	87,6	90,4	85,4	83,1

IMC= Indice de Masse Corporelle = Poids (kg)/ [taille (cm)]<sup>2</sup> ; CV : Capacité Vitale ; VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde ; PMT : Puissance Maximale Théorique ;  $\dot{V}O_{2\text{pic}}$  : Pic de Consommation d'Oxygène ; FC<sub>max</sub> : Fréquence Cardiaque maximale

## **b) Déroulement de l'étude**

Une épreuve cardio-respiratoire maximale est réalisée avant et après un programme d'entraînement comprenant 18 séances de PEP'C en 9 semaines. Chaque sujet est son propre témoin.

### **(1) L'épreuve cardio-respiratoire maximale**

Deux heures après un petit déjeuner léger, tous les participants réalisent le test sur une bicyclette ergométrique à freinage électromagnétique (Medifit 1000 S, Medifit, Maarn, Hollande), dans une pièce climatisée à température constante ( $22,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) (Photographie 1).

Lors de chaque test, les fractions en oxygène ( $\text{O}_2$ ) et en gaz carbonique ( $\text{CO}_2$ ) dans l'air inspiré ( $\text{FiO}_2$  et  $\text{FiCO}_2$ ) et expiré ( $\text{FeO}_2$  et  $\text{FeCO}_2$ ) ainsi que la Ventilation Minute ( $\dot{V}_E$ ), sont mesurées en continu à partir d'analyses et de prélèvements d'air inspiratoire et expiratoire. Les analyseurs de gaz qui fonctionnent en cycle à cycle (Sensor Medics MSE, Yorba Linda, Etats-Unis) sur une période de 20 s sont calibrés à partir de gaz de référence dont les concentrations en  $\text{O}_2$  et  $\text{CO}_2$  sont connues ( $\text{O}_2$  : 12% et  $\text{CO}_2$  : 5%).

A partir de ces informations, la consommation en  $\text{O}_2$  ( $\dot{V}\text{O}_2$ ) peut être calculée pour chaque cycle respiratoire selon la formule suivante :  $\dot{V}\text{O}_2 = \dot{V}_E \times (\text{FiO}_2 - \text{FeO}_2)$ .

Avant chaque test, le pneumotachographe est calibré avec une seringue de trois litres (model 5530, Hans Rudolph, Kansas City, Etats-Unis). La fréquence cardiaque est enregistrée en continue pendant toute la durée du test par un cardiovit CS-200 (Schiller AG, Baar, Suisse). Chaque participant réalise un effort maximal selon les critères de Howley *et al.*

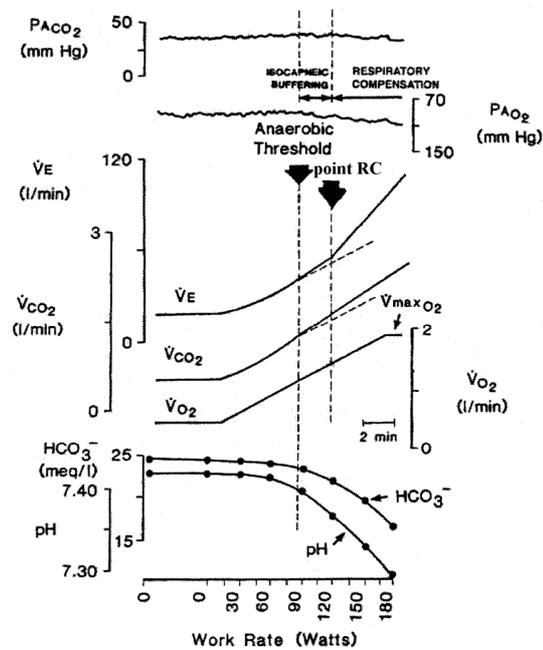
(Howley *et al.*, 1995) pour déterminer la Puissance Maximale Théorique (PMT), le pic de consommation d'O<sub>2</sub> ( $\dot{V}O_{2pic}$ ), la Ventilation Maximale Minute ( $\dot{V}MM$ ) et la fréquence cardiaque maximale ( $FC_{max}$ ).

Le premier seuil ventilatoire ( $SV_1$ ) est déterminé graphiquement en utilisant les courbes de la  $\dot{V}O_2$ , la  $\dot{V}CO_2$  et la  $\dot{V}E$ , par la méthode de Beaver *et al.* (Beaver *et al.*, 1986).  $SV_1$ , ou seuil « aérobie » serait en rapport avec la sollicitation du système anaérobie à partir d'une certaine intensité d'exercice, responsable de la production d'acide lactique et d'ions H<sup>+</sup> associés, lesquels sont tamponnés par les ions bicarbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) entraînant un excès de production de CO<sub>2</sub>, responsable d'une augmentation de la concentration sanguine de CO<sub>2</sub> détectée par les chémorécepteurs qui vont stimuler la ventilation (Wasserman *et al.*, 1982) (Figure 3). Ce modèle est cependant remis en question par certains auteurs (Péronnet *et al.*, 2006).

Après une période d'échauffement de 3 min à 25 W, les charges sont progressivement augmentées de 0,5 W kg corporel<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> jusqu'à l'épuisement du sujet. La  $\dot{V}O_{2max}$  correspond à la  $\dot{V}O_2$  obtenue lorsque le sujet atteint l'épuisement, et plus exactement, elle correspond à une stabilité de la  $\dot{V}O_2$  (plateau alors que l'intensité de l'exercice continue d'augmenter).

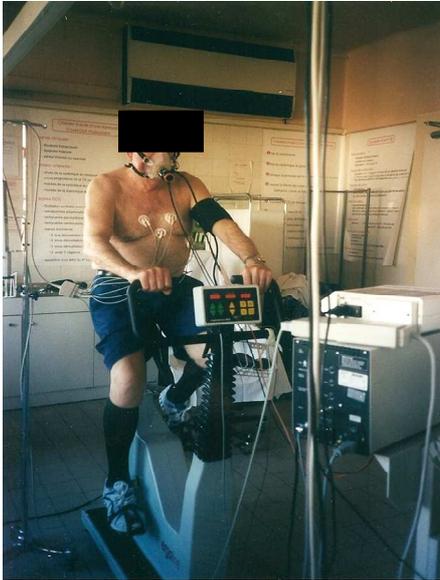
Chez les athlètes de très haut niveau qui n'arrivent pas à atteindre le plateau, on peut s'aider d'autres critères : Quotient respiratoire ( $\dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$ )  $\geq 1,1$ , une  $FC_{max}$  >90 % de la  $FC_{max-théorique}$  ( $FC_{max-théorique} = 220 - \text{âge}$  ou  $210 - 0,65 \times \text{âge}$ ) et une lactatémie >8 mmol/l.

**Figure 3 : Epreuve cardio-respiratoire maximale avec mesure des échanges gazeux et détermination des seuils ventilatoires (D'après Wasserman *et al.*, 2005)**



A l'inverse, chez certains sujets déconditionnés, comme c'est le cas chez nos seniors volontaires déconditionnés, l'arrêt de l'exercice par épuisement peut survenir en l'absence de l'ensemble de ces critères : on parle alors de  $\dot{V}_{O_2pic}$ .

## Photographie 1 : Epreuve cardio-respiratoire maximale sur ergocycle



En complément de ces mesures d'échanges gazeux, des explorations fonctionnelles respiratoires sont réalisées avec mesure de volumes et de débits ventilatoires forcés : la Capacité Vitale (CV), le Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) et le rapport VEMS/ CV (coefficient de Tiffeneau).

Une échocardiographie trans-thoracique est également effectuée, à titre systématique avant l'épreuve cardio-respiratoire maximale, principalement pour éliminer des contre-indications à la réalisation d'un exercice physique maximal jusqu'à l'épuisement.

La lactatémie est mesurée à partir d'une goutte de sang prélevée au niveau du lobule de l'oreille à l'aide d'une électrode à usage unique (Lactate ProTm, Kyoto, Japon).

## (2) Le Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle : le PEP'C

Le PEP'C comprend 2 séances de 30 minutes par semaine, pendant 9 semaines sur des bicyclettes ergométriques à freinage électromagnétique, toutes similaires (Ergoline, Bitz, Allemagne) (Photographie 2).

Chaque séance de 30 min comprend 6 séquences de 5 min. Chaque séquence de 5 min alterne successivement 4 min de pédalage à une charge correspondant au 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire, appelé « *BASE* » (déterminé lors de l'épreuve cardio-respiratoire maximale initiale) et 1 min de pédalage à une charge représentant 90% de la PMT appelé « *PIC* ».

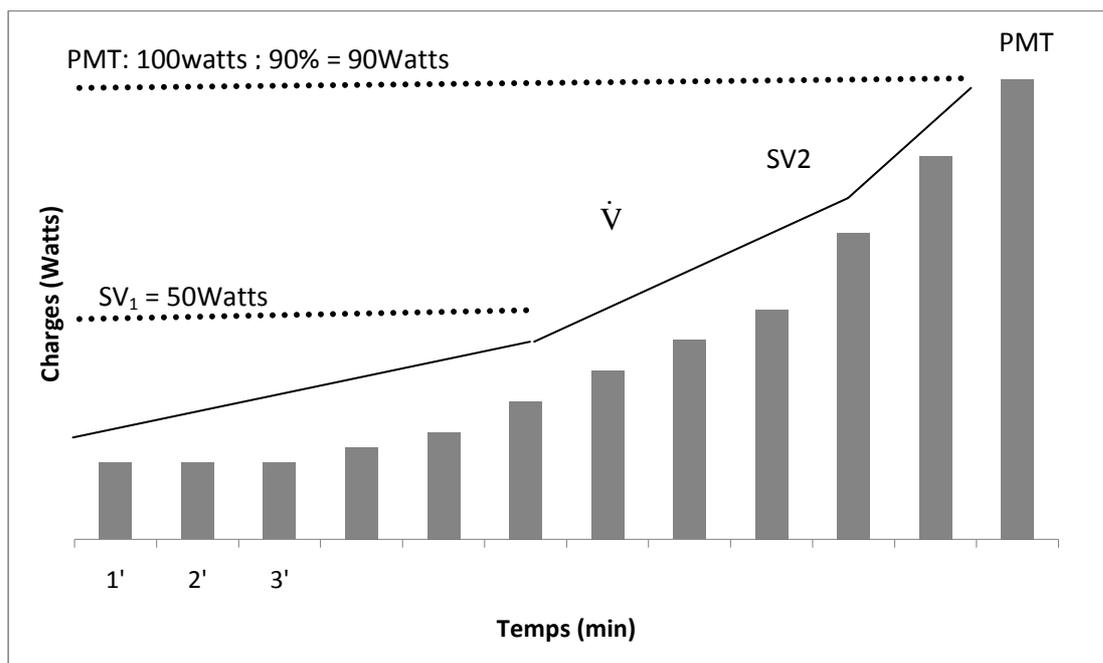
Dans le protocole initial du PEP'C, proposé aux sujets d'âge moyen, le « *PIC* » correspondait au 2<sup>ème</sup> seuil ventilatoire ( $SV_2$ ) se traduisant par une augmentation proportionnellement plus importante de la  $\dot{V}E$  par rapport à la  $\dot{V}CO_2$  liée avec une diminution des  $HCO_3^-$  et une augmentation de la concentration sanguine des  $H^+$  responsable d'une stimulation des chémorécepteurs. Les seniors, surtout les très âgés, n'arrivant pas systématiquement à atteindre le  $SV_2$ , nous avons décidé de considérer le « *PIC* » comme étant la charge correspondant à 90% de la PMT.

### Photographie 2 : Bicyclettes ergométriques utilisées pour le PEP'C



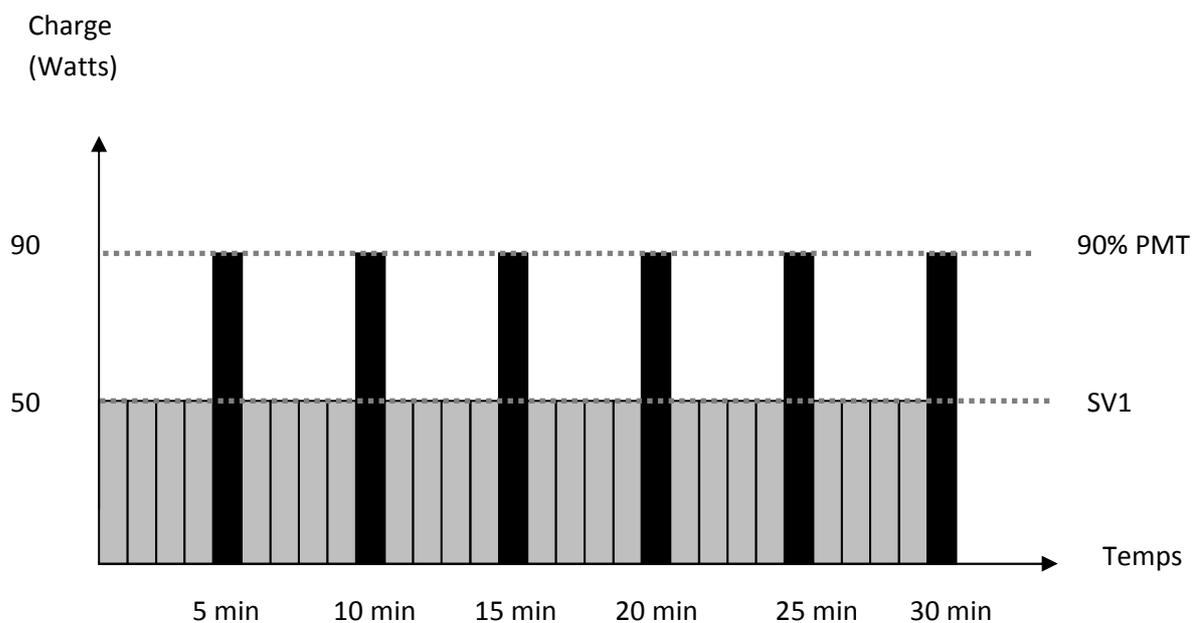
Pendant toute la durée des séances de PEP'C, la FC est enregistrée en continu grâce à un cardiofréquencemètre avec ceinture télémétrique (Suunto T6c, Vantaa, Finlande). Les valeurs de FC de référence sont celles de la 28<sup>ème</sup> et la 30<sup>ème</sup> min pendant toute la durée du PEP'C. Au fur et à mesure des séances, sous l'effet de l'entraînement, la FC pour une charge similaire va diminuer ; de façon à conserver la FC initiale de référence, toute diminution de 10 battements min<sup>-1</sup> de la FC entraîne une augmentation de 10% des charges.

**Figure 4 : Epreuve cardio-respiratoire maximale**



**PMT : Puissance maximale théorique ; SV1 : 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire ; SV2 : 2<sup>ème</sup> seuil ventilatoire  $\dot{V}$  : Ventilation ;**

**Figure 5: Déroulement d'une séance de PEP'C alternant 4 min (rectangles gris) au 1<sup>er</sup> Seuil ventilatoire et 1 min à 90% de la Puissance Maximale Tolérée (rectangles noirs)**



PMT : Puissance maximale théorique ; SV1 : 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire

### c) Critères d'analyse

En fonction de l'âge des participants, nous avons prédéfinis deux groupes d'âge : les « *jeunes seniors* » dont l'âge est strictement inférieur à 65 ans (âge moyen : 60 ans ; n=68) et les « *seniors âgés* » dont l'âge est de 65 ans et plus (âge moyen : 70 ans ; n=82).

En tenant compte du sexe, quatre groupes sont ainsi constitués : 33 femmes « *jeunes seniors* », 35 hommes « *jeunes seniors* », 37 femmes « *seniors âgées* » et 45 hommes « *seniors âgés* ».

L'analyse comporte l'évaluation des paramètres mesurés lors de l'épreuve cardio-respiratoire maximale après PEP'C vs avant PEP'C. Deux types de paramètres sont évalués : les paramètres cardio-respiratoires maximaux et les paramètres d'endurance.

Les paramètres cardio-respiratoires maximaux comportent : la PMT,  $\dot{V}O_{2pic}$ , la  $\dot{V}MM$  et la  $FC_{max}$ .

Les paramètres d'endurance sont :  $SV_1$ , la FC au  $SV_1$  pré-PEP'C et les lactates à la PMT pré-PEP'C.

#### **d) Statistiques**

L'analyse statistique a été effectuée par un biostatisticien à l'aide du logiciel Sigma Stat for Windows (ver.14.0 ; SPSS, Chicago, Etats-Unis).

Après vérification de la distribution normale des données analysées (test de Kolmogorov-Smirnov) et de l'égalité des variances (test de Levene), l'âge, le sexe, les paramètres maximaux et d'endurance sont évalués par une analyse de la variance pour mesures répétées. Le test de Fisher est utilisé si besoin. Le niveau de significativité retenu est  $p < 0,05$ .

### **3. Résultats**

Le taux d'adhésion au PEP'C est de 100%. Aucune complication médicale ou traumatologique n'est survenue pendant toute la durée du PEP'C.

L'évaluation spirométrique initiale montre que le VEMS mesuré et la CV mesurée sont à plus de 99% des valeurs théoriques

De même, la PMT et la  $\dot{V}O_{2pic}$  sont à plus de 90% des valeurs théoriques (Tableau 8).

### a) Effet du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux

L'ensemble des paramètres cardio-respiratoires maximaux s'améliorent significativement après les 18 séances de PEP'C (Tableaux 9 et 10).

Pour les femmes, la PMT s'améliore de 20,6% et de 19,5%, respectivement pour les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgées* » ( $p < 0,05$ ). Pour les hommes, la PMT augmente de 11,5% et 13,2%, respectivement pour les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ). Dans les deux sexes, les valeurs absolues de PMT sont significativement plus élevées chez les « *jeunes seniors* » que chez les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ) (Figure 6).

La  $\dot{V}O_{2pic}$  s'améliore chez les femmes de 11,2% et 16,6%, respectivement chez les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgées* » ( $p < 0,05$ ). Pour les hommes, la  $\dot{V}O_{2pic}$  augmente de 9,9% et 8,9%, respectivement pour les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ). A nouveau dans les deux sexes, les valeurs absolues de  $\dot{V}O_{2pic}$  sont significativement plus élevées chez les « *jeunes seniors* » que chez les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ) (Figure 7).

La  $\dot{V}MM$  augmente chez les femmes de 11,1% et 21,8%, respectivement pour les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgées* » ( $p < 0,05$ ). Pour les hommes, la  $\dot{V}MM$  s'améliore de 13,3% et 13,9% ( $p < 0,05$ ) respectivement pour les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgés* ». De façon similaire aux paramètres maximaux précédents, dans les deux sexes, les valeurs absolues de la  $\dot{V}MM$  sont significativement plus élevées chez les « *jeunes seniors* » que chez les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ) (Figure 8).

La lactatémie mesurée lors de la PMT après le PEP'C est significativement plus élevée dans les quatre groupes que la lactatémie mesurée à la PMT avant le PEP'C.

La  $FC_{\max}$  mesurée après le PEP'C n'est pas significativement différente de la  $FC_{\max}$  mesurée avant le PEP'C (Figure 9).

**Tableau 9 : Paramètres cardio-respiratoires maximaux mesurés avant et après 18 séances de PEP'C chez les femmes (n=70)**

Variables	«Jeunes seniors»		«Seniors âgées»		Variation (Post-PEP'C vs Pré-PEP'C en %)	
	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	Pré-PEP'C	Post-PEP'C
<b>PMT (Watts ± DS)</b>	100,0 ± 17,9	120,6 ± 22,4*	82,9 ± 21,5	98,7 ± 23,9* †	20,6	19,5
<b><math>\dot{V}O_{2pic}</math> (ml kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> ± DS)</b>	19,6 ± 4,6	21,8 ± 4,5*	16,9 ± 3,6	19,7 ± 3,6* †	11,2	16,6
<b><math>\dot{V}MM</math> (l min<sup>-1</sup> ± DS)</b>	57,5 ± 15,3	63,9 ± 14,6*	44,9 ± 13,1	54,7 ± 14,0* †	11,1	21,8
<b>FC<sub>max</sub> (bat min<sup>-1</sup> ± DS)</b>	150 ± 22	156 ± 18	140 ± 17	145 ± 18	3,6	3,4
<b>Lactémie à la PMT (mmol 100ml<sup>-1</sup> ± DS)</b>	5,72 ± 1,87	6,67 ± 1,86*	4,57 ± 1,70	5,35 ± 1,49*	16,6	17,1

DS : Déviation Standard ; FC<sub>max</sub> : Fréquence Cardiaque maximale ; Pré-PEP'C : valeurs obtenues avant les 18 séances de PEP'C ; Post-PEP'C : valeurs obtenues après les 18 séances de PEP'C ; PMT : Puissance Maximale Théorique ;  $\dot{V}MM$  : Ventilation Maximale Minute ;  $\dot{V}O_{2pic}$  : Pic de consommation d'O<sub>2</sub>.

\* Effet significatif du PEP'C avec p<0,05.

† Les valeurs après PEP'C chez les « seniors âgées » ne sont pas significativement différentes des valeurs avant PEP'C chez les « jeunes seniors » (p>0,05)

**Tableau 10 : Paramètres cardio-respiratoires maximaux mesurés avant et après 18 séances de PEP'C chez les hommes (n=80)**

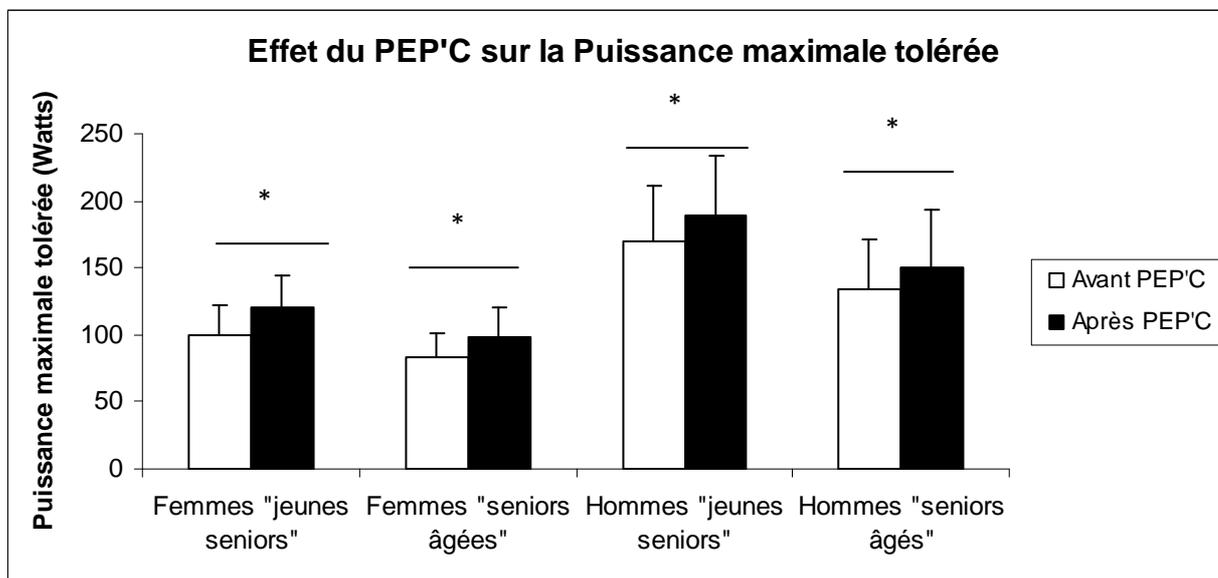
Variables	«Jeunes seniors»		«Seniors âgés »		Variation (Post-PEP'C vs Pré-PEP'C en %)	
	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	Pré-PEP'C	Post-PEP'C
<b>PMT (Watts ± DS)</b>	169,0 ± 37,9	188,4 ± 42,8*	133,2 ± 42,3	150,8 ± 45,9*	11,5	13,2
<b><math>\dot{V}O_{2pic}</math> (ml kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> ± DS)</b>	25,1 ± 5,4	27,6 ± 6,6*	21,4 ± 5,8	23,3 ± 6,4* †	9,9	8,9
<b><math>\dot{V}MM</math> (l min<sup>-1</sup> ± DS)</b>	78,1 ± 20,4	88,5 ± 23,2*	70,3 ± 18,8	80,1 ± 23,9* †	13,3	13,9
<b>FC<sub>max</sub> (bat min<sup>-1</sup> ± DS)</b>	157 ± 16	159 ± 17	136 ± 23	139 ± 30	1,1	1,7
<b>Lactatémie à PMT (mmol 100ml<sup>-1</sup> ± DS)</b>	7,1 ± 2,1	7,9 ± 2,3*	5,6 ± 1,9	6,3 ± 2,3*	11,3	12,5

DS : Déviation Standard ; FC<sub>max</sub> : Fréquence Cardiaque maximale ; Pré-PEP'C : valeurs obtenues avant les 18 séances de PEP'C ; Post-PEP'C : valeurs obtenues après les 18 séances de PEP'C ; PMT : Puissance Maximale Théorique ;  $\dot{V}MM$  : Ventilation Maximale Minute ;  $\dot{V}O_{2pic}$  : Pic de consommation d'O<sub>2</sub>.

\* Effet significatif du PEP'C avec p<0,05.

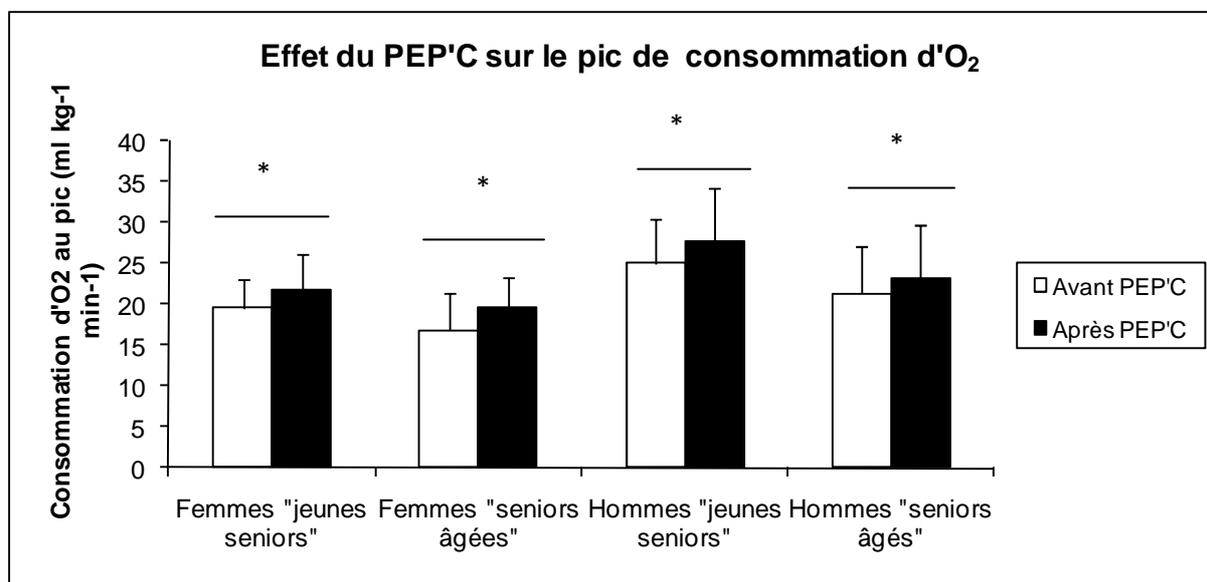
† Les valeurs après PEP'C chez les « seniors âgés » ne sont pas significativement différentes des valeurs avant PEP'C chez les « jeunes seniors » (p>0,05)

**Figure 6 : Effet du PEP'C sur la puissance maximale tolérée**



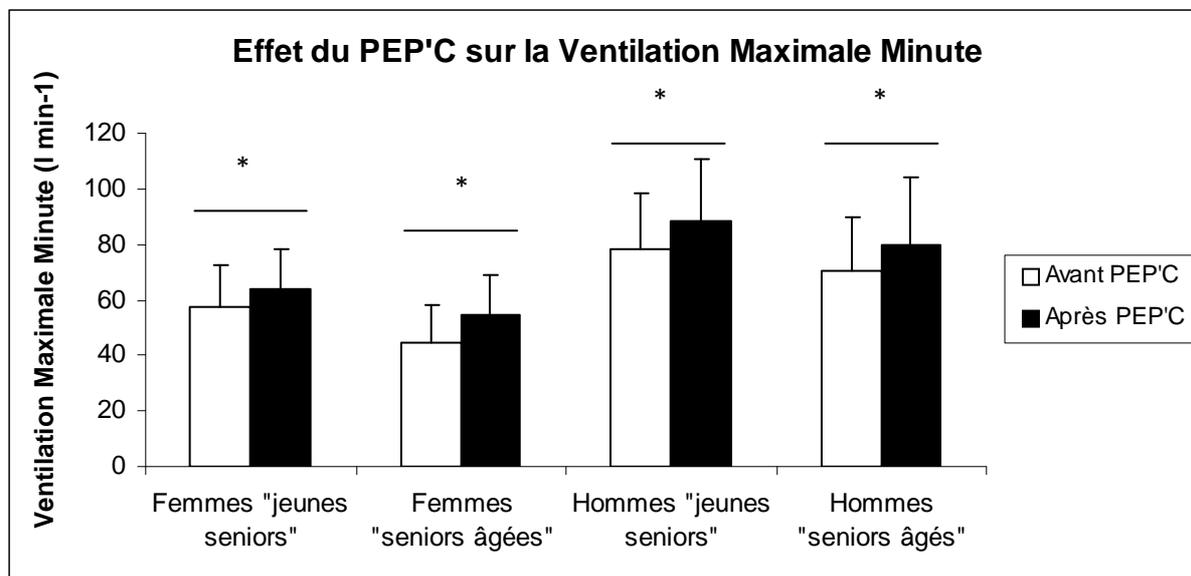
\* Effet significatif du PEP'C avec  $p < 0,05$ .

**Figure 7 : Effet du PEP'C sur le pic de consommation d'O<sub>2</sub>**



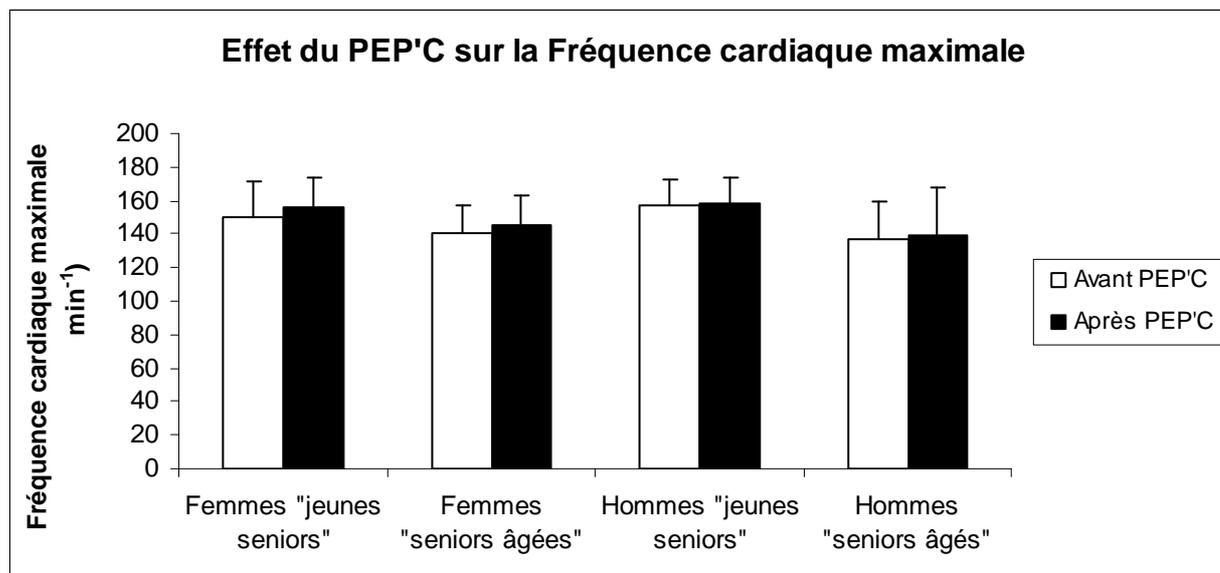
\* Effet significatif du PEP'C avec  $p < 0,05$ .

**Figure 8 : Effet du PEP'C sur la Ventilation Maximale Minute**



\* Effet significatif du PEP'C avec  $p < 0,05$ .

**Figure 9 : Effet du PEP'C sur la fréquence cardiaque maximale**



## **b) Effet du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires d'endurance**

$SV_1$  s'améliore chez les femmes de 23,3% et 27,9%, respectivement chez les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgées* » ( $p < 0,05$ ) (Tableau 11). Chez les hommes,  $SV_1$  augmente de 27,1% chez les « *jeunes seniors* » et 21,2% chez les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ) (Tableau 12). Dans les deux sexes, les valeurs absolues de  $SV_1$  sont plus élevées chez les « *jeunes seniors* » que chez les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ) (Figure 10).

La FC mesurée à  $SV_1$  obtenu lors de l'épreuve cardio-respiratoire initiale (avant le PEP'C) baisse après 18 séances de PEP'C. Chez les femmes, la FC baisse de 7 bat  $\text{min}^{-1}$  et de 6,7 bat  $\text{min}^{-1}$ , respectivement chez les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgées* » ( $p < 0,05$ ). Chez les hommes, la FC diminue de 7,6 bat  $\text{min}^{-1}$  chez les « *jeunes seniors* » et de 5,7 bat  $\text{min}^{-1}$  chez les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ) (Figure 11).

Dans tous les groupes, les lactates mesurés à la PMT initiale diminuent après 9 semaines de PEP'C. Chez les femmes, les lactates diminuent de 1,7  $\text{mmol l}^{-1}$  et 1  $\text{mmol l}^{-1}$ , respectivement chez les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgées* » ( $p < 0,05$ ). Chez les hommes, la baisse des lactates est de 1,8  $\text{mmol l}^{-1}$  chez les « *jeunes seniors* » et de 1,1  $\text{mmol l}^{-1}$  chez les « *seniors âgés* » ( $p < 0,05$ ) (Figure 12).

**Tableau 11: Paramètres d'endurance mesurés avant et après 18 séances de PEP'C chez les femmes (n=70)**

Variables	« Jeunes seniors »		« Seniors âgées »		Variation (Post-PEP'C vs pré-PEP'C en %)	
	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	Pré-PEP'C	Post-PEP'C
<b>SV<sub>1</sub> (Watts ± DS)</b>	60,1 ± 13,0	74,1 ± 16,0*	50,1 ± 11,5	64,1 ± 14,4* †	23,3	27,9
<b>FC au SV<sub>1</sub> pré-PEP'C (bat min<sup>-1</sup> ± DS)</b>	115 ± 20,3	108 ± 15,5*	112,5 ± 18,6	105,8 ± 17,5*	-6,1	-6,2
<b>Lactatémie à la PMT pré-PEP'C (mmol 100ml<sup>-1</sup> ± DS)</b>	5,72 ± 1,87	4,0 ± 1,3*	4,57 ± 1,70	3,5 ± 1,0*	-30,1	-23,4

bat : battement ; DS : Déviation Standard ; FC : Fréquence Cardiaque ; min : minute ; PMT : Puissance Maximale Théorique ; PMT pré-PEP'C : Puissance maximale théorique obtenue lors de l'épreuve cardio-respiratoire maximale initiale avant la réalisation du PEP'C ; Pré-PEP'C : valeurs obtenues avant les 18 séances de PEP'C ; Post-PEP'C : valeurs obtenues après les 18 séances de PEP'C ; SV<sub>1</sub> : 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire ;

\* Effet significatif du PEP'C avec  $p < 0,05$ .

† Les valeurs après PEP'C chez les « seniors âgées » ne sont pas significativement différentes des valeurs avant PEP'C chez les « jeunes seniors » ( $p > 0,05$ )

La comparaison des effets du PEP'C dans les quatre groupes révèle que pour certains paramètres cardio-respiratoires maximaux et certains paramètres d'endurance, leurs valeurs après entraînement chez les « seniors âgés » ne sont pas significativement différentes de leurs valeurs avant entraînement chez les « jeunes seniors ».

**Tableau 12: Paramètres d'endurance mesurés avant et après 18 séances de PEP'C chez les hommes (n=80)**

Variables	«Jeunes seniors»		«Seniors âgés »		Variation (Post-PEP'C vs Pré-PEP'C en %)	
	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	Pré-PEP'C	Post-PEP'C
<b>SV<sub>1</sub> (Watts ± DS)</b>	96 ± 24,9	116 ± 27,5*	79,3 ± 25,1	96,1 ± 29,2* †	21,7	21,2
<b>FC au SV<sub>1</sub> pré-PEP'C (bat min<sup>-1</sup> ± DS)</b>	116,7 ± 15,3	109,1 ± 12,9*	109,4 ± 19,2	103,7 ± 19,9*	-6,5	-5,2
<b>Lactatémie à la PMT pré-PEP'C (mmol 100ml<sup>-1</sup> ± DS)</b>	7,1 ± 2,0	5,3 ± 2,2*	5,5 ± 1,9	4,4 ± 1,9*	-25,3	-20

bat : battement ; DS : Déviation Standard ; FC : Fréquence Cardiaque ; min : minute ; PMT : Puissance Maximale Théorique ; PMT pré-PEP'C : Puissance maximale théorique obtenue lors de l'épreuve cardio-respiratoire maximale initiale avant la réalisation du PEP'C ; Pré-PEP'C : valeurs obtenues avant les 18 séances de PEP'C ; Post-PEP'C : valeurs obtenues après les 18 séances de PEP'C ; SV<sub>1</sub> : 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire ;

\* Effet significatif du PEP'C avec  $p < 0,05$ .

† Les valeurs après PEP'C chez les « seniors âgés » ne sont pas significativement différentes des valeurs avant PEP'C chez les « jeunes seniors » ( $p > 0,05$ )

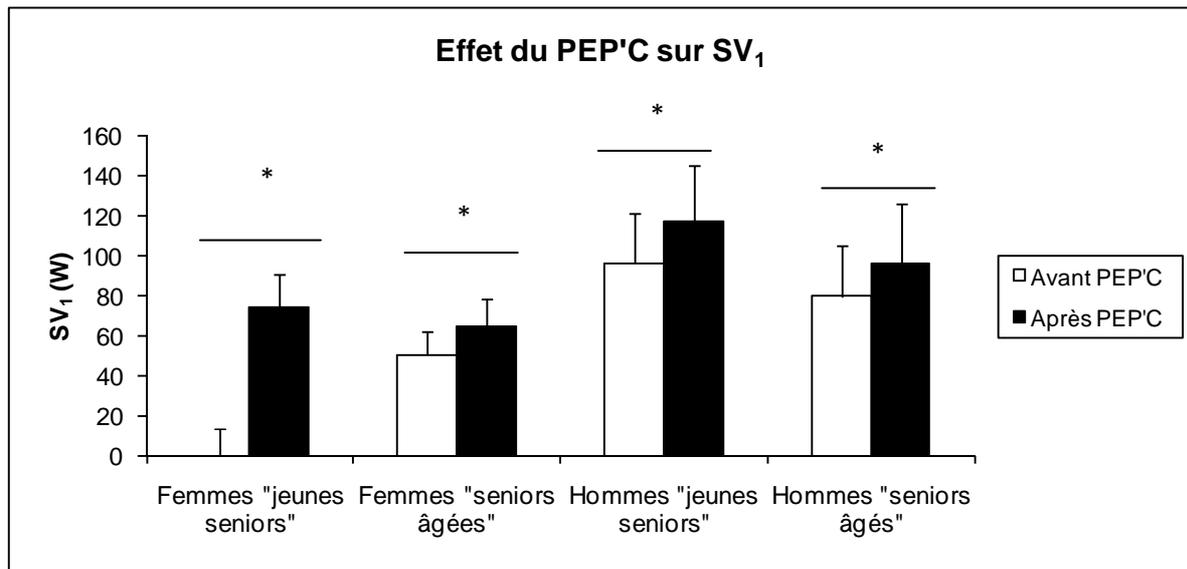
Ainsi pour les femmes, chez les « seniors âgées », les valeurs après le PEP'C de la PMT ( $98,7 \pm 23,9$  watts), de la  $\dot{V}O_{2pic}$  ( $19,7 \pm 3,6$  ml kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) de la  $\dot{V}MM$  ( $54,7 \pm 14$  l min<sup>-1</sup>) ne sont pas significativement différentes ( $p > 0,05$ ) des valeurs des mêmes paramètres avant le PEP'C, chez les « jeunes seniors », respectivement  $100 \pm 17,9$  watts,  $19,6 \pm 4,6$  ml min<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup> et  $57,5 \pm 15,3$  l min<sup>-1</sup>.

De manière similaire, chez les hommes du groupe « *seniors âgés* », les valeurs après le PEP'C de la  $\dot{V}O_{2pic}$  ( $23,6 \pm 6,4 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ), de la  $\dot{V}MM$  ( $80,1 \pm 23,9 \text{ l min}^{-1}$ ) ne sont pas significativement différentes ( $p>0,05$ ) des valeurs des mêmes paramètres avant le PEP'C chez les « *jeunes seniors* », respectivement  $25,1 \pm 5,4 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$  et  $78,1 \pm 20,4 \text{ l min}^{-1}$ .

Concernant les paramètres d'endurance, la même analyse peut être effectuée. Ainsi, dans le groupe des « *seniors âgés* », la valeur de  $SV_1$  après le PEP'C n'est pas significativement différente ( $p>0,05$ ) de la valeur de  $SV_1$  avant le PEP'C des « *jeunes seniors* » (respectivement chez les femmes  $64,1 \pm 14,4 \text{ watts}$  et  $60,1 \pm 13 \text{ watts}$  et chez les hommes  $96,1 \pm 29,2 \text{ watts}$  et  $96 \pm 24,9 \text{ watts}$ ).

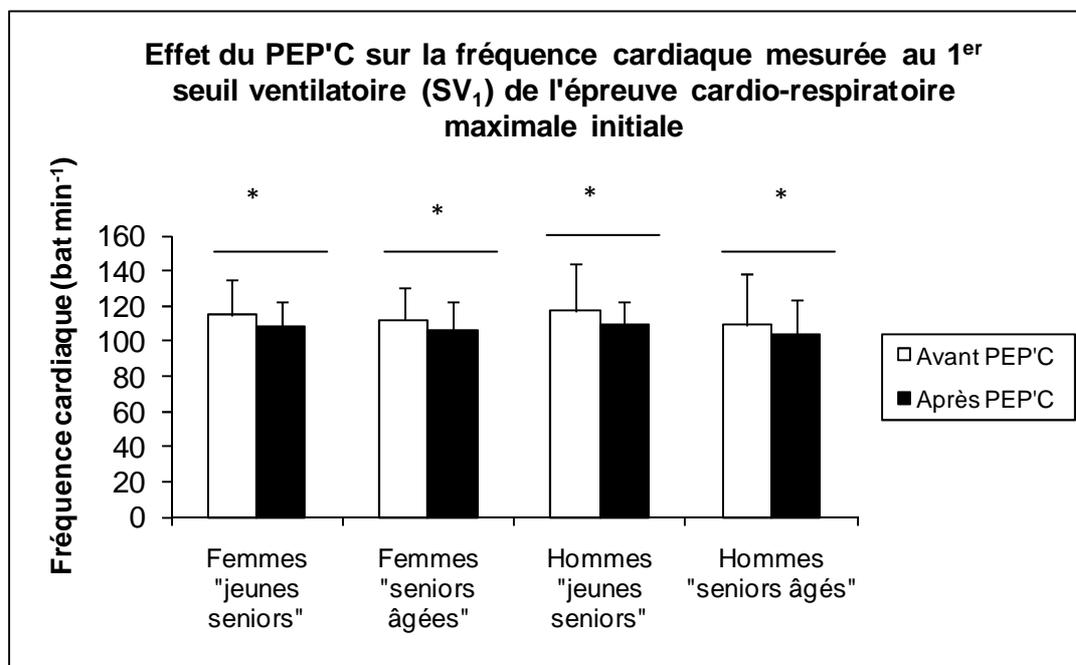
Ainsi, après 9 semaines de PEP'C, les « *seniors âgés* » retrouvent les performances aérobies des « *jeunes seniors* » avant le reconditionnement, comme si 18 séances de PEP'C « *permettait un gain de dix années de forme physique en seulement 9 semaines ...* » (Tableaux 9 et 10).

**Figure 10: Effet du PEP'C sur le 1er seuil ventilatoire (SV1)**



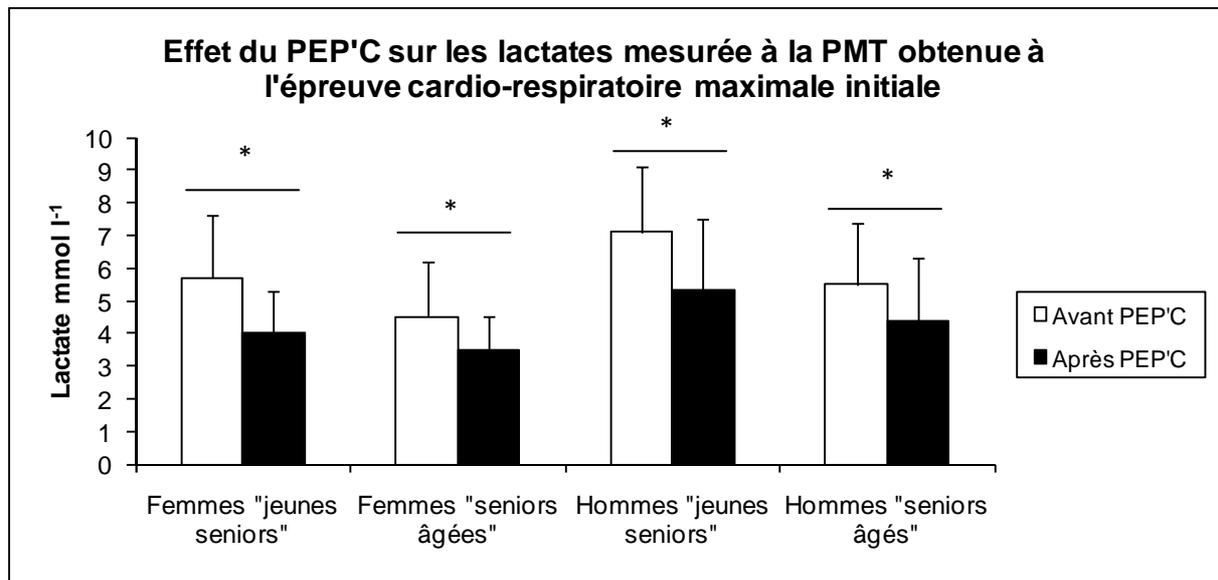
\* Effet significatif du PEP'C avec  $p < 0,05$ .

**Figure 11 : Effet du PEP'C sur la fréquence cardiaque mesurée au 1er seuil ventilatoire (SV1) pré-PEP'C**



\* Effet significatif du PEP'C avec  $p < 0,05$ .

**Figure 12 : Lactatémie à la Puissance Maximale Tolérée (PMT) pré-PEP'C**



\* Effet significatif du PEP'C avec p<0,05.

#### **4. Discussion**

##### **a) Résultats principaux**

Deux résultats importants ressortent de ce travail.

En premier lieu, en seulement 9 semaines, les 18 séances du PEP'C améliorent significativement les paramètres cardio-respiratoires maximaux (PMT,  $\dot{V}O_{2pic}$ ,  $\dot{V}MM$ ,  $FC_{max}$ ) et les paramètres d'endurance ( $SV_1$ , FC au  $SV_1$  pré-PEP'C, lactates à la PMT pré-PEP'C).

Le deuxième message est l'efficacité comparable du PEP'C chez les « *jeunes seniors* » et les « *seniors âgés* », lesquels atteignent, pour certains paramètres, des valeurs similaires après le PEP'C de celles des « *jeunes seniors* » avant le PEP'C.

## **b) Analyse des résultats et données de la littérature**

Comparativement aux données de la littérature, le PEP'C permet d'obtenir une amélioration des paramètres cardio-respiratoire sur une période sensiblement plus courte.

Dans une petite étude incluant 16 femmes âgées, Foster *et al.* observent une amélioration significative de la  $\dot{V}O_{2pic}$  après dix semaines de reconditionnement à une intensité correspondant à 40-60% de la  $FC_{max}$  (Foster *et al.*, 1989).

La majorité des autres études d'intervention proposent à des personnes âgées, des programmes de reconditionnement physique en endurance avec des durées de suivi généralement plus longues et des effectifs de participants souvent plus réduits.

Malbut *et al.* rapportent une augmentation de la  $\dot{V}O_{2pic}$  de 15% après 24 semaines d'entraînement chez 26 sujets âgés de 79 à 91 ans (Malbut *et al.*, 2002). Warren *et al.* observent une amélioration de 12,6% de la  $\dot{V}O_{2max}$  après 12 semaines de reconditionnement chez 42 femmes âgées de 73 ans (Warren *et al.*, 1993). Beere *et al.* rapportent une amélioration de 17,6 % de la  $\dot{V}O_{2max}$  après trois mois de reconditionnement dans une petite série incluant dix hommes âgés (Beere *et al.*, 1999). De manière similaire, d'autres études constatent les mêmes tendances mais avec des protocoles d'intervention plus longs que notre étude, comme Cress *et al.* (programme d'entraînement en endurance et en résistance proposé à 27 sujets de 72 ans) (Cress *et al.*, 1991), Woo *et al.*, (34 sujets de plus de 65 ans entraînés entre trois à six mois) (Woo *et al.*, 2006), Park *et al.* (huit femmes âgées entraînés pendant 36 semaines) (Park *et al.*, 2003), Stratton *et al.* (13 femmes âgées entraînés pendant 6 mois) (Stratton *et al.*, 1994), Deley *et al.* (40 sujets de 76 ans entraînés pendant un an avec des exercices en endurance et en résistance) (Deley *et al.*, 2007), Misisic *et al.* (55

sujets de 69 ans randomisés dans un programme d'entraînement de six mois incluant des exercices d'endurance et de souplesse) (Misic *et al.*, 2009).

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer l'obtention rapide des bénéfices du PEP'C en seulement neuf semaines.

Tout d'abord, le PEP'C est un programme de reconditionnement physique personnalisé.

Cette personnalisation intervient à l'inclusion des participants, les charges de la « *BASE* » et du « *PIC* » dépendant des résultats individuels de l'épreuve cardio-respiratoire maximale initiale réalisée par chaque sujet. La personnalisation du PEP'C existe également au cours des 18 séances, car sous l'effet de l'entraînement, chaque participant va améliorer de manière individuelle ses performances aérobies et notamment va diminuer sa FC pour une charge donnée. Toute diminution de la FC de 10 bats  $\text{min}^{-1}$  va s'accompagner systématiquement d'une augmentation de 10% des charges de la « *BASE* » et du « *PIC* ».

Le PEP'C est ensuite un programme de reconditionnement supervisé. Lors des 18 séances, les participants sont systématiquement encadrés et encouragés. L'adhésion aux séances est ainsi optimale, les sujets se sentent rassurés, des explications leur sont données quant au déroulement des séances permettant aux participants d'autogérer leur propre séance et ainsi d'apprécier individuellement leur marge de progression individuelle au cours des neuf semaines. Les participants sont incités à progresser tout au long du PEP'C.

Enfin le PEP'C est un programme d'entraînement en endurance « *intermittent* » et non « *continu* ». Cette spécificité du PEP'C peut également contribuer à l'obtention des bénéfices physiologiques sur une courte période. En effet il a pu être montré chez des sujets jeunes, que les programmes intermittents entraîneraient des améliorations physiologiques au

niveau central (débit cardiaque) et au niveau périphérique (différence artério-veineuse) alors que les programmes d'entraînement continus n'induiraient que des modifications au niveau périphérique (Daussin *et al.*, 2007).

La question des bénéfices et des effets respectifs des entraînements continus et intermittents reste toujours débattue, beaucoup de données divergentes étant publiées dans la littérature.

Néanmoins, pour une même intensité cumulée de charge, les programmes intermittents comparativement aux programmes d'entraînement continus entraîneraient une moindre augmentation de la FC, de la  $\dot{V}O_2$ , de la  $\dot{V}$  et de la production de lactates. Ainsi, de tels programmes intermittents s'avèreraient particulièrement intéressants chez les sujets âgés, car ils seraient mieux tolérés que les programmes continus pour une même valeur de charge absolue (Morris *et al.*, 2003).

Cependant, contrairement aux nombreuses données disponibles chez les sujets jeunes et d'âge moyen, très peu d'études ont évalué de manière comparative les programmes d'entraînement continus et intermittents chez les sujets âgés. Morris *et al.*, dans une petite étude incluant des « *jeunes seniors* » n'observent pas de différences significatives dans l'amélioration des paramètres cardio-respiratoires maximaux entre un programme d'entraînement continu ou intermittent et concluent que c'est la charge totale cumulée du programme d'entraînement qui demeure le principal stimulus (Morris *et al.*, 2002).

L'amélioration des paramètres d'endurance après neuf semaines de PEP'C apparaît particulièrement intéressante chez les personnes âgées. C'est en effet, à de telles intensités largement sous-maximales, que les personnes âgées réalisent la plupart des activités élémentaires de la vie quotidienne. Une amélioration des paramètres d'endurance contribue

à optimiser « *le vieillissement réussi* » et à améliorer la qualité de vie des seniors en limitant notamment les symptômes pénibles associés aux activités de la vie quotidienne (dyspnée en particulier).

### **c) Points faibles, points forts de l'étude**

Cette étude comporte quelques faiblesses. Il s'agit d'abord d'une population sélectionnée par certaines de ses caractéristiques. Cette population est issue des classes socioprofessionnelles plutôt aisées, comprenant notamment de nombreux enseignants retraités. Les participants sont volontaires, indépendants pour la réalisation des ADL, motivés par la pratique de l'AP, intéressés par la CAPS, souvent bien suivis sur le plan médical et participant fréquemment à de nombreuses activités sociales et de loisir. La généralisation des résultats du PEP'C à l'ensemble de la population alsacienne du même âge doit être prudente. Cette dernière, est très probablement plus souvent « *en moins bonne santé physiologique* », moins motivée et présentant davantage de comorbidités pouvant contre-indiquer la réalisation du PEP'C. Néanmoins, malgré ces restrictions, la population générale des seniors est très certainement plus déconditionnée sur le plan de l'exercice physique que notre population d'étude et pourrait donc bénéficier, en théorie, encore davantage des bénéfices du PEP'C.

L'absence de groupe contrôle est une autre limite de ce travail. Il apparaît cependant très improbable qu'en l'absence de toute pratique d'AP, les seniors puissent modifier spontanément et significativement les résultats de l'épreuve cardio-respiratoire maximale.

Ce travail présente des points forts. Tout d'abord, il s'agit du protocole du PEP'C. Le PEP'C est un programme standardisé, individualisé, supervisé, sûr (toujours sous-maximal), bien toléré, permettant une adhésion optimale. Il permet en seulement neuf semaines aux seniors « *de quitter* » la sédentarité.

Ce court délai d'efficacité optimise l'observance des participants et diminue le coût du PEP'C. Par ailleurs tous les participants ont effectué leurs deux épreuves cardio-respiratoires dans la même unité fonctionnelle (Département de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg), selon le même protocole.

#### **d) Perspectives**

Après cette étude pilote, montrant la bonne tolérance et l'efficacité rapide du PEP'C chez des seniors même très âgés, il convient d'effectuer une étude randomisée contrôlée de grande envergure permettant de confirmer ces résultats.

La population des seniors étant très hétérogène sur le plan physiologique et pathologique, il apparaît également nécessaire d'évaluer les bénéfices du PEP'C chez des sous-groupes spécifiques de personnes âgées. Il s'agit notamment des sujets très âgés (plus de 85 ans) et des sujets dits « *fragiles* » qui ont des réserves fonctionnelles diminuées et qui sont à haut risque de dépendance. Chez de tels sujets, il conviendra de veiller à la bonne faisabilité et à la bonne tolérance à la fois des épreuves cardio-respiratoires maximales et des séances du PEP'C. Des adaptations du protocole du PEP'C devront très probablement être effectuées et des méthodes alternatives d'évaluation pourront être proposées, comme l'utilisation de l'échelle de Borg.

### **C. Conclusion de la deuxième partie**

Cette étude confirme la faisabilité et l'efficacité du PEP'C sur les principaux paramètres cardio-respiratoires maximaux et d'endurance chez les seniors même très âgés. L'intérêt majeur du PEP'C est qu'il ne dure que neuf semaines, ce qui représente une période d'entraînement courte, inférieure aux durées des protocoles de reconditionnement généralement proposés aux seniors. Le caractère personnalisé, structuré, supervisé ainsi que la variation des charges au cours des séances contribuent à l'obtention de ces bénéfices sur une courte période. Cette courte durée de réentraînement offre de nombreux avantages : adhésion optimale, augmentation du nombre de participants sur une année, réduction des coûts.

Pour que l'action de la CAPS ait une signification, il est essentiel que les seniors ayant participé au PEP'C poursuivent les AP pour conserver les bénéfices obtenus grâce au PEP'C. Nous proposons à tous les participants de poursuivre des cycles de 18 séances de PEP'C (« PEP'C-2 », « PEP'C-3 » etc....) en milieu associatif, grâce à l'ABRAPA qui a engagé un éducateur médico-sportif permettant l'encadrement des séances, dans un local dédié. Chaque séance de PEP'C est facturée 6,75 Euros (tarif Août 2010).

Le rythme des séances est personnalisé (la majorité des participants effectue une session de PEP'C par semaine, soit une durée totale de 18 semaines). Les participants sont encouragés à poursuivre les cycles de PEP'C le plus longtemps possible. L'évaluation du bénéfice de la poursuite du PEP'C en milieu associatif fait l'objet d'un travail de thèse d'une interne pour le diplôme de Docteur en Médecine, dont j'assure la direction.

## D. Publications et communications en rapport avec la deuxième partie

### 1. Publications

#### a) Articles dans des revues internationales

**T Vogel**, P-M Leprêtre, P-H Bréchat, E Lonsdorfer-Wolf, G Kaltenbach, A Benetos, J Lonsdorfer

Effect of a short personalized Intermittent Work Exercise Program on maximal cardiorespiratory function and endurance parameters among healthy seniors.

*Accepté avec modifications : The Journal of Nutrition, Health and Aging*

P-M Leprêtre, **T Vogel**, S Dufour, P-H Bréchat, R Richard, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.

Impact of short term aerobic interval training on maximal exercise in sedentary aged subjects.

Int J Clin Pract. 2009 ; 63:1472-8.

**b) Articles dans des revues scientifiques françaises indexées par Medline**

PH Bréchat, J Lonsdorfer, **T Vogel**.

Consultation de l'aptitude physique du senior pour diminuer les hospitalisations.

Presse Med. 2006 ; 35:268-9.

**c) Articles dans d'autres revues scientifiques françaises à comité de lecture**

**T Vogel**, P.-H. Bréchat, J. Lonsdorfer.

Consultation de l'aptitude physique du senior (CAPS) comprenant un programme court de reconditionnement en endurance : le programme d'endurance personnalisé sur cycle (PEP'C). Premiers résultats d'une étude pilote.

Science & Sports 2009 ; 24: 21-26.

N Ben Brahim Boudhina, J Lonsdorfer, P.-M Leprêtre, **T Vogel**, M Hadj Yahmed.

Indices cardiorespiratoires de performance chez l'enfant par mesure simultanée et indépendante de la consommation d'oxygène et du débit cardiaque.

Science et Sports 2007 ; 22:120-122.

N Ben Brahim Boudhina, J Lonsdorfer, **T Vogel**, P.-M Leprêtre, M Hadj Yahmed.

Détermination non invasive de la capacité maximale d'extraction tissulaire de l'oxygène d (a-v) O<sub>2</sub> et niveaux d'aptitude physique d'adolescents sportifs.

Science et Sports 2007 ; 22:104-109.

#### **d) Articles pédagogiques**

**T Vogel**, P-H Bréchat, P-M Leprêtre, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.  
Mise en place d'une consultation de l'aptitude physique du senior (CAPS) au pôle de  
Gériatrie du CHRU de Strasbourg.  
La Revue de Gériatrie 2007 ; 32:431-37.

### e) Ouvrages pédagogiques

J Lonsdorfer, **T Vogel**, M Buchert, P-H Bréchat.  
De l'épreuve d'évaluation au programme d'endurance personnalisé sur ergocycle (PEP'C)  
In : Presses de l'EHESP, Rennes ; 2010. P 91-127.

PH Bréchat, A Bérard, **T Vogel**, C Segouin, D Bertrand, J Lonsdorfer, M Berthel.  
La Consultation de l'Aptitude Physique du Senior : un moyen de diminuer les hospitalisations après 50 ans.  
In: ENSP Editions. Médecines de santé publique. Rennes ; 2006. p 48-50.

### f) Direction de thèse

« Réadaptation à l'effort physique du senior selon un programme d'entraînement court et personnalisé »

Présentée par Anne-Sophie Kempe.

Thèse de doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Strasbourg, Octobre 2007

## 2. Communications

### a) Présentations à des congrès internationaux :

#### *Présentations affichées*

O Ramphul-Daul, **T Vogel**, C Martin-Hunyadi, J Lonsdorfer, M Berthel, G Kaltenbach.  
Effect of physical activity on cognitive performance in senior practicing intermittent work exercise training.  
19<sup>th</sup> IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Paris. Juillet 2009.

**T Vogel**, P-H Bréchat, P-M Leprêtre, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.  
Ten years bonus of fitness after a short training program among older subjects.  
19<sup>th</sup> IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Paris. Juillet 2009.

**T Vogel**, J Lonsdorfer, G Kaltenbach, R Richard, P-H Bréchat.  
Consultation de l'Aptitude Physique du Senior et efficacité d'un programme court de réentraînement.  
VII<sup>ème</sup> Congrès International Francophone de Gérontologie et Gériatrie. Québec. Octobre 2006.

PH Bréchat, D Bertrand, M Berthel, J Lonsdorfer, C Segouin, **T Vogel**, A Berard.  
La consultation de l'aptitude physique du senior: premiers résultats médico-économiques.  
VII<sup>ème</sup> Congrès International Francophone de Gérontologie et Gériatrie. Québec. Octobre 2006.

#### **b) Présentations à des congrès nationaux :**

##### *Présentations affichées*

**T Vogel**, PH Bréchat, PM Leprêtre, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.  
Amélioration de l'oxygénation musculaire chez le senior après 18 séances d'un Programme d'Endurance Personnalisé sur ergoCycle.  
57<sup>ème</sup> Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne. Luxembourg. Juin 2008.

**T Vogel**, E Lonsdorfer-Wolf, P-H Bréchat, P-M Leprêtre, R Richard, J Lonsdorfer.  
Amélioration de l'oxygénation musculaire chez le senior après 18 séances d'un Programme d'Endurance Personnalisé sur ergoCycle (PEP'C).  
28<sup>ème</sup> Journées de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Paris. Octobre 2007.

**T Vogel**, P-H Bréchat, R Richard, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.  
Efficacité d'un programme court de réentraînement à l'effort : résultats chez 26 seniors.  
27<sup>ème</sup> Journées de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Paris. Novembre 2006.

**T Vogel**, P-H Bréchat, G Kaltenbach, J Lonsdorfer, M Berthel.  
Consultation de l'aptitude physique du senior et efficacité d'un programme court de réentraînement personnalisé.  
54<sup>ème</sup> Congrès Français de Médecine Interne. Lyon. Décembre 2006.

##### *Présentations orales*

**T Vogel**, P.M Leprêtre, PH Bréchat, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.  
Une stratégie de reconditionnement physique pour rajeunir de 10 ans en 2 mois : le PEP'C (Programme d'Endurance Personnalisé sur Cycle) proposé à 150 seniors.  
60<sup>ème</sup> Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne. Toulouse. Décembre 2009.

**T Vogel**, P-H Bréchat, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.

Premiers résultats d'une étude pilote : Une Consultation de l'Aptitude Physique du Senior (CAPS) suivie d'un Programme d'Endurance Personnalisé sur Ergocycle.

Le Conseil National des Activités Physiques et Sportives (CNAPS). Bruxelles. Février 2007

## **IV. Troisième partie : Evaluation des effets du PEP'C sur la rigidité artérielle estimée par la vitesse de l'onde de pouls mesurée par tonométrie d'aplanation : étude originale effectuée chez 71 seniors.**

### **A. Le vieillissement artériel**

#### **1. Rappels physiologiques : structure et fonction de la paroi artérielle**

L'artère est constituée de trois couches concentriques, de la lumière vasculaire vers la périphérie : l'intima, la média et l'adventice (Figure 13).

##### **a) L'intima**

###### **(1) Structure**

Couche la plus interne de la paroi artérielle, l'intima est composée d'un endothélium constitué d'une monocouche de cellules épithéliales pavimenteuses. La surface totale de l'endothélium pourrait recouvrir deux terrains de football (10 x 75 m) et son poids avoisinerait les 1,5 kg. L'endothélium repose sur une membrane basale et est séparé de la limitante élastique interne par un espace virtuel acellulaire appelé la zone sous endothéliale.

###### **(2) Fonction de l'endothélium**

L'endothélium n'est pas simplement une barrière inerte entre le sang et la paroi artérielle. Il sécrète de nombreux facteurs vaso-actifs impliqués dans le contrôle du tonus vasculaire, de la perméabilité endothéliale, de la prolifération des cellules musculaires lisses, de la fonction plaquettaire (adhésion, agrégation) et de la fibrinolyse. Cette activation « *fonctionnelle* » de

l'endothélium s'effectue par la fixation au niveau de récepteurs endothéliaux de nombreux agonistes : hormones (angiotensine II, catécholamines), neurotransmetteurs (acétylcholine), produits de dégradation des plaquettes, produits de la coagulation (sérotonine, thrombine) et d'autres substances (adénosine diphosphate, adénosine triphosphate).

L'endothélium joue un rôle fondamental dans les équilibres entre les activités pro et anti-thrombotiques, pro et anti-fibrinolytiques, dans la croissance et la prolifération cellulaire (cellules musculaires lisses), dans la réaction inflammatoire, dans la vasodilatation et la vasoconstriction artérielle.

Les principaux facteurs vasoconstricteurs sont représentés par le thromboxane A<sub>2</sub>, l'endothéline 1, la prostaglandine H<sub>2</sub>, l'angiotensine II et les anions super-oxydes. Trois facteurs vasorelaxants interviennent principalement : le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline ou prostaglandine I<sub>2</sub> [PGI<sub>2</sub>] et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium ou *Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor* [EDHF] (Behrendt *et al.*, 2002).

### **b) La média**

Il s'agit de la tunique centrale de l'artère, limitée en dedans par la limitante élastique interne et en dehors la limitante élastique externe. La limitante élastique externe peut être fragmentée voire absente dans les artères dites résistantes, comme certaines artères mésentériques. Les limitantes élastiques sont d'épaisses lames élastiques percées de fenestrations permettant le passage de certaines molécules. La média est constituée d'un empilement concentrique d'unités lamellaires composées de cellules musculaires lisses et d'une matrice extra-cellulaire.

La matrice extra-cellulaire est composée de collagène, d'élastine, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure.

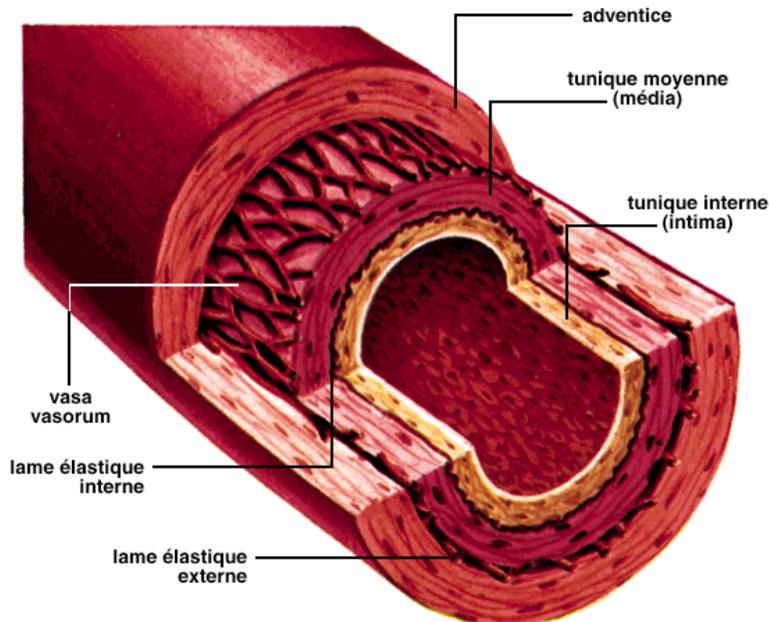
Selon la constitution de la média, deux types différents d'artères sont à distinguer : d'une part, les artères musculaires, pauvres en élastines, où les cellules musculaires jouent un rôle crucial dans le tonus vasomoteur. Il s'agit souvent d'artères périphériques, comme l'artère radiale ou tibiale et les artérioles. Au niveau artériolaire ces artérioles participent à la régulation physiologique de la résistance pré-capillaire.

A l'inverse, les artères élastiques sont riches en élastine, présentant une certaine élasticité. Il s'agit de l'aorte et des grosses artères centrales de la région thoracique. Ces artères élastiques de conductance opposent une faible résistance au débit sanguin et présentent une fonction «*hydraulique*».

### **c) L'adventice**

Il s'agit de la tunique périphérique de la paroi artérielle qui repose en dedans sur la limitante élastique externe. Elle est constituée par un tissu élastique composé d'élastine, de collagène, de macrophages, de fibroblastes, de terminaisons nerveuses et de *vasa vasorum*.

**Figure 13 : Structure de la paroi artérielle**



## **2. Physiopathologie du vieillissement artériel**

Comme le disait William Osler, «un homme a l'âge de ses artères» faisant référence au vieillissement artériel (Osler, 1898). Le vieillissement physiologique s'accompagne de modifications structurelles et fonctionnelles de la paroi artérielle, appelées « artériosclérose » à distinguer de l'« athéromatose » (caractérisée par l'existence de plaque fibro-athéromateuse et d'occlusions artérielles).

Les modifications de la paroi artérielle observées au cours du vieillissement au niveau des grosses artères des rongeurs sont similaires à celles constatées chez les primates et comportent : a) une dilatation luminale ; b) un épaissement de l'intima et de la média ; c) une augmentation de la rigidité artérielle ; d) une dysfonction endothéliale (Lakatta, 2003).

### **a) L'augmentation de la dilatation luminale**

L'avancée en âge s'accompagne d'une augmentation graduelle du diamètre endoluminal des grosses artères centrales, de l'ordre de 20% par décennie, de l'âge de 20 à 60 ans au niveau de l'aorte ascendante. Certaines études ont cependant rapporté des résultats divergents (Mitchell *et al.*, 2008). Le diamètre de l'aorte sous pression serait augmenté de 10 à 15% chez les sujets sains de plus de 65 ans comparativement à celui d'aorte de sujets jeunes. Ces modifications géométriques des artères, observées au cours du vieillissement, concernent surtout les grosses artères élastiques de la région thoraco-abdominale et affectent peu les artères musculaires périphériques.

### **b) L'épaississement de la paroi artérielle**

L'augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle est surtout liée à une augmentation de l'épaisseur de l'intima, en rapport avec une hyperplasie intimale, comme cela a pu être rapporté dans des séries autopsiques humaines. L'épaississement intimal au cours du vieillissement a pu être observé dans des populations à faible prévalence d'athéromatose (Virmani *et al.*, 1991).

Deux protéines structurales majeures interviennent dans la stabilité et la compliance de la paroi artérielle : le collagène et l'élastine. Le contenu relatif de ces deux molécules est relativement stable et correspond à la résultante d'un lent processus dynamique de synthèse et de dégradation (Zieman *et al.*, 2005).

Des modifications de l'environnement local de la paroi artérielle, avec notamment, l'existence d'un état pro-inflammatoire peuvent entraîner une rupture de cet équilibre

aboutissant à une augmentation de la synthèse d'un collagène anormal et à une diminution de la quantité d'élastine normale, ce qui contribue à l'augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle. Ces déséquilibres des métabolismes de l'élastine et du collagène aboutissent à une augmentation de l'épaisseur de l'intima et de la média qui peut doubler voire tripler entre l'âge de 20 ans et 90 ans (Nagai *et al.*, 1998 ; O'Leary *et al.*, 1999).

L'examen histologique de l'intima de la paroi artérielle épaissie montre de nombreuses anomalies. Les cellules endothéliales présentent des défauts d'alignement ainsi que des anomalies morphologiques (hypertrophie). La quantité de collagène est augmentée et l'élastine est fragmentée. L'intima est infiltrée par des cellules vasculaires musculaires lisses, des macrophages ainsi que des cellules mononucléées. Une augmentation des métalloprotéases matricielles (MPM), du transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), des molécules d'adhésion inter-cellulaire (Inter Cellular Adhesion Molecule : ICAM) et des cytokines est également observée.

La matrice extra-cellulaire est également affectée par le vieillissement artériel. Celle-ci est composée de collagène, d'élastine, de glycoprotéines de structure et de collagène. Les MPM vont dégrader au cours du vieillissement cette matrice extra-cellulaire. Parmi les MPM, il existe des collagénases (MPM-1, MPM-8, MPM-13) qui détruisent le collagène, des élastases (MPM-7) qui fragmentent et dégradent l'élastine, des MPM qui augmentent la perméabilité endothéliale et recrutent des cellules pro-inflammatoires (MPM-2, MPM-9) et des MPM qui permettent la migration des cellules vasculaires musculaires (MPM-2, MPM 9).

L'élastine intervient également dans la signalisation cellulaire en régulant la migration des cellules musculaires lisses et en leur induisant un phénotype contractile. Des modèles animaux de souris *Knock out -/-* pour le gène de l'élastine, et la mutation du gène de l'élastine (mutation hétérozygote du chromosome 7 - q11.23 entraînant le syndrome de Williams-Buren) sont associés à une prolifération de cellules musculaires lisses dans la paroi artérielle, ainsi qu'à des sténoses artérielles précoces (Williams *et al.*, 1961 ; Ewart *et al.*, 1993).

La structure et les propriétés des fibres de collagène sont modifiées au cours du vieillissement par le processus de glycation non enzymatique des protéines, décrit initialement chez les sujets diabétiques (réaction de Maillard). Le glucose se lie par des liaisons covalentes aux radicaux NH des protéines ou des phospholipides aboutissant à la formation de produits intermédiaires instables (les bases de Schiff [glycosamines], les produits d'Amadori [cétoamines]) et enfin aux produits avancés de la glycation ou produits de Maillard, les « *Advanced Glycation en Products* »(AGE).

Les AGE entraînent la formation de ponts moléculaires, difficilement réversibles, qui modifient les propriétés du collagène qui devient insoluble, davantage rigide et résistant à la protéolyse (Levy, 2006).

Les molécules d'élastine sont également susceptibles de former des liaisons avec les AGE aboutissant à une diminution de la trame élastique au niveau de la paroi artérielle. Les AGE modulent potentiellement le fonctionnement endothélial en diminuant l'expression de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (Rashid *et al.*, 2004).

Les AGE peuvent se lier aux récepteurs RAGE (« *Receptor for AGE* ») qui ont une parenté structurale avec la famille des immunoglobulines. Le couplage de l'AGE au RAGE induit une cascade d'évènements intracellulaires : stress oxydant intracellulaire et activation de signaux faisant intervenir la réponse inflammatoire, le facteur de transcription nucléaire « *Nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B)* », les cytokines pro-inflammatoires, les facteurs de croissance, les molécules d'adhésion inter-cellulaire et les radicaux libres. L'ensemble de ces évènements induit potentiellement une augmentation de la rigidité artérielle, une dysfonction endothéliale avec augmentation du tonus des cellules vasculaires musculaires lisses et diminution de la vasorelaxation endothélium-dépendante.

Les modifications structurales de la paroi artérielle au cours du vieillissement n'atteignent pas de manière harmonieuse l'ensemble de l'arbre artériel. L'augmentation de la rigidité artérielle est surtout observée au niveau des grosses artères élastiques centrales, comme l'aorte. Les petites artères musculaires périphériques, comme l'artère radiale, apparaissent, en partie, épargnées par le vieillissement vasculaire (Benetos *et al.*, 1993; Gillessen *et al.*, 1995).

Les raisons précises de ce vieillissement différentiel, en fonction du territoire artériel, ne sont pas connues. L'hypothèse « *d'une fatigue* » et de fractures des fibres élastiques lors du vieillissement a été évoquée mais non confirmée. De telles fractures des fibres élastiques sont observées au cours du vieillissement au niveau de la paroi aortique.

Chez le sujet jeune, les parties proximales des grosses artères élastiques et de l'aorte se dilatent de 10% lors de chaque systole cardiaque, alors que les artères musculaires

périphériques ne se dilatent que de 2 à 3 % lors de chaque battement cardiaque (Boutouyrie *et al.*, 1992).

Certains modèles expérimentaux ont permis d'estimer qu'une extension de 10% d'un caoutchouc naturel entraînerait une fracture après  $8 \times 10^8$  cycles cardiaques (ce qui correspondrait à une période de 30 années pour une FC de  $70 \text{ bat min}^{-1}$ ). A l'inverse, pour une artère peu extensible (3%), une fracture ne surviendrait qu'après  $3 \times 10^9$  cycles cardiaques, ce qui, pour une FC de  $70 \text{ bat min}^{-1}$  correspondrait à une période de 100 années (O'Rourke *et al.*, 2007).

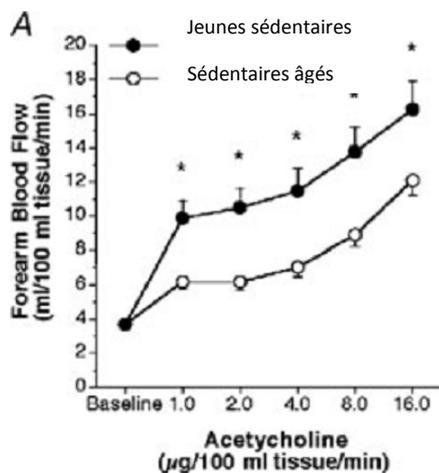
### **c) La dysfonction endothéliale**

Les processus physiopathologiques impliqués dans la dysfonction endothéliale survenant au cours du vieillissement sont imparfaitement connus. La dysfonction endothéliale est souvent appréciée en clinique par l'évaluation de la relaxation endothélium-dépendante. Celle-ci peut être induite pharmacologiquement (acétylcholine) ou physiologiquement (force de cisaillement : dilatation flux-dépendante de l'artère humérale en réponse à une hyperhémie réactionnelle post-ischémique). Il en résulte une synthèse et une libération de facteurs vasorelaxants, dont le NO, les prostaglandines vasodilatatrices et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium. Ces facteurs induisent une relaxation des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle.

L'avancée en âge s'accompagne d'une diminution de la relaxation induite par l'acétylcholine chez des sujets sains dans les deux sexes (Figure 14) (Taddei *et al.*, 1995 ; Seals *et al.*, 2009).

La dilatation flux-dépendante de l'artère humérale diminue avec l'avancée en âge chez des sujets indemnes de pathologies cardiovasculaires (Celermajer *et al.*, 1994).

**Figure 14: Evaluation comparative de la dilatation flux dépendante après injection d'acétylcholine chez des sujets jeunes et chez des seniors (D'après : DeSouza *et al.*, 2000).**



Dilatation flux dépendante de l'artère humérale en réponse à l'injection d'acétylcholine chez des hommes sains. Cercles noirs : hommes jeunes sédentaires (n=12, âge = 27 ans). Cercles blancs : hommes âgés sédentaires (n=24, âge = 58 ans). \* p<0,05.

Chez l'animal, la relaxation endothélium dépendante, évaluée sur artère isolée, est diminuée comme chez les souris (espèce B6D2F1) âgées de 29 à 34 mois, comparativement aux mêmes souris âgées de 6 mois (Lesniewski *et al.*, 2009).

#### **d) Hypothèses physiopathologiques de la dysfonction endothéliale observée au cours du vieillissement**

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette altération de la relaxation endothélium dépendante, observée au cours de l'avancée en âge, sont imparfaitement connus. Le rôle délétère du stress oxydant est suggéré.

Le stress oxydant comprend les réactions chimiques faisant intervenir des espèces réactives oxygénées (porteuses d'un électron célibataire très réactif). Il s'agit de l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ), du radical hydroxyl ( $HO^{\cdot}$ ) et par assimilation le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le NO. Dans les conditions physiologiques, les systèmes de défense « *anti-oxydants* » préservent l'équilibre pro et anti-oxydant. Il s'agit d'enzymes (superoxyde dismutase, catalase, peroxydase) et d'autres molécules (tocophérol, acide ascorbique, bêta-carotène).

Dans l'organisme, le stress oxydant peut induire des oxydations de haute toxicité (protéines, lipides) mais également interférer sur la régulation transcriptionnelle de nombreux gènes *via* le facteur de transcription NF- $\kappa$ B.

Des marqueurs du stress oxydant cellulaire, comme la nitrotyrosine, ont pu être mis en évidence au niveau de l'endothélium (Donato *et al.*, 2007).

Par ailleurs, la perfusion d'anti-oxydants chez des sujets âgés restaure la relaxation endothélium dépendante qui devient similaire à celle de sujets jeunes (Eskurza *et al.*, 2004).

Le stress oxydatif semble altérer la relaxation endothélium dépendante, selon plusieurs hypothèses physiopathologiques : inactivation directe du NO par l'anion super-oxyde, entraînant une diminution de bioactivité, augmentation de la concentration d'inhibiteur endogène de l'« *endothelial nitric oxide synthase* » (eNOS), l'« *asymmetric dimethylarginine* » (ADMA) et un découplage de la eNOS par dégradation de son cofacteur la tetrahydrobioptérine ( $BH_4$ ) qui est oxydée (Figure 15).

L'hypothèse d'une atténuation de la sensibilité au NO des cellules musculaires lisses semble peu probable dans la mesure où la réponse de la cellule musculaire lisse à des donneurs de

NO (nitroglycérine, nitroprussiate de sodium) semble conservée au cours du vieillissement (Matz *et al.*, 2000).

Avec l'avancée en âge, une diminution de la réponse au NO a pu être observée chez certains animaux avec des résultats divergents. Ces discordances seraient en partie liées au type de modèle animal utilisé et au type d'artère étudiée.

Une diminution de la synthèse et / ou une dégradation accrue du NO a également été évoquée : trouble du transport de l'arginine (substrat de la eNOS) (Zhang *et al.*, 2001), augmentation de la concentration d'inhibiteur endogène de la eNOS (ADMA) (Xiong *et al.*, 2001), piégeage du NO au niveau de la paroi artérielle au sein du maillage des AGE (phénomène du « *quenching* ») (Taddei *et al.*, 2001).

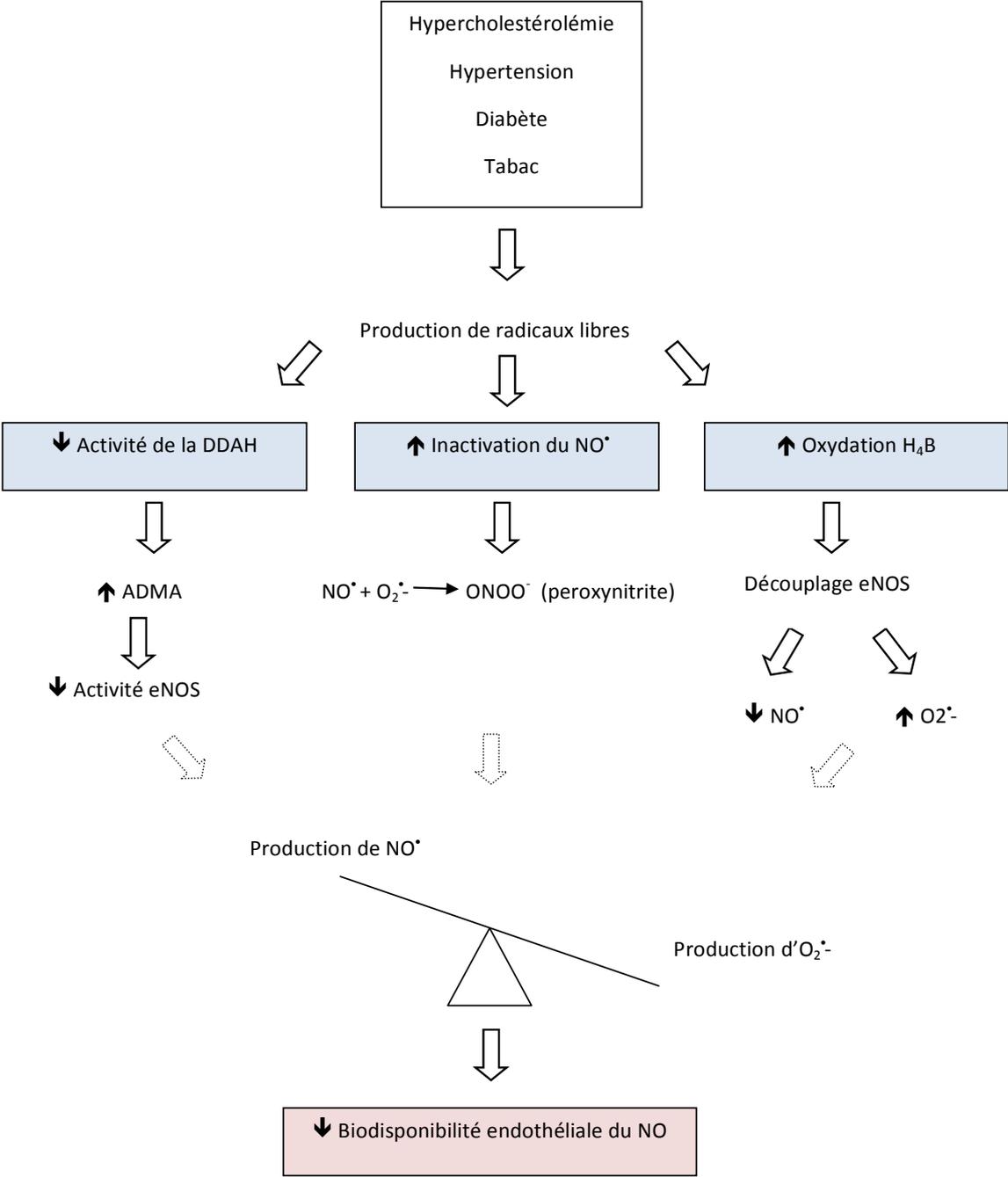
L'augmentation de la concentration de métabolites vaso-constricteurs, notamment des dérivés de l'acide arachidonique produits par la voie des cyclo-oxygénase (COX), a été évoquée comme pouvant contribuer à la perte de la relation endothélium dépendante avec l'avancée en âge. L'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, un inhibiteur des COX, comme l'indométacine, potentialise l'effet vasorelaxant de l'acétylcholine chez des sujets âgés (Taddei *et al.*, 1997).

Des résultats contradictoires concernant le rôle de ces métabolites vasoconstricteurs ont cependant été rapportés, en utilisant l'indométacine (Mayhan *et al.*, 1990) mais également un antagoniste du récepteur du thromboxane A2 (le SQ 30-741) (Küng *et al.*, 1995).

L'existence d'une possible sénescence des cellules endothéliales a également été suggérée.

Utilisant un marqueur histochimique de la sénescence, le « *Senescence Associated  $\beta$  Galactosidase* » (Sa- $\beta$ -gal), il a pu être observé des signes de sénescence sur les artères carotides de lapin, *in vivo*.

**Figure 15: Rôle du stress oxydant dans la diminution de la biodisponibilité du NO (D'après: Landmesser *et al.*, 2004).**



Le rôle du stress oxydatif est évoqué dans la sénescence des cellules endothéliales. L'acquisition d'un phénotype endothélial sénescé a pu être associée avec une diminution de la production de NO, une modification de l'expression de la eNOS, une diminution de la synthèse de prostacycline, une augmentation de l'expression de l'inhibiteur -1 de l'activateur de plasminogène (Chen *et al.*, 2006) et à une réduction de la taille des télomères (Erusalimsky *et al.*, 2009).

#### **e) Interaction entre les modifications structurales de la paroi artérielle et la dysfonction endothéliale**

Il est classiquement admis que les modifications de la paroi artérielle observées au cours du vieillissement, au niveau cellulaire, moléculaire et enzymatique, créent un environnement métabolique induisant ou contribuant à la dysfonction endothéliale et aux modifications de la perméabilité de l'endothélium (Lakatta *et al.*, 2003).

L'hypothèse que les modifications structurales de la paroi artérielle observées au cours du vieillissement puissent modifier la réponse de l'endothélium à un stimulus pulsatile a été évoquée. Ainsi, il a été montré que lorsque des cellules endothéliales en culture sont soumises à une perfusion pulsatile, dans un tube souple, il existe une stimulation de l'expression de la eNOS. Ce phénomène n'est pas observé lorsque les cellules endothéliales sont soumises à la même pression dans un tube rigide. L'augmentation de la rigidité artérielle semble interférer avec les phénomènes complexes de mécano-transduction des signaux de pression (Balligand *et al.*, 2009) en diminuant l'expression de la eNOS, aggravant encore davantage l'augmentation de la rigidité artérielle (Peng *et al.*, 2003).

### **f) Conséquences du vieillissement de la paroi artérielle : l'augmentation de la rigidité artérielle**

Les modifications structurales et fonctionnelles observées au niveau des grandes artères élastiques centrales aboutissent à une augmentation de la rigidité artérielle. Cette augmentation de la rigidité artérielle a plusieurs conséquences physiologiques :

- Une diminution des capacités de dilatation des grandes artères élastiques lors de la systole
- Une augmentation des vitesses de propagation des ondes de pouls, expliquant le profil des PA observées au cours du vieillissement
- Des anomalies au niveau des barorécepteurs directement responsables de la variabilité des valeurs tensionnelles mesurées chez les personnes âgées.

#### **(1) Diminution des capacités de dilatation des grandes artères élastiques**

Les artères de gros calibre ont deux fonctions principales leur permettant d'assurer la perfusion continue des tissus et des organes : une fonction « *conduit* » et une fonction « *amortissement* » (Safar, 2004).

La fonction « *conduit* » permet au système vasculaire d'assurer une connexion entre le cœur, les tissus et les organes à perfuser. Le débit cardiaque ( $Q$ ) est égal au produit de la surface de section du vaisseau ( $\pi r^2$ ) par la vitesse sanguine ( $v$ ) ( $Q = \pi r^2 \times v$ ).

D'un point de vue hémodynamique la fonction « *conduit* » est liée à la PA moyenne (PAM). La PAM est égale au produit du débit cardiaque par les résistances vasculaires systémiques plus la pression veineuse centrale.

Une estimation acceptable de la PAM est réalisée par la formule suivante :  $PAM \text{ (mmHg)} = PA \text{ diastolique (mmHg)} + 1/3 (PA \text{ systolique [mmHg]} - PA \text{ diastolique [mmHg]})$ . Le gradient moyen de PAM entre l'aorte et les artères périphériques est considéré comme négligeable, les artères de gros calibre présentant une faible résistance au débit sanguin. La valeur de la PAM est quasiment la même pour l'ensemble des artères de gros calibre.

La fonction « *d'amortissement* » des artères permet la transformation d'un débit cardiaque intermittent en une perfusion continue des tissus et des organes (Figure 16).

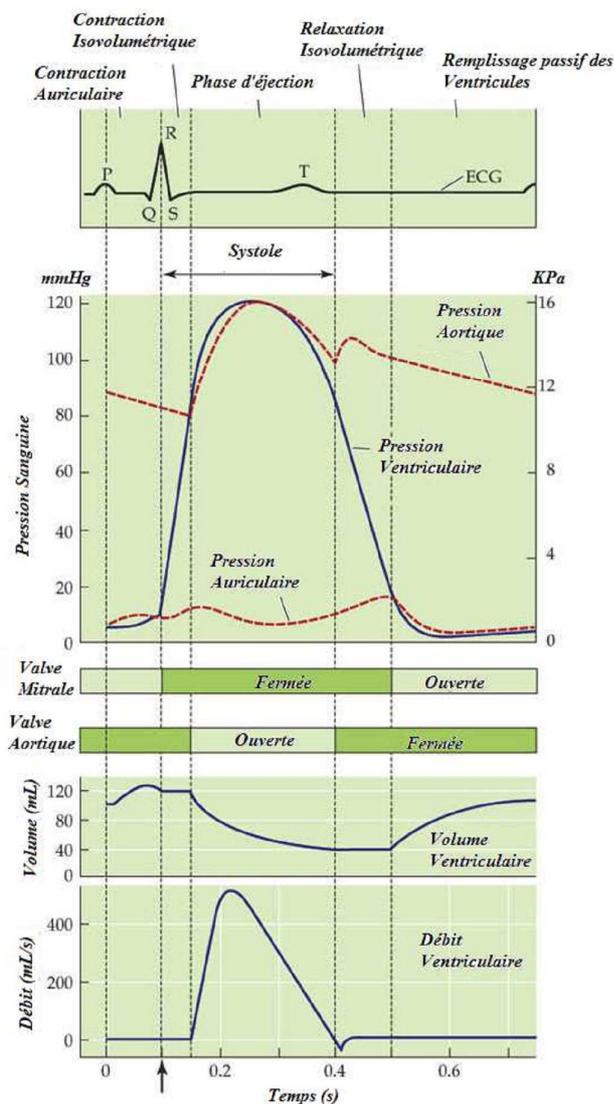
En 1899, Otto Frank a traduit en modèle mathématique le modèle analogique artériel décrit par William Harvey au 17<sup>ème</sup> siècle et par Stephen Hales au 18<sup>ème</sup> siècle. Par analogie, ces modèles se nomment « *Windkessel* » (littéralement « *chambre à air* » en allemand). Otto Frank compara le cœur et le système artériel à un circuit hydraulique fermé composé d'une pompe connectée à une chambre d'air (Otto, 1899).

Selon le modèle de « *Windkessel* », la paroi aortique accumule du sang dans la paroi artérielle distendue lors de la systole (fonction réservoir) qu'elle chasse vers la périphérie lors de la diastole (Wang *et al.*, 2003).

Jusqu'à 1/3 des 80 ml de volume sanguin moyen éjecté lors de l'ouverture des sigmoïdes aortiques peut ainsi s'accumuler dans la paroi aortique. La compliance (C) permet d'apprécier de telles propriétés de la paroi artérielle ; elle est définie comme le rapport d'une variation de volume ( $\Delta V$ ) par une variation de pression transmurale ( $\Delta P$ ) ( $C = \Delta V / \Delta P$ ).

Lors du vieillissement, les modifications structurales de la paroi artérielle vont aboutir, à une augmentation de la rigidité des grosses artères élastiques centrales. L'effet « Windkessel » est donc diminué, avec un retour élastique de l'aorte lors de la diastole qui est minoré (Figure 17).

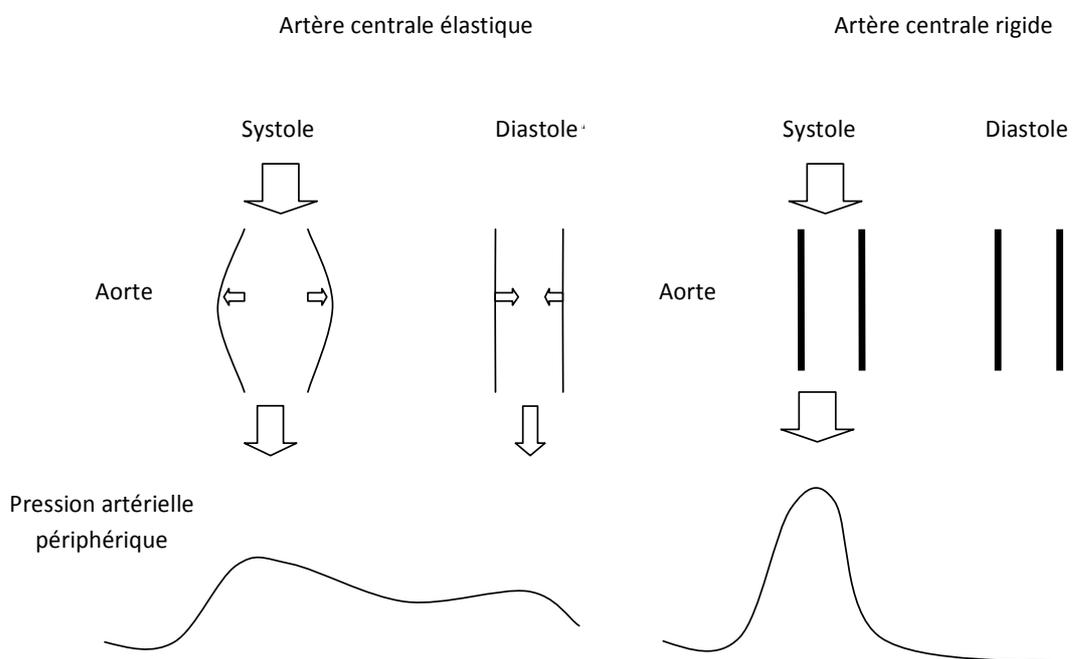
**Figure 16: Courbes de pression - volume et débit artériel**



L'effet « *Windkessel* » est la première hypothèse physiopathologique permettant d'expliquer les modifications des valeurs de PA avec le vieillissement : augmentation de PA systolique et de la pression pulsée, diminution de la PA diastolique (Figure 22).

Ce modèle, a été l'objet de nombreuses modélisations mathématiques (modèle de « *Windkessel* » à trois éléments) et reste à l'origine d'avis divergents. Certains auteurs le considèrent peu réaliste, car n'intégrant pas les phénomènes de propagation d'ondes de pression et supposant, par ailleurs, une transmission instantanée de l'onde de pression.

**Figure 17: Atténuation de l'effet "Windkessel" lors du vieillissement artériel (d'après Izzo, 2004).**



## (2) Augmentation des vitesses de propagation des ondes de pression artérielle

L'évaluation et l'analyse des ondes de pression (ou onde de pouls) au niveau de l'arbre artériel se réfèrent aux modèles dits de « *paramètres distribués* » faisant appel aux principes de l'écoulement des fluides, considérant le sang comme un fluide incompressible qui s'écoule dans des vaisseaux élastiques.

Lors de l'éjection ventriculaire, le volume systolique induit une onde de choc mécanique sur la paroi aortique qui se propage à une vitesse appelée la VOP. Le sang étant un fluide incompressible, les échanges mécaniques liés à la propagation de l'onde de pouls vont s'effectuer essentiellement au niveau de la paroi artérielle.

Ainsi, les caractéristiques de l'onde de pouls vont surtout dépendre des propriétés élastiques et géométriques de la paroi artérielle mais aussi des propriétés du sang (densité, fluidité). Des formules ont pu être proposées pour calculer la VOP, comme la formule de Moens et Korteweg ou l'équation de Bramwell-Hill.

La formule de Moens Korteweg précise :  $VOP (m.s^{-1}) = [(E.h)/(2.p.d)]^{1/2}$  où  $E$  est le module élastique de Young,  $h$  correspond à l'épaisseur de la paroi artérielle (m),  $\rho$  correspond à la masse volumique du contenu du vaisseau ( $kg/m^3$ ) et  $d$  au diamètre du vaisseau (m) (Bergel, 1961). Certains considèrent que cette formule demeure inadaptée (Jan *et al.*, 2004).

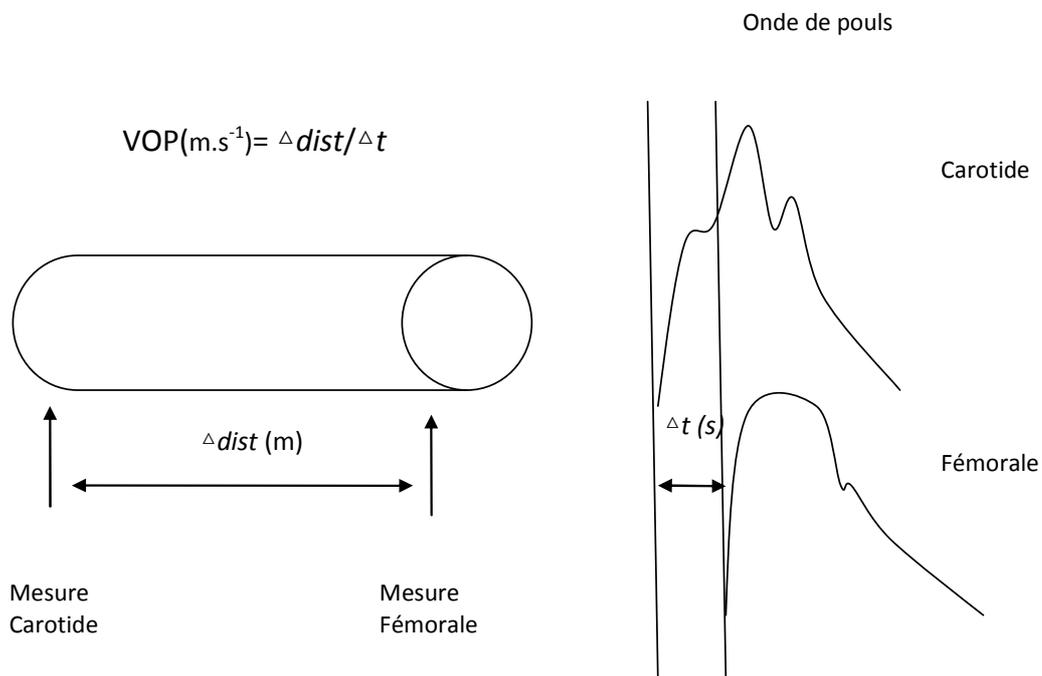
Dans l'équation de Bramwell-Hill la VOP ( $m.s^{-1}$ ) correspond à  $[1/(\rho \cdot \text{distensibilité})]^{1/2}$  (Bramwell *et al.*, 1922).

La VOP, sur un segment artériel donné, peut également être calculée par la formule suivante :  $VOP (m.s^{-1}) = \Delta \text{dist} (m) / \Delta t (s)$  où  $\Delta \text{dist}$  correspond entre les deux points de

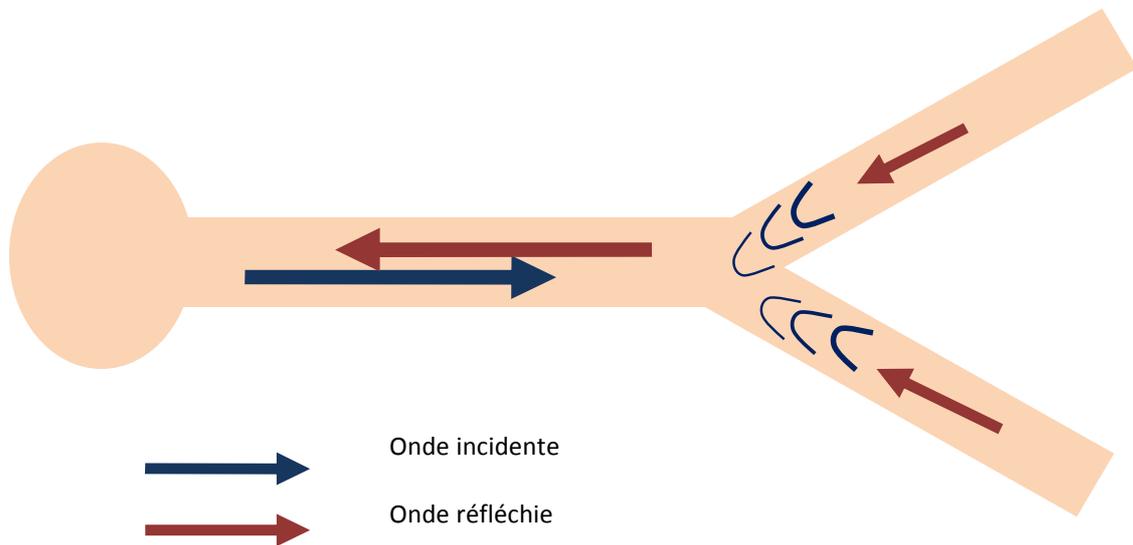
mesure artérielle et  $\Delta t$  le temps de transit entre les deux pieds des ondes de pouls enregistrées (Figure 18).

L'onde de pression aortique est la sommation de deux ondes de pression : l'onde incidente et l'onde réfléchi. L'onde de pression incidente, en rapport avec l'éjection ventriculaire, se propage le long de l'arbre artériel du cœur vers la périphérie. Arrivée au niveau de nœud de réflexion (bifurcations vasculaires, zones de résistance à l'écoulement, artérioles de type résistive) ou au niveau de l'extrémité de l'arbre artériel, l'onde de pression est réfléchi et parcourt l'arbre artériel de la périphérie vers le cœur (Figure 19).

**Figure 18: Calcul de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale**



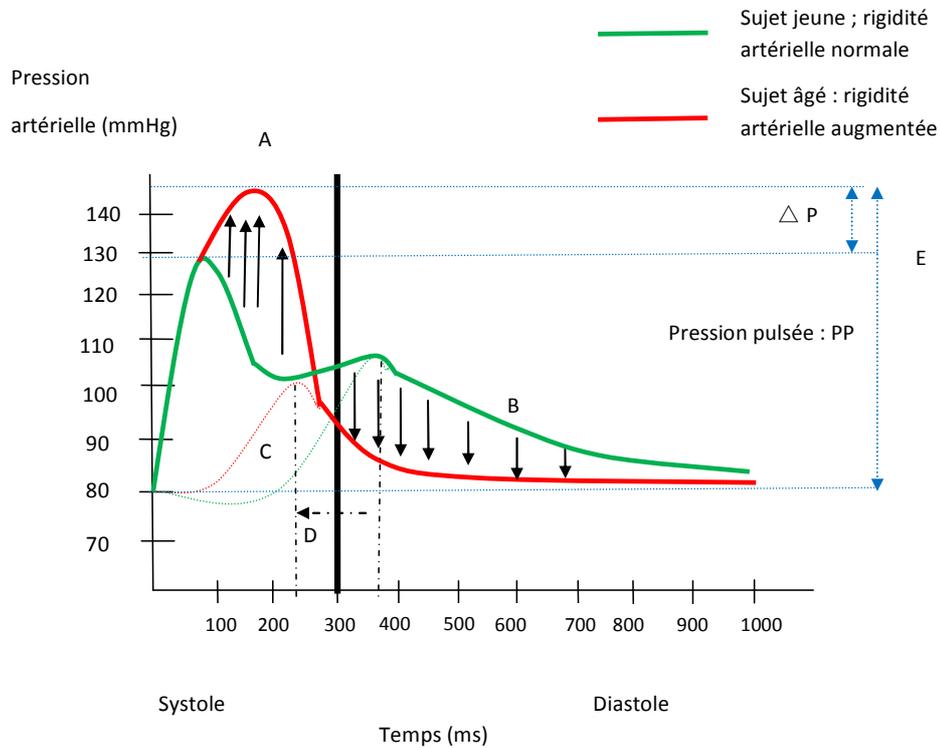
**Figure 19: Propagation de l'onde de pouls le long de l'arbre artériel**



Chez les sujets sains d'âge moyen, l'onde réfléchie retourne vers le cœur dans l'aorte ascendante lors de la diastole, assurant une certaine PA et permettant la perfusion des artères coronaires.

L'analyse de la courbe de l'onde de pression permet la détermination de l'Index d'Augmentation défini comme le rapport de l'augmentation de la PA liée à l'onde de réflexion sur la pression pulsée (Figure 20).

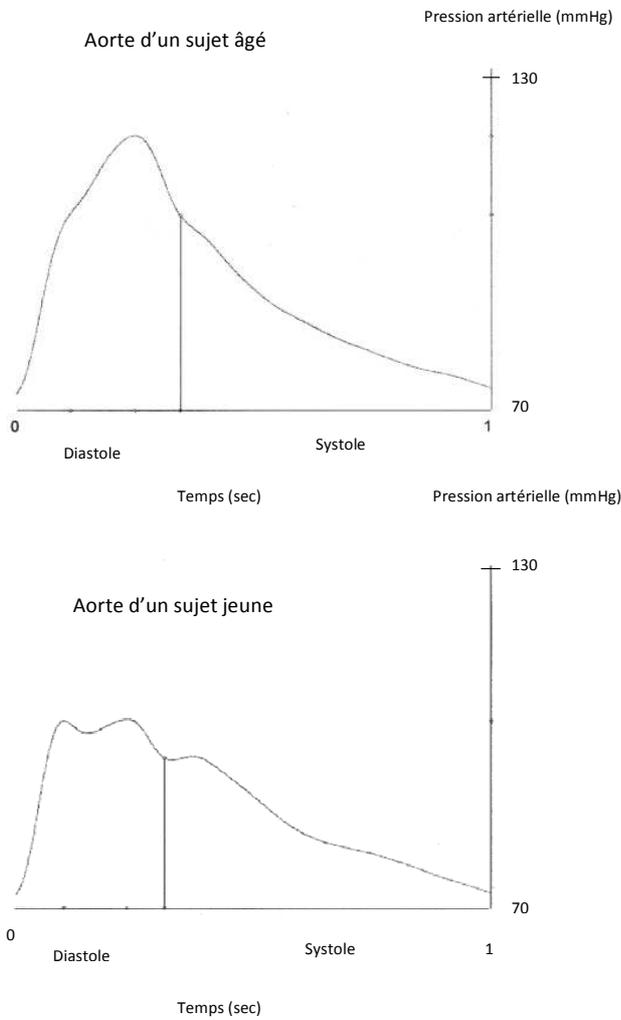
**Figure 20: Analyse comparée de la courbe de pression artérielle chez le sujet jeune et le sujet âgé.**



- A : Augmentation de la post-charge
- B : Diminution de la perfusion diastolique des artères coronaires
- C : Ondes de pression réfléchies
- D : Survenue en systole de l'onde réfléchie chez le sujet âgé
- E : Augmentation Index =  $\Delta P/PP$

L'augmentation de la rigidité artérielle au cours du vieillissement s'accompagne d'une augmentation de la VOP. Ainsi contrairement au sujet d'âge moyen, l'onde réfléchie arrive précocement encore lors de la systole, étant responsable d'une augmentation de la PA systolique et d'une diminution de la PA diastolique (Figure 21).

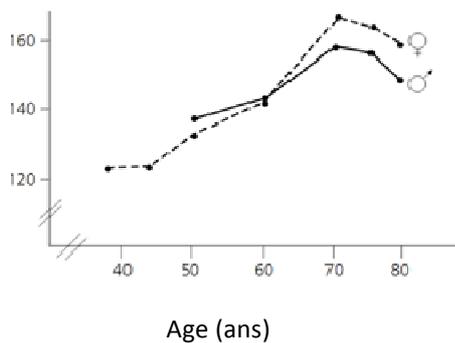
**Figure 21: Modification de la forme de l'onde de pression aortique chez un sujet âgé comparativement au sujet jeune (d'après O'Rourke *et al.*, 2007).**



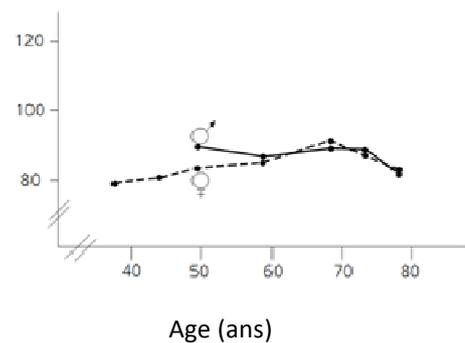
Il s'agit de la deuxième hypothèse physiopathologique expliquant l'augmentation de la PA systolique ainsi que de la pression pulsée et la de baisse de la PA diastolique au cours du vieillissement (Figure 22).

**Figure 22: Evolution de la pression artérielle en fonction de l'âge (d'après : Landahl *et al.*, 1986).**

Pression artérielle  
systolique (mmHg)



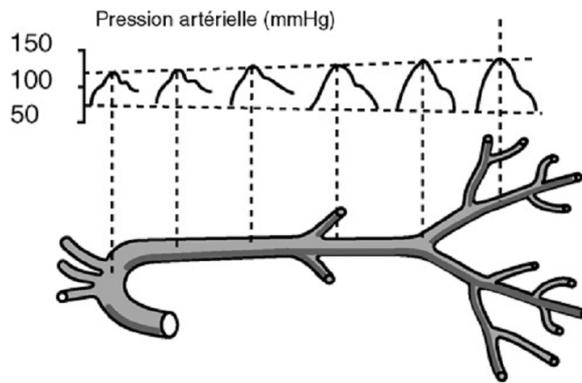
Pression artérielle  
diastolique (mmHg)



L'augmentation avec l'avancée en âge de la VOP a été bien mise en évidence au niveau central, aortique, (Benetos *et al.*, 2002) et apparaît moins marquée voire inexistante au niveau des artères musculaires périphériques moins affectées par l'augmentation de la rigidité artérielle liée au vieillissement.

Il existe une amplification des ondes de pression, depuis les artères centrales vers les artères périphériques avec une augmentation de la pression pulsée au niveau brachial comparativement à la pression pulsée au niveau aortique, de l'ordre de 15 mmHg (Figure 23). L'existence de ce gradient de pression pulsée est à mettre en rapport avec la réflexion de l'onde de pouls (qui augmente la PA systolique et donc la pression pulsée) et à la morphologie et à la géométrie des artères périphériques (de faible compliance et de petit diamètre). Ce phénomène d'amplification est bénéfique au niveau cardiaque dans la mesure

**Figure 23: Amplification de l'onde de pression du centre vers la périphérie chez le sujet jeune (d'après : Asmar, 2007).**



où la post-charge au niveau aortique est inférieure à la charge tensionnelle au niveau périphérique (Figure 20).

L'augmentation de la rigidité artérielle observée au cours du vieillissement, du fait de l'augmentation de la VOP et de l'arrivée des ondes de pressions réfléchies en phase diastolique, entraîne une diminution voire une disparition de ce phénomène d'amplification des ondes de pression (Kelly *et al.*, 1989).

Il en résulte une augmentation de la post-charge au niveau ventriculaire pouvant être à l'origine d'une hypertrophie ventriculaire (Safar, 2004).

Le phénomène d'amplification des ondes de pression est également dépendant, quel que soit l'âge, de la taille du sujet et de la fréquence cardiaque (Wilkinson *et al.*, 2002).

Certains auteurs discutent la physiopathologie du vieillissement artériel, remettant en question le rôle respectif de l'effet « *Windkessel* », d'une part et de la modification des VOP, d'autre part.

Ainsi Mitchell *et al.* utilisant les données de la cohorte « *Framingham Heart study* », chez 521 participants indemnes de pathologies cardio-vasculaires, observent, avec l'avancée en âge, une augmentation importante de l'amplitude de l'onde de pression incidente. Ils ne rapportent cependant qu'une augmentation minime de l'amplitude de l'onde de pression réfléchie. Les auteurs évoquent ainsi la possibilité d'un déplacement des nœuds de réflexion du centre vers la périphérie, en raison des modifications différentielles des compliances artérielles au cours du vieillissement, entre artères centrales et périphériques (Mitchell *et al.*, 2004).

Dans une méta-analyse récente incluant 13770 sujets, Baksi *et al.* montrent que l'onde de pression réfléchie arrive toujours en systole quelque soit l'âge des sujets, si bien que certains auteurs estiment que l'effet « *Windkessel* » demeure l'élément essentiel de la physiopathologie du vieillissement artériel (Baksi *et al.*, 2009 ; Chue *et al.*, 2010). De façon similaire, Davies *et al.* ont montré que les propriétés capacitatives de l'aorte jouent un rôle prépondérant, dans la détermination de l'« *Augmentation Index* », davantage que les ondes de pressions réfléchies (Davies *et al.*, 2010).

### **(3) Modifications des barorécepteurs**

L'augmentation de la rigidité artérielle est associée à des anomalies au niveau des barorécepteurs artériels.

Le système des baro-réflexes artériels intervient dans la régulation à court terme de la PA, contrôlant le volume d'éjection systolique, la FC et le tonus vasculaire. La sensibilité des baro-récepteurs diminue avec l'avancée en âge (Kornet *et al.*, 2005).

L'augmentation de la rigidité artérielle apparaît comme un déterminant indépendant du dysfonctionnement des baro-récepteurs observé au cours du vieillissement (Monahan *et al.*, 2001 ; Mattace-Raso *et al.*, 2006). De telles altérations des baro-récepteurs exposent le sujet âgé à de l'hypotension orthostatique, des syncopes vaso-vagales voire à une mort subite (Harrington *et al.*, 2000).

L'augmentation de la rigidité artérielle a également pu être associée à l'existence d'une hypotension orthostatique chez des sujets âgés aux antécédents de chutes (Boddaert *et al.*, 2004; Protogerou *et al.*, 2008), même si des résultats discordants ont pu être rapportés (Sengstock *et al.*, 2005).

Les comorbidités souvent observées chez les personnes âgées (syndrome parkinsonien, démence à corps de Lewy, diabète de type 2) ainsi que la fréquente polymédication dans cette tranche d'âge (anti-hypertenseurs, vasodilatateurs, diurétiques, anti-parkinsoniens, anti-dépresseurs tricycliques, neuroleptiques) contribuent à majorer le risque d'hypotension orthostatique (Mosnaim *et al.*, 2010).

Ces anomalies des baro-récepteurs expliquent l'importante variabilité des valeurs de PA observée chez les personnes âgées, rendant nécessaire de répéter les mesures au cours de la journée (intérêt de la mesure ambulatoire de la PA).

#### **g) Déterminants de l'augmentation de la rigidité artérielle avec l'avancée en âge**

Certaines pathologies, facteurs de risque ou comportements à risque, peuvent accentuer l'augmentation de la rigidité artérielle observée au cours du vieillissement (Tanaka *et al.*, 2005).

## (1) Le diabète et l'hyperinsulinisme

L'existence d'une intolérance au glucose, d'un diabète de type 2 ou d'un hyperinsulinisme est associée à une augmentation de la rigidité artérielle.

Henri *et al* ; rapportent, à partir de la « *Horn Study* » incluant des sujets âgés (68,5 ans) suivis pendant cinq ans, une association entre la présence d'une intolérance au glucose et une augmentation de la rigidité, uniquement, des artères musculaires d'une part, et l'existence d'un diabète de type 2 et l'augmentation de la rigidité, à la fois des artères musculaires et élastiques, d'autre part (Henri *et al.*, 2003). Dans cette étude longitudinale, le passage d'un état prédiabétique à un état diabétique s'accompagne d'une augmentation de la rigidité des artères élastiques, suggérant que l'augmentation de la rigidité artérielle survient, pour une part importante, avant l'émergence clinique du diabète de type 2.

Salomaa *et al.*, à partir de l'« *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* » observent chez 4701 sujets âgés de 45 à 64 ans, une association entre la glycémie et l'insulinémie d'une part, et la rigidité artérielle d'autre part, qui persiste après ajustement aux principaux facteurs de risque cardio-vasculaire (Salomaa *et al.*, 1995).

En utilisant les données de la « *Rotterdam Study* », van Popele *et al.* montrent que chez les sujets de plus de 75 ans, les sujets intolérants au glucose ont une rigidité artérielle augmentée, similaire à celle des sujets diabétiques et supérieure à celles des sujets normoglycémiques (van Popele *et al.*, 2006).

Il semble exister une interaction entre l'âge et l'existence d'un diabète de sorte que les différences de VOP entre diabétiques et non diabétiques s'atténuent avec l'avancée en âge (Cameron *et al.*, 2003; Stacey *et al.*, 2010).

L'augmentation de la rigidité artérielle chez le sujet diabétique a pu être associée à la macroangiopathie, comme la cardiopathie ischémique (Hatsuda *et al.*, 2006) et à la microangiopathie (Cardoso *et al.*, 2009).

Une association entre insulino-résistance et rigidité artérielle a pu être observée chez des sujets âgés hypertendus non diabétiques (Sengstock *et al.*, 2005).

L'interaction entre la rigidité artérielle et le diabète pourrait être bi-directionnelle. D'une part l'existence d'un diabète contribue à l'augmentation de la rigidité artérielle. Les hypothèses physiopathologiques évoquées sont nombreuses : l'hyperglycémie chronique et l'hyperinsulinisme stimulent au niveau de la paroi artérielle le système rénine-angiotensine-aldostérone, augmentent l'expression du récepteur vasculaire de l'angiotensine I (Nickenig *et al.*, 1998) favorisant le développement de la fibrose et de l'hypertrophie de la paroi artérielle (Jesmin *et al.*, 2003). Le diabète favorise également la glycation non enzymatique des protéines avec formation des AGE mais également la glycation non enzymatique de l'élastine aboutissant à sa fragmentation (Basalyga *et al.*, 2004). Le diabète est par ailleurs associé à une inflammation au niveau de la paroi artérielle (Haffner, 2006).

D'autre part l'existence d'une rigidité artérielle augmentée pourrait être associée à un risque accru de survenue d'un diabète de type 2 incident, comme le suggèrent Yasuno *et al.*, chez des sujets âgés hypertendus (63 ans) issus de la « *Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) Study* » (Yasuno *et al.*, 2010). Plusieurs explications physiopathologiques sont suggérées ; l'augmentation de la rigidité artérielle ne serait qu'un marqueur des anomalies du métabolisme glucidique, celles-ci précédant souvent l'apparition du diabète de type 2 et contribuant à l'augmentation de la rigidité artérielle. Par ailleurs, l'augmentation de la rigidité artérielle pourrait être associée à des anomalies de la micro-

circulation qui pourraient perturber la perfusion musculaire et entraîner des anomalies du métabolisme glucidique. Il a en effet été observé que l'augmentation de la rigidité artérielle des grosses artères élastiques est associée à des anomalies fonctionnelles de la microcirculation (dysfonction endothéliale) (Malik *et al.*, 2008). Ces anomalies de la microcirculation peuvent, en partie, empêcher l'action de l'insuline et contribuer au développement d'une insulino-résistance. En effet, l'insuline, au niveau musculaire, parmi ses nombreuses actions, entraîne un recrutement capillaire, à l'origine d'une augmentation du flux sanguin, permettant une meilleure captation du glucose par le muscle (Levy *et al.*, 2008).

## (2) Le syndrome métabolique

Selon la «*International Diabetes Federation (IDF)*», le syndrome métabolique est défini par l'augmentation du diamètre abdominal (critère obligatoire) de plus de 94 cm chez l'homme et de plus de 80 cm chez la femme (valeurs de référence dans les ethnies euroïdes) associé à au moins deux des critères suivants : PA  $\geq$  130 / 85 mmHg (ou prise d'un traitement anti-hypertenseur), triglycérides à jeun  $>$  150 mg dl<sup>-1</sup> (ou traitement spécifique), un HDL-cholestérol  $<$  40 mg dl<sup>-1</sup> chez les hommes et  $<$  50 mg dl<sup>-1</sup> chez les femmes (ou traitement spécifique) et une glycémie à jeun  $>$ 100mg dl<sup>-1</sup> (Alberti *et al.*, 2005). D'autres critères diagnostiques, souvent plus anciens, sont également proposés : critères « *WHO* » (« *World Health Organization* »); critères « *EGIR* » (« *European Group for the Study of Insulin Resistance* »); critères « *NCEP (ATP III)* » (« *National Cholesterol Education Program [Adult Treatment Panel III]* »); critères « *AACE* » (« *Association of American Clinical Endocrinologists* »).

La fréquence du syndrome métabolique augmente avec l'avancée en âge. Aux Etats-Unis, des prévalences de plus de 60% sont rapportées chez les sujets de plus de 60 ans (critères « WHO ») (Ford, 2005), En Europe, des prévalences de 47% et 64% ont été observées respectivement, chez les hommes de 80 à 89 ans et les femmes de 80 à 89 ans (critères « IDF ») (Hildrum *et al.*, 2007).

Le syndrome métabolique représente un facteur de risque de développement du diabète de type 2 et un facteur de risque de survenue de pathologies cardiovasculaires, notamment d'évènements coronariens. L'intérêt pronostique de ce syndrome, comparativement à l'intérêt pronostique individuel des différents critères qui le composent, restent cependant débattu, comme le rapportent récemment Mente *et al.*, à partir de l'étude « INTERHEART », (Mente *et al.*, 2010).

L'existence d'un syndrome métabolique est associée à une augmentation de la rigidité artérielle ainsi qu'à une dysfonction endothéliale, quel que soit l'âge du sujet.

Ainsi, il a pu être observé, chez des adolescents obèses présentant un syndrome métabolique, des anomalies du fonctionnement endothéliale ainsi qu'une augmentation de la rigidité artérielle (Tounian *et al.*, 2001).

La présence d'un syndrome métabolique a pu être associée à une augmentation de la rigidité artérielle chez des sujets d'âge moyen (Safar *et al.* ; 2006), normotendus (Mulè *et al.*, 2006 ; Ghiadoni *et al.*, 2008) hypertendus (Schillaci *et al.*, 2005) et ce, quels que soient les critères diagnostiques du syndrome métabolique utilisés (Vyssoulis *et al.*, 2010).

L'association entre le syndrome métabolique et la rigidité artérielle n'a pas été évaluée spécifiquement chez les sujets âgés.

L'intérêt de définir le syndrome métabolique plutôt que d'évaluer individuellement les critères qui le composent pour apprécier l'association avec la rigidité artérielle reste inconnu.

### **(3) L'hypertension artérielle**

L'HTA est très étroitement liée à la rigidité artérielle. Epidémiologiquement, il s'agit de deux situations dont l'incidence augmente avec l'avancée en âge. D'un point de vue physiopathologique, les relations entre augmentation de la rigidité artérielle et HTA sont complexes, potentiellement « *bi-directionnelles* » (Franklin, 2005 ; Cecelja *et al.*, 2010).

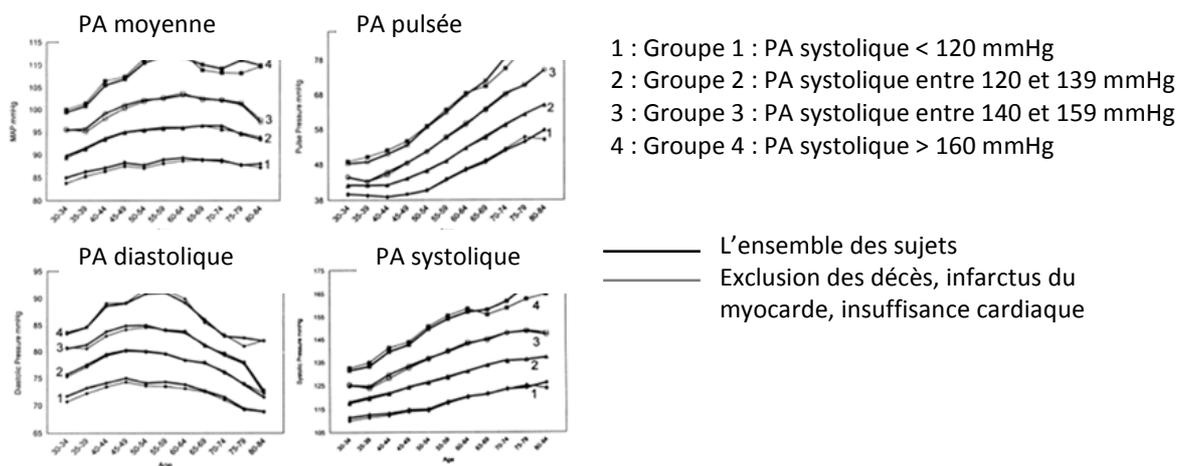
D'une part, l'existence d'une HTA est un déterminant de l'augmentation de la rigidité artérielle. Dans l'étude de Benetos *et al.*, il apparaît, après un suivi de 6 ans, que l'augmentation de la VOP est significativement plus importante chez les sujets présentant une HTA mal contrôlée, comparativement aux sujets qui présentent une HTA bien contrôlée (Benetos *et al.*, 2002).

Tout récemment, McEniery *et al.*, utilisant les données de la « *Caerphilly Prospective Study* », montrent que la PA à l'inclusion est corrélée à la VOP mesurée 20 ans plus tard (McEniery *et al.*, 2010).

D'autre part, l'augmentation de la rigidité artérielle au cours du vieillissement explique l'augmentation de l'incidence de l'HTA avec l'âge et surtout son profil particulier : HTA systolique isolée ou à prédominance systolique (Figure 24).

L'étude « *Framingham Heart Study* » a révélé que l'existence d'une HTA non ou mal contrôlée au cours de l'âge moyen de la vie est associée, deux à trois décennies

**Figure 24: Evolution, au cours du temps, des valeurs de pression artérielle, systolique, diastolique, pulsée et moyenne en fonction du niveau de pression artérielle initiale ; données issues de la « *Framingham Heart Study* (d'après : Franklin *et al.*, 1997).**



plus tard, à une plus importante augmentation de la PA systolique et à une diminution plus marquée de la PA diastolique (Figure 24) (Franklin *et al.*, 1997).

Des études longitudinales ont également montré que l'existence d'une augmentation de la rigidité artérielle est associée à un risque accru de développement ultérieur d'une HTA (Liao *et al.*, 1999; Dernellis *et al.*, 2005; Najjar *et al.*, 2008).

Deux études qui prennent en compte dans leurs ajustements la VOP à l'inclusion n'observent pas d'association entre la PA systolique à l'inclusion et l'augmentation ultérieure de la rigidité artérielle ultérieure (Benetos *et al.*, 2002 ; Wildman *et al.*, 2005).

Une des questions soulevées par ces résultats, est la nuance entre « *un facteur de risque* » d'une pathologie et « *un marqueur* » d'une pathologie. Un facteur de risque est incriminé dans la physiopathologie de la maladie (par exemple l'hypercholestérolémie dans le syndrome coronarien aigu) alors qu'un marqueur est associé à la pathologie sans intervenir directement dans sa physiopathologie (par exemple l'augmentation de la troponine I dans le syndrome coronarien aigu).

Dans l'« *ARIC Study* » l'augmentation de la rigidité artérielle précède chronologiquement la survenue d'une hypertension artérielle, ce qui amène à considérer la rigidité artérielle plutôt comme un « *facteur de risque* » qu'un « *marqueur* » de l'hypertension artérielle (Franklin, 2005). Les autres facteurs de risque habituels de la maladie athéromateuse comme notamment l'hypercholestérolémie ou le tabagisme n'apparaissent pas étroitement liés à l'augmentation de la rigidité artérielle (McEniery *et al.*, 2010).

#### **(4) L'insuffisance rénale chronique**

La rigidité artérielle augmente chez les sujets présentant une insuffisance chronique et l'augmentation de la VOP apparaît comme un puissant marqueur pronostique dans cette population (Blacher *et al.*, 2003; Townsend *et al.*, 2010).

L'augmentation de la rigidité artérielle chez l'insuffisant rénal est également associée au déclin de la fonction rénale (Ford *et al.*, 2010).

D'un point de vue physiopathologique, le rôle de l'hypertension, la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, la production de radicaux libres, la production d'AGE (Miyata *et al.*, 1999), la formation de calcifications dans la paroi artérielle (Toussaint *et al.*,

2008) avec une transdifférenciation ostéoblastique des cellules musculaires lisses vasculaires impliquant le facteur de transcription osseux Core Binding Factor 1 (Cbfa1) avec fabrication d'une matrice osseuse protéique, sont évoqués (Moe *et al.*, 2003)

### **(5) L'hyperhomocystéinémie**

L'hyperhomocystéinémie, qui est associée de manière indépendante à la maladie athéromateuse (Di Minno *et al.*, 2010) a pu être également associée, chez des sujets d'âge moyen, à une augmentation de la rigidité artérielle (Yasmin *et al.*, 2004), avec cependant des résultats contradictoires (de Bree *et al.*, 2006), notamment après ajustement aux autres facteurs de risque cardiovasculaires.

### **(6) L'inflammation**

L'existence d'un état inflammatoire chronique *a minima*, notamment évalué par la mesure de C-Reactive Protéin (CRP) ultra-sensible a également été retrouvée associé à l'augmentation de la rigidité artérielle (Kampus *et al.*, 2006; McEniery *et al.*, 2010), notamment chez les sujets hypertendus (Pietri *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2007). Par ailleurs, une augmentation de la VOP a pu être observée dans des états inflammatoires chroniques, comme dans la polyarthrite rhumatoïde (Mäki-Petäjä *et al.*, 2006). La prescription de traitements immunomodulateurs comme les anti-TNF $\alpha$  (Etanercept) a pu être associée à une diminution de la VOP dans ces pathologies inflammatoires chroniques (Galarraga *et al.*, 2009). Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont évoquées ; le stress mécanique induit par les ondes de pouls, conjointement à de possibles variants génétiques «*fragiles*» de l'élastine pourraient contribuer au développement de calcifications artérielles, d'autant plus

qu'il existe une inflammation locale et une insuffisance rénale chronique et ainsi, contribuer à l'augmentation de la rigidité artérielle (Cecelja *et al.*, 2010).

### **(7) Le syndrome d'apnée du sommeil**

Une association entre l'existence d'un syndrome d'apnée du sommeil et une augmentation de la rigidité artérielle a également été mise en évidence (Drager *et al.*, 2007).

### **(8) La répartition de la masse grasse**

La répartition de la masse grasse et de la masse maigre semble également influencer la rigidité artérielle. Une augmentation de la masse grasse tronculaire a pu être associée à une augmentation de la rigidité artérielle. A l'inverse, une augmentation à la fois de la masse maigre et de la masse grasse périphérique a été associée à une diminution de la rigidité artérielle, dans la population générale (Ferreira *et al.*, 2004). Un tel effet délétère de la masse grasse tronculaire sur la rigidité artérielle a pu être mis en évidence chez la personne âgée dans la « *HORN Study* » mais uniquement au niveau de la rigidité des artères périphériques alors que l'augmentation de la masse maigre est associée à une diminution de la rigidité des artères centrales (Snijder *et al.*, 2004).

Il semble que ce soit l'association d'une masse maigre importante et d'une faible masse grasse qui soit associée avec la rigidité artérielle la plus faible et la densité minérale osseuse la plus élevée (Benetos *et al.*, 2009).

## (9) La pratique d'activités physiques

Les relations entre la pratique d'AP et la rigidité artérielle sont complexes. D'un point de vue méthodologique, il existe une grande hétérogénéité, concernant les populations étudiées, (tout particulièrement chez les personnes âgées), les modalités de pratique d'AP (estimation par questionnaires, estimation des MET, programme de reconditionnement spécifique, études d'intervention, études d'observation), le type d'AP pratiquées (endurance vs résistance, loisir vs utilitaire ou professionnelle) et la durée de pratique des AP. L'ensemble de ces éléments rend l'interprétation des résultats des études prudente.

Tenant compte de toutes ces précautions, il apparaît que la pratique d'AP régulières en endurance est associée à une moindre augmentation avec l'âge de la rigidité artérielle (Vaitkevicius *et al.*, 1993).

La VOP aortique est plus faible chez les sujets d'âge moyen, les sujets âgés et les femmes post-ménopausées qui pratiquent régulièrement une AP en endurance, comparativement à ceux qui ne pratiquent pas de telles activités (Tanaka *et al.*, 1998).

Une diminution de la VOP après un programme de reconditionnement a pu être observée spécifiquement chez les personnes âgées, présentant des comorbidités (diabète, hypertension, dyslipémie) (Madden *et al.*, 2009). De tels bénéfices de l'exercice physique sur la rigidité artérielle de sujets diabétiques ont également été observés en présence d'une maladie athéromateuse (coronarienne) (Mourot *et al.*, 2009).

Une amélioration de la rigidité artérielle après une AP en endurance a pu être mise en évidence chez des sujets non spécifiquement gériatriques présentant une bronchopneumopathie obstructive (Vivodtzev *et al.*, 2010).

Certaines études n'ont toutefois pas observé de bénéfices de l'AP sur la rigidité artérielle chez les sujets hypertendus (Seals *et al.*, 2001; Kraft *et al.*, 2007).

Le bénéfice des AP en résistance sur la rigidité artérielle apparaît plus controversé (Miyachi *et al.*, 2004). Certaines études comparant des exercices en résistance avec des exercices en endurance, observent une diminution de la VOP après des exercices en endurance et une augmentation de la VOP après des exercices en résistance (Collier *et al.*, 2008). Un tel effet délétère des exercices en résistance sur la VOP a été observé chez des femmes jeunes (Cortez-Cooper *et al.*, 2005), et chez des hommes d'âge moyen (Kawano *et al.*, 2008).

L'intensité des exercices en résistance semble influencer la rigidité artérielle. Il a été observé, lorsque les exercices en résistance sont pratiqués progressivement et à une faible intensité, une absence d'effet délétère sur la rigidité artérielle chez des sujets jeunes (Casey *et al.*, 2007) et chez des femmes ménopausées (Casey *et al.*, 2007).

L'intensité, la durée et la fréquence optimales des exercices en endurance à pratiquer pour diminuer la VOP restent mal définies.

De même, l'effet sur la rigidité artérielle des programmes d'exercice en endurance continus comparativement aux programmes d'entraînement intermittents demeure mal évalué. Il a été observé récemment chez des sujets hypertendus, que contrairement aux exercices à charge constante, seul un programme à charge variable entraînait une diminution de la VOP (Guimarães *et al.*, 2010).

Il a été également montré que la VOP mesurée 30 min après la pratique d'une séance de 30 min d'exercice à charge variable était significativement diminuée par rapport à la même mesure après un exercice à charge constante (Tordi *et al.*, 2010).

L'évaluation du bénéfice d'un programme court de réentraînement à charge variable sur la VOP carotido-radiale et carotido-fémorale correspondant à mon travail de recherche et sera développée dans le prochain chapitre.

Les mécanismes physiopathologiques expliquant la diminution de la rigidité artérielle observée après la pratique d'exercices en endurance demeurent mal documentés (Seals *et al.*, 2009). Il a pu être observé, dans des modèles animaux, une diminution du contenu de la paroi artérielle en calcium et une augmentation de la concentration d'élastine après la pratique d'exercice (Nosaka *et al.*, 2003).

Des améliorations de la VOP ont cependant pu être observées en l'absence de modification structurale de la paroi artérielle laissant supposer l'existence de modifications fonctionnelles induites par l'exercice physique. L'AP pourrait modifier l'expression de certains gènes contrôlant notamment le NO, les prostaglandines et le peptide natriurétique de type C (Maeda *et al.*, 2005).

L'exercice pourrait également avoir un effet antagoniste sur la dysfonction endothéliale observée au cours du vieillissement en augmentant la biodisponibilité du NO (Taddei *et al.*, 2000; Maeda *et al.*, 2004; Sugawara *et al.*, 2007; Otsuki *et al.*, 2007). Cette hypothèse physiopathologique ne semble pas pouvoir expliquer, à elle seule, les bénéfices observés de l'exercice sur la rigidité artérielle, dans la mesure où le blocage de la NOS par la perfusion de

NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) ne modifie pas la rigidité artérielle durant un exercice (Sharman *et al.*, 2008).

L'AP semble interférer également avec le stress oxydatif. Il a été montré que l'administration d'acide ascorbique à des femmes ménopausées améliore la rigidité artérielle, uniquement chez les femmes sédentaires et pas chez les femmes qui pratiquent de l'AP, laissant supposer que l'AP est associée à une diminution du stress oxydatif (Moreau *et al.*, 2005).

Le bénéfice de l'AP sur la rigidité artérielle pourrait également, en partie, être en rapport avec un effet sur certains paramètres métaboliques, comme le LDL-cholestérol, l'insuline et l'adiponectine (Kasayama *et al.*, 2005).

#### **(10) La restriction sodée**

Il a été observé que la VOP aortique est plus basse dans des populations rurales chinoises à faible consommation de sel, comparativement à des populations chinoises vivant en région urbaine à plus forte consommation de sel (Avolio *et al.*, 1985). Des études d'intervention de restriction sodée ont été associées à une diminution de la VOP chez des femmes ménopausées, comme dans l'étude de Seals *et al.*, où une baisse à la fois de la PA sur 24 heures et de la VOP aortique est observée après trois mois de restriction sodée modérée (Seals *et al.*, 2001). Élément important, dans cette étude, la restriction sodée n'a pas été associée à une baisse du poids, de la PAM, du volume plasmatique et de la FC laissant suggérer un effet direct de la restriction sodée sur la rigidité artérielle. Une amélioration de

la compliance des grosses artères élastiques a également pu être observée après restriction sodée chez des sujets âgés hypertendus (Gates *et al.*, 2004).

### **(11) Les facteurs génétiques**

De nombreux gènes candidats ont été identifiés comme pouvant être associés à une augmentation de la rigidité artérielle. Ainsi le polymorphisme des gènes de l'enzyme de conversion, du récepteur de type 1 de l'angiotensine, du récepteur A et B de l'endothéline, du collagène  $\alpha$ -1, de la fibrilline-1 et de l'IGF-1 a pu être associé à une variation de la rigidité artérielle (Zieman *et al.*, 2005, Lacolley *et al.*, 2009). La longueur des télomères semble également être un « *marqueur* » du vieillissement artériel. Il apparaît que pour un âge donné, la présence de télomères courts semble être associée à une rigidité artérielle accrue et à un risque cardio-vasculaire augmenté (Benetos *et al.*, 2001).

#### **h) Signification pronostique de l'augmentation de la rigidité artérielle**

L'augmentation de la rigidité artérielle est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire.

D'un point de vue physiopathologique, l'augmentation de la rigidité des grosses artères élastiques entraîne un retentissement au niveau cardiaque et vasculaire.

Au niveau cardiaque, on observe une augmentation de la post-charge pouvant favoriser la survenue d'une hypertrophie ventriculaire gauche, entraîner une augmentation de la consommation en O<sub>2</sub> du myocarde et des troubles de la fonction diastolique.

Des anomalies asymptomatiques de la fonction diastolique mais aussi systolique cardiaque ont été retrouvées, précocement associées à l'augmentation de la rigidité artérielle dans la « *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* » (Fernandes *et al.*, 2008). Par ailleurs les artères coronaires étant perfusées en diastole, la diminution de la PA diastolique qui accompagne l'augmentation de la rigidité artérielle peut compromettre la perfusion des artères coronaires.

Au niveau vasculaire, il semble que l'augmentation de la rigidité artérielle fasse « *le lit* » de l'athéromatose. Ainsi, il a pu être observé, chez le singe, que l'administration d'un régime favorisant le développement de l'athérome entraîne davantage de plaques d'athérome au niveau artériel chez un animal âgé que chez un animal jeune (Clarkson, 1998). Par ailleurs, l'augmentation de la PA systolique qui est associée à l'augmentation de la rigidité artérielle, va entraîner des « *fractures de fatigues des fibres élastiques* » au niveau de la paroi artérielle qui vont être à l'origine d'un cercle vicieux aggravant encore davantage la rigidité artérielle laquelle va, en retour, majorer les valeurs de la PA systolique.

L'augmentation de la VOP est un facteur de risque prédictif indépendant de la maladie coronarienne et de la pathologie cérébro-vasculaire chez les sujets en bonne santé (Mattace-Raso *et al.*, 2006) et hypertendus (Boutouyrie *et al.*, 2002; Laurent *et al.*, 2003).

La VOP est associée à une augmentation de la mortalité totale dans la population générale (Willum-Hansen *et al.*, 2006), chez les sujets hypertendus (Laurent *et al.*, 2001), chez les personnes âgées non institutionnalisées (Sutton-Tyrrell *et al.*, 2005), chez les personnes âgées hospitalisées (Meaume *et al.*, 2001) et chez les insuffisants rénaux (Blacher *et al.*, 1999).

Dans la population de la « *Copenhagen County* », Sehestedt *et al.* ont montré qu'une VOP supérieure à  $12 \text{ ms}^{-1}$  est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire de 50% (Sehestedt *et al.*, 2009).

Une méta-analyse récente incluant 15877 sujets suivis en moyenne 7,7 ans, montre qu'une augmentation de la VOP aortique de  $1 \text{ ms}^{-1}$  est associée à une augmentation des évènements cardio-vasculaires, de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale, respectivement de 14%, 15% et 15 % (Vlachopoulos *et al.*, 2010).

Contrairement à la VOP carotido-fémorale, la VOP carotido-radiale ne semble pas avoir la même valeur pronostique (Mitchell *et al.*, 2010).

Une augmentation de la VOP a également pu être associée à un risque de dégradation ultérieure des fonctions cognitives, ceci de façon indépendante aux facteurs de risque cardio-vasculaire habituels (Scuteri *et al.*, 2007).

Dans sa remise à jour en 2009 des recommandations européennes de prise en charge de l'hypertension artérielle de 2007, l'« *European Society of Hypertension* » (ESH) insiste à nouveau sur l'importance de la rigidité artérielle dans la stratification du risque cardio-vasculaire et l'appréciation de l'atteinte infra-clinique des organes cibles (Mancia *et al.* 2009).

## **B. Effet du PEP'C sur la vitesse de l'onde de pouls mesurée par tonométrie d'aplanation**

### **1. Objectif**

La pratique d'AP en endurance a pu être associée à une diminution de la rigidité artérielle, notamment chez les personnes âgées (Madden *et al.*, 2009). Peu d'études se sont intéressées à l'effet à long terme d'exercices en endurance, tout particulièrement pour les AP à charge variable. Il a pu être montré une diminution de la VOP immédiatement après la pratique d'AP intermittents chez des sujets jeunes (Tordi *et al.*, 2010). L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet du PEP'C sur i) la VOP carotido-radiale et la VOP carotido-fémorale mesurée par tonométrie d'aplanation et ii) sur la PA systolique, la PA diastolique, la PA pulsée et la PAM.

### **2. Matériel et méthode**

#### **a) Population d'étude**

Les sujets éligibles sont les seniors volontaires qui ont participé aux 18 séances du PEP'C à la CAPS. Ils ont tous été vus en consultation et bénéficié d'un examen clinique, d'un électrocardiogramme et d'explications concernant le PEP'C, l'épreuve cardiorespiratoire maximale et la méthodologie de mesure non invasive de la VOP par tonométrie. Les sujets présentant des contre-indications médicales à la réalisation d'exercices physiques intenses et / ou une fibrillation auriculaire ont été exclus.

Un total de 123 seniors volontaires indemnes de pathologies cardio-respiratoires symptomatiques a accepté de participer initialement à cette étude, après avoir donné leur consentement écrit. Seuls 71 sujets ont réalisé les 18 séances PEP'C et ont pu bénéficier immédiatement avant et après le PEP'C d'une mesure de la VOP par tonométrie. Il s'agit de notre population d'étude. Les caractéristiques de cette population d'étude sont résumées dans le tableau 13.

**Tableau 13: Caractéristiques à l'inclusion, avant entraînement, des sujets (n=71).**

<b>Age (ans ± DS)</b>	64,6 ± 5,9
<b>Poids (kg ± DS)</b>	77,4 ± 14,3
<b>IMC (kg m<sup>-2</sup> ± DS)</b>	27,3 ± 3,4
<b>Paramètres spirométriques à l'inclusion (%)</b>	
- CV <sub>mesurée</sub> / CV <sub>théorique</sub>	108,6
- VEMS <sub>mesuré</sub> / VEMS <sub>théorique</sub>	108,1
<b>Epreuve cardio respiratoire maximale initiale (%)</b>	
- $\dot{V}O_{2pic}$ mesurée / $\dot{V}O_{2pic}$ théorique	88,3
- FC <sub>max</sub> mesurée / FC <sub>max</sub> théorique	88,1
<b>Comorbidités significatives (%)</b>	
- Hypertension artérielle	54,9
- Diabète	8,5

CV : Capacité Vitale; DS : déviation standard ; FC<sub>max</sub> :Fréquence cardiaque maximale ; IMC= Indice de masse corporelle = Poids (kg)/ [taille (cm)]<sup>2</sup> ; PMT : Puissance maximale théorique ; VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde ; VO<sub>2pic</sub> : pic de consommation d'oxygène

## **b) Déroulement de l'étude**

Une mesure au repos de la VOP carotido-radiale et de la VOP carotido-fémorale ainsi que la mesure de la PA sont effectuées avant et après 18 séances de PEP'C en 9 semaines.

### **(1) Le PEP'C**

Les modalités du déroulement du PEP'C sont strictement identiques à celles détaillées dans la deuxième partie de la thèse.

### **(2) L'épreuve cardio-respiratoire maximale**

Une épreuve cardio-respiratoire maximale est réalisée systématiquement avant et après les 18 séances de PEP'C. Le déroulement de cette épreuve est strictement similaire aux modalités détaillées dans la deuxième partie de la thèse. Une échographie cardiaque transthoracique ainsi que des mesures spirométriques sont également réalisées au cours de l'épreuve cardio-respiratoire maximale.

### **(3) La mesure non invasive de la vitesse de l'onde de pouls**

La mesure de la VOP est effectuée par tonométrie d'aplanation, à l'aide d'un tonomètre : le PulsePen® (DiaTecne srl, Milan, Italie). Le PulsePen® est un petit appareil portatif, facile à transporter, offrant une mesure reproductible et validée de la VOP et des pressions centrales (Salvi *et al.*, 2004). Deux types de VOP sont mesurées: la VOP carotido-radiale reflétant la rigidité artérielle des artères musculaires des membres supérieurs et la VOP carotido-fémorale reflétant la rigidité aortique centrale (Laurent *et al.*, 2006).

Le PulsePen® est constitué d'un tonomètre et d'une unité d'ECG. Pour déterminer les VOP carotido-radiale et carotido-fémorale, l'opérateur doit effectuer successivement deux mesures très rapprochées.

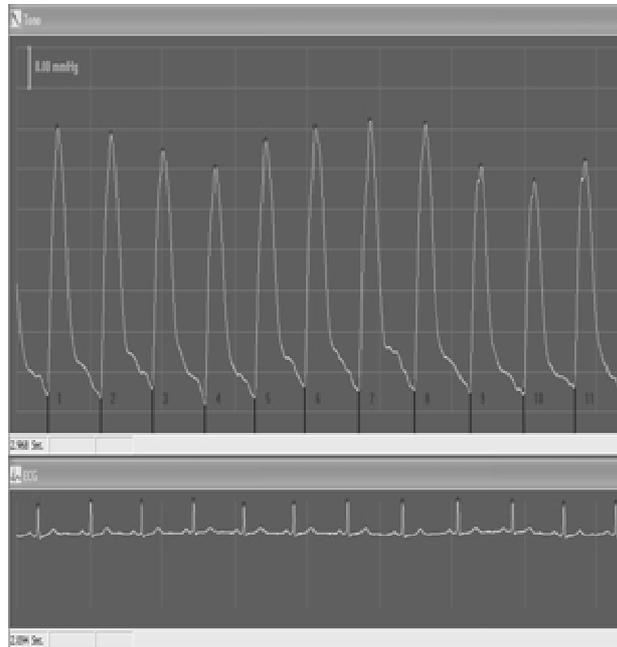
Avant de démarrer les mesures, le sujet est allongé au moins 15 min dans une salle à une température constante de 21°C. L'opérateur débute la mesure de la courbe de PA au niveau l'artère carotide commune droite en positionnant le capteur du PulsePen® en regard de cette artère perpendiculairement à la peau. Il s'agit du site proximal de mesure. De manière simultanée à la mesure de la courbe de pression, un tracé ECG est effectué.

Dans un deuxième temps très rapproché, l'opérateur réalise une mesure de la courbe de PA au niveau du site distal de mesure: artère radiale droite au niveau du poignet pour la mesure de la VOP carotido-radiale et artère fémorale droite au niveau du pli inguinal pour la mesure de la VOP carotido-fémorale. A nouveau, de manière simultanée à la mesure de la courbe de pression un tracé ECG est réalisé (Photographie 3).

La VOP est calculée comme le rapport entre la distance entre les deux points de mesure et le temps de transit de l'onde de pouls (Figure 25).

La calcul de la distance est effectué à l'aide d'un mètre à ruban. Pour la VOP carotido-radiale, la distance retenue correspond à la distance entre les sites de mesures au niveau carotidien et radial minorée de la distance entre la carotide et la fourchette sternale. De manière similaire, pour la VOP carotido-fémorale il s'agit de la distance entre les sites de mesure carotidien et fémoral minorée de la distance entre la carotide et la fourchette sternale.

**Photographie 3: Enregistrement PulsePen® : onde de pouls (en haut), ECG (en bas)**

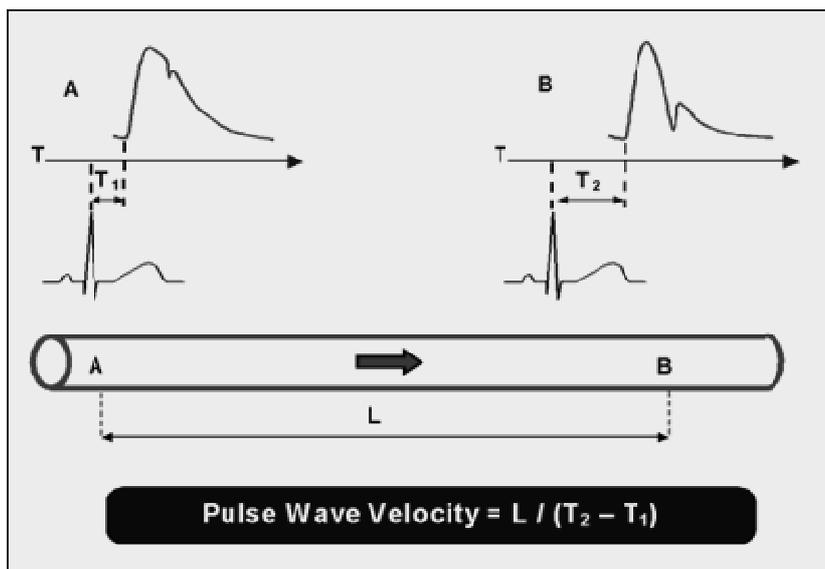


Le temps de transit de l'onde de pouls, correspond à la différence entre le temps écoulé entre l'onde R de l'ECG et le pied de l'onde de pouls mesuré au niveau carotidien et le temps écoulé entre l'onde R de l'ECG et le pied de l'onde de pouls mesuré au niveau radial (VOP carotido-radiale) ou fémoral (VOP carotido-fémorale).

La sonde du tonomètre est reliée par une fibre optique à un ordinateur portable via un port USB, ne générant ainsi aucun champ électromagnétique (Photographies 4 et 5). Les PA systolique et diastolique sont mesurées chez un sujet allongé plus de 20 min, au niveau de l'artère brachiale droite maintenue à hauteur des cavités cardiaques, à l'aide d'un sphygmomanomètre. L'apparition des bruits de korotkoff (phase I) et leur disparition (phases V) au stéthoscope correspond respectivement à la PA systolique et à la PA

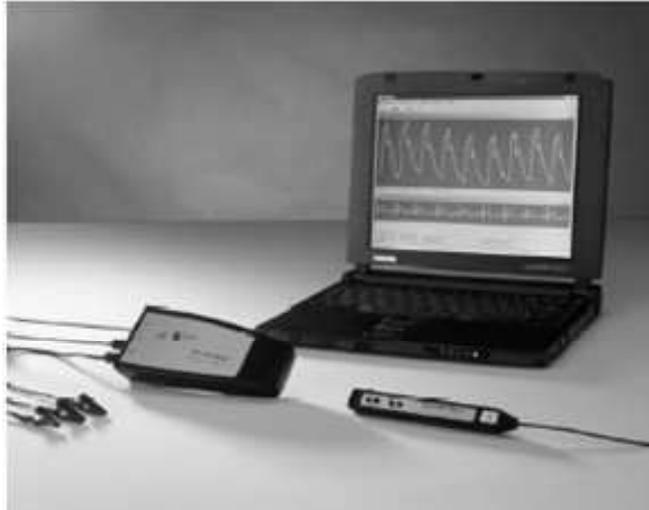
diastolique. Ces données de PA sont entrées dans l'ordinateur portable, permettant grâce à un logiciel spécifique, le calibrage de l'onde de PA.

**Figure 25: Principe du calcul de la vitesse de l'onde de pouls avec le PulsePen® (d'après PulsePen.com)**



A: site de mesure proximal de l'onde de pouls; B : site de mesure distal de l'onde de pouls (radial pour la VOP carotido-radiale, fémoral pour la VOP carotido-fémorale); L: distance entre le site de mesure proximal et le site de mesure distal minorée de la distance entre le site de mesure proximal et la fourchette sternale; T: temps; T<sub>1</sub>: temps écoulé entre l'onde R mesuré à l'ECG et le pied de l'onde de pouls mesuré au niveau proximal; T<sub>2</sub>: temps écoulé entre l'onde R mesuré à l'ECG et le pied de l'onde de pouls mesuré au niveau distal; Pulse Wave Velocity: vitesse de l'onde de pouls

**Photographie 4 : Le PulsePen® (d'après Salvi *et al.*, 2004)**



**Photographie 5: Capteur de pression du tonomètre**



La pression pulsée est définie comme la différence entre la PA systolique et la PA diastolique. Afin d'assurer la validité et la reproductibilité des mesures, toute variation de la FC de plus de 10% entre le site de mesure proximal et le site de mesure distal est signalé à

l'opérateur qui est tenu de recommencer la mesure. Les valeurs de VOP retenues correspondent à la moyenne de deux mesures successives de la VOP carotido-radiale et carotido-fémorale.

### **c) Critères d'analyse**

La première partie de l'analyse comporte l'effet du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux et les paramètres d'endurance mesurés lors de l'épreuve cardio-respiratoire maximale. Les données de l'épreuve cardio-respiratoire maximale réalisée après le PEP'C sont comparées aux données de l'épreuve cardio-respiratoire réalisée avant le PEP'C.

Les paramètres cardio-respiratoires maximaux comportent : la PMT, la  $\dot{V}O_{2pic}$ , la  $\dot{V}MM$  et la  $FC_{max}$ .

Les paramètres d'endurance sont :  $SV_1$ , la FC au  $SV_1$  pré-PEP'C et les lactates à la PMT pré-PEP'C.

La deuxième partie de l'analyse comporte l'évaluation de l'effet du PEP'C sur la VOP et la PA. Concernant la VOP, la distribution de la VOP carotido-radiale et carotido-fémorale sera évaluée en fonction de l'âge des 123 sujets qui ont tous bénéficié d'une mesure de la VOP avant le PEP'C.

L'effet des 18 séances de PEP'C sur la VOP sera ensuite évalué en comparant les VOP carotido-radiale et carotido-fémorale après le PEP'C vs les valeurs des mêmes paramètres avant le PEP'C. Cette analyse sera effectuée à l'état brut mais également après ajustement à la PAM.

Enfin, l'effet du PEP'C sur les valeurs de PA systolique, diastolique, pulsée et moyenne sera apprécié en comparant les valeurs de ces paramètres tensionnels après le PEP'C vs la valeur de ces mêmes paramètres avant le PEP'C.

#### **d) Analyse statistique**

L'analyse statistique est entièrement réalisée par un biostatisticien à l'aide du logiciel Sigma Stat for windows (ver.14.0 ; SPSS, Chicago, Etats Unis). Le niveau de significativité retenu est  $p < 0,05$ . La normalité de la distribution des variables est évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov et l'homogénéité de la variance par le test de Levene. Les effets du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux, sur les paramètres d'endurance, sur la VOP et sur la PA sont évalués par une analyse de la variance pour mesure répétée. Au besoin un test de Fisher est utilisé.

### **3. Résultats**

L'ensemble des participants a réalisé les 18 séances du PEP'C en neuf semaines, sans présenter aucune complication médicale ou traumatologique. Le taux d'adhésion au PEP'C est de 100%.

L'évaluation spirométrique initiale montre que la VEMS mesurée et la CV mesurée sont à plus de 108% des valeurs théoriques. De façon similaire, les valeurs de la PMT et de la  $\dot{V}O_{2pic}$  sont à plus de 88% des valeurs théoriques (Tableau 13).

#### a) Effet du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux

Les 18 séances de PEP'C entraînent une amélioration significative de la PMT, la  $\dot{V}O_{2pic}$  et de la  $\dot{V}MM$ , respectivement de 19,5% ( $p<0,05$ ), 31,8% ( $p<0,05$ ) et 16,6% ( $p<0,05$ ). La valeur de la  $FC_{max}$  n'est pas significativement différente après le PEP'C comparativement à sa valeur avant le PEP'C (Tableau 14).

#### b) Effet du PEP'C sur les paramètres d'endurance

$SV_1$  augmente après 18 séances de PEP'C de 21,4% ( $p<0,05$ ). La FC mesurée à  $SV_1$  obtenu lors de l'épreuve cardio-respiratoire initiale (avant le PEP'C) baisse après 18 séances de PEP'C (- 7 bat  $min^{-1}$ ) de manière significative ( $p<0,05$ ). Les lactates mesurés à la PMT obtenue avant le PEP'C, baissent significativement de -1,7  $mmol l^{-1}$  après 18 séances de PEP'C ( $p<0,05$ ) (Tableau 14).

#### c) Effet du PEP'C sur la vitesse de l'onde de pouls

Cent vingt trois sujets (âge moyen 66 ans ; extrême : 48-82 ans) ont bénéficié d'une mesure de la VOP carotido-radiale (Figure 26) et carotido-fémorale (Figure 27). La relation entre la VOP et l'âge apparaît plus marquée pour la VOP carotido-fémorale (coefficient de corrélation : 0,54) que pour la VOP carotido-radiale (coefficient de corrélation : 0,27).

La comparaison des VOP après vs avant le PEP'C montre une tendance à la diminution de la VOP carotido-radiale de  $8,5 \pm 1,2 m.s^{-1}$  à  $8,4 \pm 1,3 m.s^{-1}$  ( $p=0,6$ ) et une diminution significative de la VOP carotido-fémorale de  $10,2 \pm 2,8 m.s^{-1}$  à  $9,6 \pm 2,5 m.s^{-1}$  ( $p<0.001$ ) (Figure 28).

La diminution de la VOP carotido-fémorale perd sa significativité après ajustement à la PAM, que ce soit la PAM mesurée avant le PEP'C ( $p=0,24$ ) ou la PAM mesurée après le PEP'C ( $p=0,15$ ).

**Tableau 14 : Effet du PEP'C sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux et sur les paramètres d'endurance (n=71)**

Variables	Pré-PEP'C	Post-PEP'C	p
<b>Paramètres cardio-respiratoires maximaux</b>			
- PMT (watts, $\pm$ DS)	108,3 $\pm$ 52,7	129,4 $\pm$ 55,4	<0,001
- $\dot{V}O_{2pic}$ (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> , $\pm$ DS)	18,9 $\pm$ 5,9	22,6 $\pm$ 6,3	<0,001
- $\dot{V}MM$ (l min <sup>-1</sup> , $\pm$ DS)	55,8 $\pm$ 22,7	73,5 $\pm$ 25,0	<0,001
- FC <sub>max</sub> (bat min <sup>-1</sup> , $\pm$ DS)	136 $\pm$ 24	141 $\pm$ 25	0,39
- Lactates à la PMT (mmol 100ml <sup>-1</sup> , $\pm$ DS)	5,5 $\pm$ 2,2	6,4 $\pm$ 2,2	0,01
<b>Paramètres d'endurance</b>			
- SV <sub>1</sub> (watts, $\pm$ DS)	66,2 $\pm$ 29,8	80,4 $\pm$ 35,2	<0,001
- FC au SV <sub>1</sub> pré-PEP'C (bat min <sup>-1</sup> $\pm$ DS)	113 $\pm$ 18	108 $\pm$ 17	0,03
- Lactates au PMT pré-PEP'C (mmol 100ml <sup>-1</sup> , $\pm$ DS)	5,5 $\pm$ 2,3	3,8 $\pm$ 1,8	<0,001

DS : déviation standard ; FC<sub>max</sub> : fréquence cardiaque maximale ; p : comparaison Post-PEP'C vs Pré-PEP'C ; Pré-PEP'C : valeurs obtenues avant les 18 séances de PEP'C ; Post-PEP'C : valeurs obtenues après les 18 séances de PEP'C ; PMT : puissance maximale théorique ;  $\dot{V}MM$  : Ventilation maximale minute ;  $\dot{V}O_{2pic}$  : consommation d'O<sub>2</sub> au pic ; SV : 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire

Figure 26: VOP carotido-radiale en fonction de l'âge

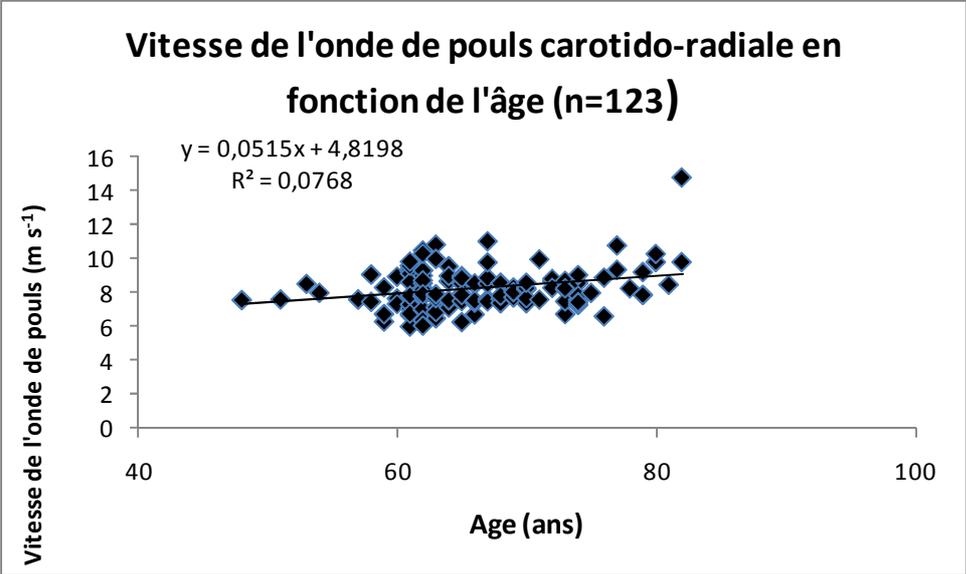
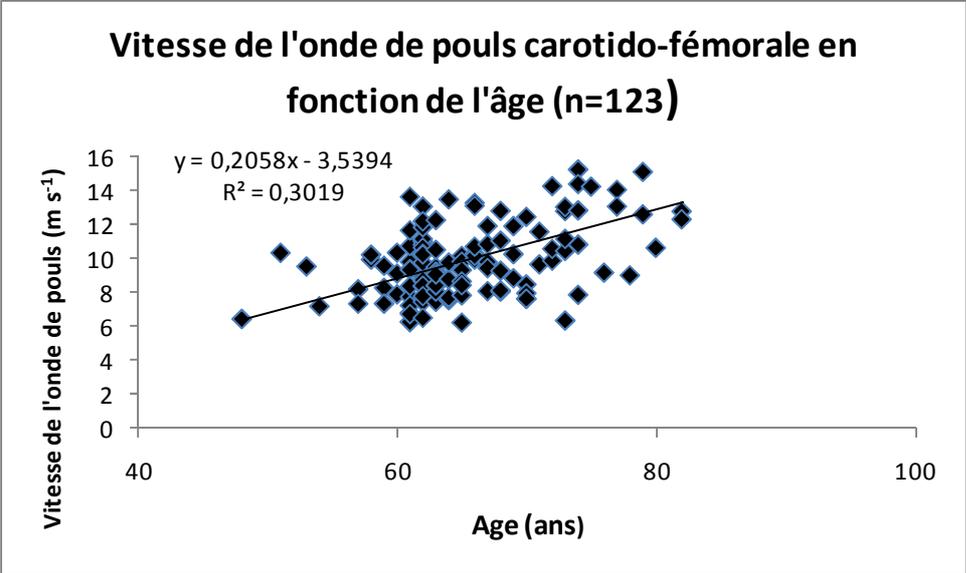
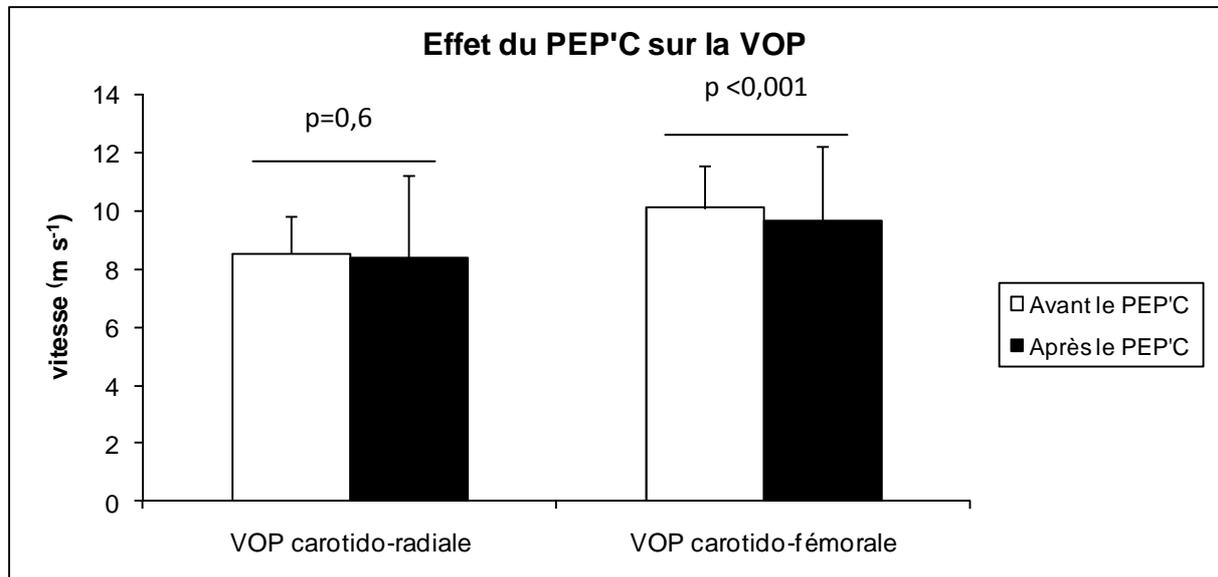


Figure 27: VOP carotido-fémorale en fonction de l'âge



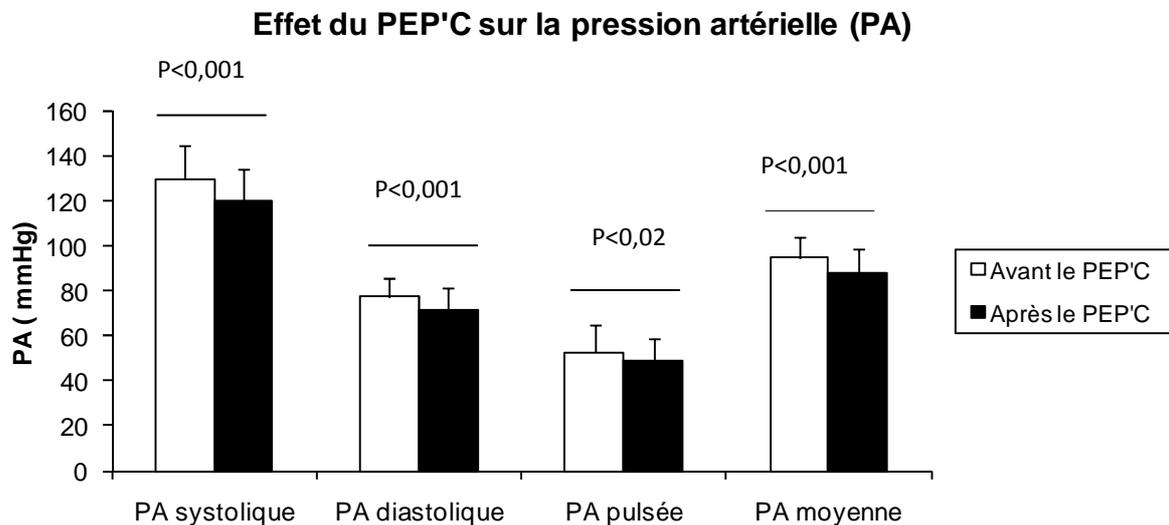
**Figure 28: Effet du PEP'C sur la VOP**



**d) Effet du PEP'C sur la pression artérielle**

Les PA mesurées après les 18 séances de PEP'C sont significativement plus basses que les PA mesurées avant le PEP'C. La PA systolique baisse de  $129,6 \pm 14,9$  mmHg à  $120,1 \pm 14,1$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PA diastolique baisse de  $77,2 \pm 8,8$  mmHg à  $71,4 \pm 10,1$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PA pulsée baisse de  $52,4 \pm 12,6$  mmHg à  $48,6 \pm 9,8$  mmHg ( $p = 0,02$ ) et la PA moyenne baisse de  $94,6 \pm 9,5$  mmHg à  $87,6 \pm 10,6$  mmHg ( $p < 0,001$ ) (Figure 29).

**Figure 29: Effet du PEP'C sur la pression artérielle (PA)**



#### **4. Discussion**

##### **a) Résultats principaux**

A notre connaissance, ce travail est la première étude qui évalue l'effet sur la VOP d'un programme de reconditionnement physique en endurance à charge variable chez le senior.

Les résultats essentiels de cette étude sont doubles : i) le PEP'C diminue la PA de manière significative et ii) le PEP'C semble avoir un effet prédominant sur la VOP centrale estimée par la VOP carotido-fémorale, comparativement à la VOP périphérique (VOP carotido-radiale).

##### **b) Analyse des résultats et données de la littérature**

Le PEP'C est associé à une diminution significative des valeurs de PA systolique, diastolique, pulsée et moyenne. Le bénéfice des AP en endurance sur la PA sont bien documentés dans la

population générale avec des données moins consistantes chez les sujets âgés (notions qui sont détaillées dans la première partie de la thèse et résumées dans le tableau 5). Très peu d'études d'intervention incluant des seniors ont évalué le bénéfice de protocoles courts de reconditionnement sur la PA. Dans la petite série de Jessup *et al.*, un bénéfice de l'AP sur la PA est observé après 16 semaines (Jessup *et al.*, 1998).

La distribution de la VOP en fonction de l'âge n'apparaît pas similaire entre la VOP carotido-radiale et la VOP carotido-fémorale. La corrélation apparaît plus forte pour la VOP carotido-fémorale comparativement à la VOP carotido-radiale. Cette différence est à mettre en rapport avec le vieillissement différentiel des artères, qui concerne prioritairement les grosses artères élastiques centrales et épargnent, relativement, les artères musculaires périphériques (Zieman *et al.*, 2005).

Concernant la VOP, nous avons observé une diminution significative de la VOP uniquement au niveau carotido-fémoral et non au niveau carotido-radial. Hayashi *et al.* rapportent des résultats similaires dans une petite étude incluant 17 hommes d'âge moyen après une période d'entraînement à une intensité modérée de 16 semaines (Hayashi *et al.*, 2005). Le vieillissement différentiel entre les artères musculaires et élastiques pourrait expliquer de tels résultats.

Certains auteurs n'ont pas observé de bénéfice de l'AP sur la VOP chez les sujets présentant une hypertension artérielle (Ferrier *et al.*, 2001). Dans notre étude, une analyse *post hoc* évaluant le bénéfice du PEP'C sur la VOP des sujets hypertendus (n=26) n'objective pas de différences significatives comparativement aux sujets normotendus.

La perte de la significativité statistique de la diminution de la VOP carotido-fémorale après le PEP'C, après ajustement avec la PAM, laisse suggérer que l'effet du PEP'C sur la VOP est médié, au moins en partie, par un effet sur la PAM. Une association inverse entre la VOP et la PAM, à savoir que la baisse de la VOP induit la baisse de la PAM, apparaît très peu probable mais ne peut être éliminé formellement. L'ajustement de la VOP a été effectué avec la PAM, plutôt qu'avec la PA systolique, la PA diastolique ou la PA pulsée car les valeurs de la PAM, contrairement aux autres mesures de PA, ne sont pas (peu) modifiées avec l'avancée en âge.

### **c) Points faibles, points forts de l'étude**

Ce travail comporte plusieurs points forts. Le PEP'C, nous l'avons déjà souligné dans la deuxième partie de cette thèse, est un protocole de reconditionnement standardisé, personnalisé, supervisé, offrant une observance idéale permettant d'optimiser au maximum les bénéfices de l'activité physique.

La mesure de la VOP est également standardisée. Il s'agit toujours du même opérateur formé à l'utilisation du PulsePen®, dans la même pièce, après un repos de plus de 15 min et dans le silence, en respectant la même procédure de mesure, avant et après, les 18 séances de PEP'C. Tout particulièrement, les sites de mesure au niveau radial et au niveau fémoral sont situés à une distance du site de mesure carotidien qui est similaire avant et après le PEP'C.

D'autres part, les valeurs de VOP chez chaque patient sont la moyenne de deux mesures réalisées systématiquement chez tous les sujets.

Cette étude comporte certains points faibles ou limites. Pour des raisons organisationnelles, il nous a été impossible de contrôler de manière stricte les comportements alimentaires, la consommation d'alcool, la consommation de café et le tabagisme durant les heures qui précédaient la mesure de la VOP, comme cela est habituellement recommandé (Van Bortel *et al.*, 2002). Ces facteurs peuvent en effet modifier la VOP. Il apparaît cependant improbable que tels facteurs expliquent à eux seuls ; les effets observés du PEP'C sur la VOP.

Une question qui demeure toujours débattue est celle de la technique d'acquisition de la VOP par deux mesures successives rapprochées à l'aide d'une sonde de mesure comparativement à la mesure simultanée sur deux sites à l'aide de deux sondes de mesures. Il semble maintenant acquis que la mesure successive de la VOP sur deux sites avec un intervalle de temps très court effectuée avec le PulsePen® donne des résultats similaires par rapport aux techniques réalisant la mesure simultanément sur deux sites (Salvi *et al.*, 2004). Par ailleurs, avec le PulsePen® l'opérateur est systématiquement averti en cas de variation de la FC de plus de 10% entre les deux sites de mesures . Dans ce cas, une nouvelle mesure de la VOP est alors effectuée.

Une autre question est celle de la population d'étude, relativement sélectionnée, par certains aspects. Il s'agit d'une population volontaire, intéressée par l'activité physique, compliant, ne présentant pas de dépendance pour les ADL, indemnes de pathologies cardio-respiratoires symptomatiques et bien suivie sur le plan médical. Les effets du PEP'C sur la VOP dans notre population sont difficilement généralisable à l'ensemble de la population âgée, tout particulièrement aux sujets très âgés, fragiles, polypathologiques ou institutionnalisés. Ainsi Benetos *et al.*, rapportent dans les données à l'inclusion de l'étude européenne PARTAGE (étude prospective évaluant notamment la valeur pronostique de la

VOP, réalisée chez 1160 sujets institutionnalisés [âge moyen 88 ans] ayant un score d'ADL de 5 sur 6 et un index de Charlson à 6) des VOP mesurées plus élevées que celles collectées dans notre étude : la VOP carotido-radiale est de  $8,0 \pm 1,7 \text{ m.s}^{-1}$  et la VOP carotido-fémorale est de  $14,3 \pm 5,1 \text{ m.s}^{-1}$ , soit respectivement  $0,5 \text{ m.s}^{-1}$  et  $4,1 \text{ m.s}^{-1}$  supérieures à nos résultats (Benetos *et al.*, 2010).

#### d) Perspectives

Dans un premier temps, nous souhaitons confirmer les effets du PEP'C sur la VOP obtenus lors de cette étude pilote par une étude de grande envergure randomisée comprenant un groupe contrôle.

Compte tenu de l'hétérogénéité des sujets âgés et après avoir montré les bénéfices du PEP'C chez les seniors volontaires « *tout venant* », nous souhaitons évaluer le bénéfice du PEP'C sur la VOP chez des sujets plus âgés et chez des sujets âgés prenant des bêtabloquants et tout particulièrement du nébivolol qui a une action spécifique sur la libération du NO au niveau de la paroi artérielle.

L'effet immédiat de l'exercice sur la VOP demeure mal connu. Grâce à l'utilisation d'un ergocycle à pédalage horizontal (photographie 6), nous avons mis au point un protocole de mesure de la VOP carotido-radiale et de la VOP carotido-fémorale immédiatement à la fin d'un exercice de pédalage à charge constante correspondant à SV1 (Photographie 6). L'objectif de ce travail est d'évaluer les modifications de la VOP au cours de l'exercice, mais également d'apprécier l'effet de l'entraînement (18 séances de PEP'C) sur les modifications

de la VOP au cours d'un exercice à charge constante (Photographie 7). Trente quatre seniors volontaires sont actuellement inclus dans ce protocole.

Nous avons également mesuré au cours des séances du PEP'C le débit cardiaque et ses principaux déterminants. Ces mesures ont été réalisées de manière non-invasive par impédancemétrie (Physioflow®). Il est ainsi possible, grâce à l'équation de Fick, d'évaluer la différence artério-veineuse et d'apprécier l'effet du PEP'C au niveau central (modification du volume d'éjection systolique) et périphérique. Les données de soixante seniors sont en cours d'analyse.

### **Photographie 6: Ergocycle à pédalage horizontal**



**Photographie 7: Enregistrement de l'onde de pouls (en haut) et de l'ECG (en bas), au repos (à droite) et à l'effort correspondant à l'intensité du premier seuil ventilatoire (à gauche) chez un même sujet**

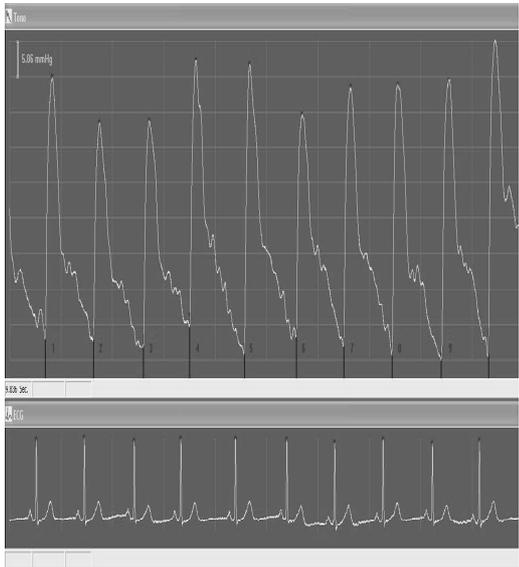
Sujet a

**REPOS**

<b>HR</b>	63	<i>be/min</i>	Fréquence Cardiaque
<b>SBP</b>	110	<i>mmHg</i>	Pression Artérielle Systolique
<b>DBP</b>	73	<i>mmHg</i>	Pression Artérielle Diastolique
<b>MAP</b>	87	<i>mmHg</i>	Pression Artérielle Moyenne
<b>PP</b>	37	<i>mmHg</i>	Pression Pulsée
<b>P.P.I.</b>	0,42		Index de Pression Pulsée
<b>HP</b>	958	<i>msec</i>	Période Cardiaque

**EFFORT**

<b>HR</b>	82	<i>be/min</i>	Fréquence Cardiaque
<b>SBP</b>	107	<i>mmHg</i>	Pression Artérielle Systolique
<b>DBP</b>	73	<i>mmHg</i>	Pression Artérielle Diastolique
<b>MAP</b>	89	<i>mmHg</i>	Pression Artérielle Moyenne
<b>PP</b>	34	<i>mmHg</i>	Pression Pulsée
<b>P.P.I.</b>	0,38		Index de Pression Pulsée
<b>HP</b>	729	<i>msec</i>	Période Cardiaque



## **C. Conclusion de la troisième partie**

Ce travail suggère que le PEP'C pourrait moduler favorablement l'augmentation physiologique de la rigidité artérielle observée au cours du vieillissement au niveau des grosses artères élastiques centrales. L'originalité de ce travail est d'obtenir un tel résultat en un temps aussi réduit, neuf semaines et seulement 18 séances de réentraînement. La perte de la significativité statistique de la diminution de la VOP après ajustement à la PAM laisse suggérer que la baisse de la VOP observée après un cycle de PEP'C est en partie au moins médiée par un effet de l'entraînement sur la PA. En effet, le PEP'C entraîne une diminution significative de la PA systolique, diastolique, pulsée et de la PAM, ce qui a pu être ailleurs associée à une diminution de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

A l'inverse, la pertinence clinique de la diminution de la VOP carotido-fémorale associée à la pratique d'AP reste encore débattue en terme de gain sur la morbi-mortalité.

Dans tous les cas, après cette étude pilote, une étude randomisée de grande envergure comprenant un groupe contrôle, devra être effectuée.

## **D. Publications et communications en rapport avec la troisième partie**

### **1. Publications**

#### **a) Articles dans des revues internationales**

T Vogel, P-M Leprêtre, P-H Bréchat, E Lonsdorfer-Wolf, G Kaltenbach, J Lonsdorfer, A Benetos.

Effect of a short-term intermittent exercise-training program on the pulse wave velocity and arterial pressure: a prospective study among 71 healthy older subjects.

*Manuscrit en cours de relecture avant soumission*

## **2. Communications**

### **a) Présentations à des congrès internationaux**

#### Présentation affichée

T Vogel, P-M Leprêtre, P-H Bréchat, E Lonsdorfer, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer, A Benetos.

Effet d'un programme court d'entraînement physique à charge variable sur la rigidité artérielle : mesure de la vitesse de l'onde de pouls chez 71 seniors.

Accepté pour présentation affichée au 9<sup>ème</sup> Congrès International Francophone de Gériatrie et de Gériologie. Nice – Acropolis. Octobre 2010.

### **b) Présentations à des congrès nationaux**

#### Présentation affichée

T Vogel, P.H Bréchat, G Kaltenbach, M Berthel, J Lonsdorfer.

Effet d'un programme court de réconditionnement en aérobic sur la rigidité artérielle : évaluation de 18 seniors par tonométrie d'aplatissement.

29<sup>ème</sup> Journées de la Société Française de Gériatrie et Gériologie. Paris. Octobre 2008.

#### Présentation orale

T Vogel, G Kaltenbach, J Lonsdorfer.

Le concept de rigidité artérielle : essai d'évaluation clinique.

23<sup>ème</sup> Congrès de la Société Française de Médecine Physique et Réadaptation. Mulhouse.

Novembre 2008.

## V. Conclusion générale

Ce travail de thèse a comporté trois parties distinctes, qui se sont articulées de manière complémentaire et chronologique durant ces quatre années de doctorat.

La première partie comporte une revue de la littérature qui met en exergue les bénéfices multiples pour la santé de la pratique régulière des AP, même à une faible intensité.

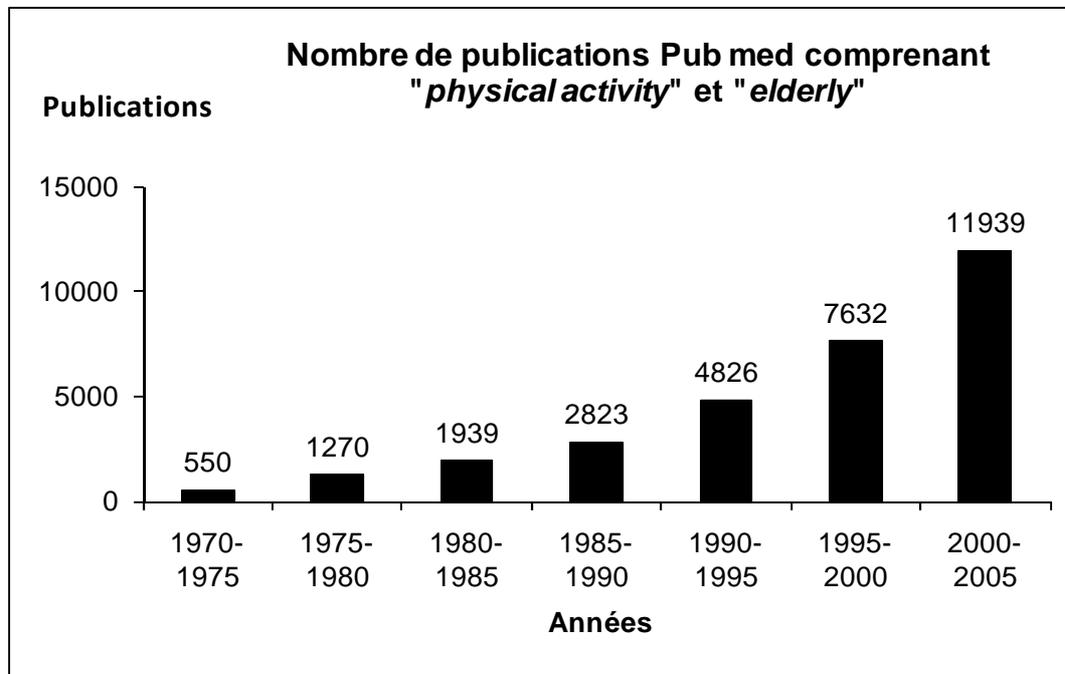
Dans la deuxième partie est détaillée la mise en place de la CAPS au pôle de gériatrie avec l'évaluation de son protocole original de reconditionnement physique, le PEP'C, qui permet, en seulement neuf semaines d'améliorer les paramètres cardio-respiratoires maximaux et les paramètres d'endurance.

La troisième partie aborde le vieillissement artériel comprenant un « *focus* » particulier sur la rigidité artérielle avec une évaluation de l'impact du PEP'C sur la rigidité artérielle *via* la mesure de la VOP avec l'obtention de résultats prometteurs au niveau de la VOP centrale aortique.

Ce travail de thèse amène plusieurs commentaires.

En premier lieu, l'intérêt croissant de la communauté médicale vis à vis de l'AP chez le senior, avec au cours des deux dernières décennies une augmentation considérable des publications scientifiques. A titre illustratif, la figure 30 représente l'évolution des publications consultables sur Pub Med à partir des deux mots clefs « *physical activity* » et « *elderly* ».

**Figure 30: Evolution des publications Pub Med comprenant « *physical activity* » et « *elderly* » au cours des trois dernières décennies**



Le nombre de publications scientifiques a surtout augmenté lors de la dernière décennie. Au delà des bénéfices classiques et bien connus de l'AP (PA, diabète, dyslipémie, prévention coronarienne), ces dernières années ont également vu la publication croissante de travaux évaluant l'effet de l'AP dans des domaines plus inhabituels, comme la cancérologie et les troubles cognitifs. Ces bénéfices « *nouveaux* » de l'AP donnent encore davantage de relief à l'importance de l'AP, tout particulièrement en ce qui concerne l'effet bénéfique potentiel de l'exercice sur les troubles cognitifs.

Le concept d'une prévention possible des syndromes démentiels par l'adoption ou la modification de certains comportements, comme la pratique d'AP, est en effet séduisant.

Il s'intègre dans une dimension plus générale de « *Life Engagement* » incluant également la stimulation intellectuelle et le développement d'un réseau social riche. L'ensemble de ces comportements serait associé, dans certaines études longitudinales observationnelles, à une diminution des démences incidentes.

De tels concepts représentent un immense espoir pour la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de la première cause de démence (une prévalence de plus de 850.000 cas et plus de 225.000 nouveaux cas par an en France) qui reste une maladie incurable et demeure un véritable défi de santé publique. Compte-tenu du vieillissement attendu de la population et de l'augmentation avec l'âge de la prévalence de la maladie d'Alzheimer (prévalence de plus de 46% chez les femmes de plus de 90 ans), la prévalence des démences va mécaniquement augmenter au cours des prochaines décennies donnant encore davantage d'intérêt à ces concepts d'approche préventive des syndromes démentiels.

Plus que jamais, la promotion et la pérennisation de la pratique d'AP apparaissent essentielles chez le senior. Lutter contre la sédentarité du senior, encourager, inciter, valoriser la pratique d'AP, de façon régulière chez le plus grand nombre, sans vouloir systématiquement atteindre le niveau des recommandations, pour ne pas définitivement « *décourager* » demeurent des objectifs de santé publique à atteindre.... Cette promotion à large échelle des AP dépasse le strict cadre médical et se doit d'intégrer les différents déterminants complexes et intriqués, tant sur le plan individuel, interpersonnel, politique et sociétal qui sous-tendent la pratique d'AP...

Au delà de ces déclarations de bonnes intentions, devant la prévalence élevée de la sédentarité chez les seniors, comment en pratique, inciter chaque senior, « à bouger » davantage ? Il n' y a pas de réponse uniciste « *clef en main* ».....

L'ordonnance médicale, devrait-elle désormais comporter « *30 minutes de marche par jour, cinq jours par semaine* »... ??

Au regard de cette littérature de plus en plus abondante étayant les bénéfices des AP chez le sujet âgé, l'absence de prescription de cet véritable adjuvant thérapeutique, pourrait être considérée comme une sorte de iatrogénie par « *under-use* »...

La CAPS est une réponse, à une échelle régionale, à cette nécessité de promouvoir l'AP chez le senior. Le PEP'C a montré son efficacité chez des seniors volontaires en bonne santé, déconditionnés, en permettant une amélioration significative des principaux paramètres cardio-respiratoires maximaux et d'endurance. Nous l'avons largement détaillé, ces résultats sont obtenus en seulement 9 semaines. Peut-on espérer une diffusion d'initiatives similaires à celle du CAMES sur le territoire national ? Un des obstacles potentiel de ce genre d'initiative demeure le coût et le financement de tels programmes de reconditionnement physique....

D'un point de vue médico-économique, le protocole de réentraînement du PEP'C tel que nous l'avons développé dans ce travail comprend : i) une consultation spécialisée initiale (25 Euros) ; ii) une échographie-doppler transthoracique (DZQM006: 95,66 Euros) ; iii) deux épreuves d'effort cardio-respiratoires maximales (EQRP002 : 94,06 Euros chacune soit 188,12 Euros) ; iv) 18 séances de réentraînement (EQRP001 : 28,8 Euros la séance soit 518,4 Euros), soit un coût total de 828,3 Euros par participant.

Ce coût peut être diminué à 734,2 Euros dans la mesure où la deuxième épreuve cardio-respiratoire maximale, indispensable dans notre travail pour évaluer le bénéfice du PEP'C, n'est pas nécessaire hors d'un protocole d'étude.

D'autre part, chez les seniors en bonne santé ne présentant pas de comorbidités significatives, il n'est pas indispensable que l'ensemble des 18 séances du PEP'C soient réalisées au CAMES, en présence d'un médecin. Les dernières séances notamment pourraient être effectuées en milieu associatif, sans présence médicale et à la charge du patient. Ces ajustements pourraient permettre de rendre le rapport « *coût / efficacité* » du PEP'C plus attractif, tout en conservant son efficacité et ainsi d'en faciliter sa diffusion.

La dernière réflexion concerne l'effet de l'AP sur le vieillissement d'un organe particulier, l'artère. Cette artériosclérose, dont l'une des conséquences essentielles est l'augmentation de la rigidité artérielle est fascinante pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, des techniques non invasives permettent dorénavant de mesurer avec justesse et reproductibilité la rigidité artérielle notamment par l'estimation de la VOP, surtout carotido-fémorale qui reflète la VOP centrale aortique.

Par ailleurs, l'augmentation de la rigidité artérielle observée au cours du vieillissement est un facteur de risque morbi-mortalité cardio-vasculaire indépendant, alors que le « *poids* » de certains autres facteurs de risque cardio-vasculaire (comme l'hypercholestérolémie) tend à s'émousser, disparaître voire à s'inverser avec l'avancée en âge. Certains parlent de « *Reverse Epidemiology* » (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2004).

De plus, on l'a vu, l'augmentation de la rigidité artérielle est étroitement associée à l'hypertension surtout systolique isolée, dans une relation très certainement bi-

directionnelle. L'hypertension artérielle reste toujours, au cours de l'avancée en âge, un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant (pour la PA systolique et la PA pulsée).

Par ailleurs, il est acquis seulement depuis 2008 (étude HYVET), que le traitement de l'hypertension artérielle du sujet très âgé (plus de 80 ans) est bénéfique en terme de morbi-mortalité, ce qui n'est pas le cas de la plupart des autres facteurs de risque cardio-vasculaire, dont le bénéfice de leur prise en charge demeure discuté dans cette tranche d'âge (Beckett *et al.*, 2008). La PA cible à atteindre chez les sujets âgés reste cependant discutée, les résultats de la toute récente étude randomisée VALISH, ne montrant pas de bénéfices d'une stratégie visant à obtenir une PA < 140 mmHg vs une stratégie ayant comme objectif une PA située entre 140 et 150 mmHg, chez des sujets âgés entre 70 et 84 ans (Ogihara *et al.*, 2010).

Enfin, l'artériosclérose « *physiologique* » semble faire le lit de l'athéromatose « *maladie* ».

Ainsi, toutes les mesures comportementales ou hygiéno-diététiques qui contribuent à diminuer la rigidité artérielle sont potentiellement séduisantes, même si la signification clinique (en terme de morbi-mortalité) d'une telle diminution de la rigidité artérielle demeure encore inconnue.

C'est dans ce contexte que l'AP en endurance apparaît fort prometteuse. Beaucoup d'inconnues demeurent cependant, concernant la nature, la fréquence, l'intensité de l'AP ayant l'impact favorable optimal sur la rigidité artérielle.

Plus que jamais, la recherche clinique de grande envergure est nécessaire pour essayer de répondre à toutes ces questions.

## VI. Références

- Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447-53.
- Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005;25:4217-21.
- AFSSAPS, 2005 : Prise en charge du patient dyslipémique. Accessible en août 2010 à l'adresse : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Prise-en-charge-du-patient-dyslipidemique-recommandations-de-bonne-pratiques/%28language%29/fre-FR>.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059-62.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83:356-62.
- Asmar R. Blood pressure. Regulation and epidemiology. Standard measures and values: *Néphrologie & Thérapeutique* 2007;3:163-84.
- Astrand I, Astrand PO, Christensen EH, Hedman R. Intermittent muscular work. *Acta Physiol Scand.* 1960;48:448-53.
- Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation.* 1985;71:202-10.
- Baksi AJ, Treibel TA, Davies JE, Hadjiloizou N, Foale RA, Parker KH, Francis DP, Mayet J, Hughes AD. A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. *Am Coll Cardiol.* 2009;54:2087-92.
- Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev.* 2009;89:481-534.
- Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, Baxter BT, Starcher BC, Vyavahare NR. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation.* 2004;110:3480-7.
- Baylin A, Hernandez-Diaz S, Siles X, Kabagambe EK, Campos H. Triggers of nonfatal myocardial infarction in Costa Rica: heavy physical exertion, sexual activity, and infection. *Ann Epidemiol.* 2007;17:112-8.

- Beaver WL, Wassermann K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60: 2020-27.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
- Beere PA, Russell SD, Morey MC, Kitzman DW, Higginbotham MB. Aerobic exercise training can reverse age-related peripheral circulatory changes in healthy older men. *Circulation* 1999; 100:1085-94.
- Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13:90-7.
- Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K, Aviv A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001; 37:381-5.
- Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002; 105:1202-7.
- Benetos A, Thomas F, Bean KE, Pannier B, Guize L. Role of modifiable risk factors in life expectancy in the elderly. *J Hypertens*. 2005;23:1803-8.
- Benetos A, Zervoudaki A, Kearney-Schwartz A, Perret-Guillaume C, Pascal-Vigneron V, Lacolley P, Labat C, Weryha G. Effects of lean and fat mass on bone mineral density and arterial stiffness in elderly men. *Osteoporos Int*. 2009; 20:1385-91.
- Benetos A, Buatois S, Salvi P, Marino F, Toulza O, Dubail D, Manckoundia P, Valbusa F, Rolland Y, Hanon O, Gautier S, Miljkovic D, Guillemin F, Zamboni M, Labat C, Perret-Guillaume C. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study. *J Hypertens*. 2010;28:41-50.
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90:40L-48L.
- Bergel DH. The dynamic elastic properties of the arterial wall. *J Physiol*. 1961;156:458-69.
- Bianchi G, Rossi V, Muscari A, Magalotti D, Zoli M; Pianoro Study Group. Physical activity is negatively associated with the metabolic syndrome in the elderly. *QJM*. 2008;101:713-21.

- Bijnen FC, Caspersen CJ, Feskens EJ, Saris WH, Mosterd WL, Kromhout D. Physical activity and 10-year mortality from cardiovascular diseases and all causes: The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med.* 1998;158:1499-505.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999; 99:2434-9.
- Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:1852-60.
- Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:5568-72.
- Blomstrand E, Perrett D, Parry-Billings M, Newsholme EA. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1989;136:473-81.
- Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med.* 1999 25;159:2349-56.
- Boddaert J, Tamim H, Verny M, Belmin J. Arterial stiffness is associated with orthostatic hypotension in elderly subjects with history of falls. *Am Geriatr Soc.* 2004;52:568-72.
- Booth SL, Sallis JF, Ritenbaugh C, Hill JO, Birch LL, Frank LD, Glanz K, Himmelgreen DA, Mudd M, Popkin BM, Rickard KA, St Jeor S, Hays NP. Environmental and societal factors affect food choice and physical activity: rationale, influences, and leverage points. *Nutr Rev.* 2001;59:S21-39.
- Borst SE, Vincent KR, Lowenthal DT, Braith RW. Effects of resistance training on insulin-like growth factor and its binding proteins in men and women aged 60 to 85. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:884-88.
- Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd XJ, Hoeks AP, Safar ME. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl.* 1992;10:S87-91.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39:10-5.
- Broe GA, Creasey H, Jorm AF, Bennett HP, Casey B, Waite LM, Grayson DA, Cullen J. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health.* 1998;22:621-3.

- Braith RW, Pollock ML, Lowenthal DT, Graves JE, Limacher MC. Moderate- and high-intensity exercise lowers blood pressure in normotensive subjects 60 to 79 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;73:1124-8.
- Bramwell, J.C, Hill, A. V. Velocity of transmission of the pulse wave. *Lanc Proc. R. Soc* 1922;93:298-306.
- Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Sundström J, Ahlbom A, Zethelius B, Berglund LG, Wolk A, Michaëlsson K. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. *BMJ.* 2009;338:b688.
- Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2003; 26:2133-8.
- Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, Kerse. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD005465.
- Campbell AJ, Robertson MC. Rethinking individual and community fall prevention strategies: a meta-regression comparing single and multifactorial interventions. *Age Ageing.* 2007;36:656-62.
- Capodaglio P, Capodaglio Edda M, Facioli M, Saibene F. Long-term strength training for community-dwelling people over 75: impact on muscle function, functional ability and life style. *Eur J Appl Physiol.* 2007;100:535-42.
- Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2009;205:472-6.
- Casey DP, Beck DT, Braith RW. Progressive resistance training without volume increases does not alter arterial stiffness and aortic wave reflection. *Exp Biol Med.* 2007;232:1228-35.
- Casey DP, Pierce GL, Howe KS, Mering MC, Braith RW. Effect of resistance training on arterial wave reflection and brachial artery reactivity in normotensive postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol.* 2007;100:403-8.
- Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:2335-41.
- Cecelja M, Chowienczyk P. Arterial stiffening: cause and prevention. *Hypertension.* 2010;56:29-30.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1468-74.

- Center for Disease control and Prevention. Accessible en août 2010 à l'adresse : <http://apps.nccd.cdc.gov/PASurveillance/DemoComparev.asp>.
- Chakravarty EF, Hubert HB, Lingala VB, Fries JF. Reduced disability and mortality among aging runners: a 21-year longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1638-46.
- Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttorp MJ, Roth EA, Shekelle PG. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2004; 328:680.
- Chen JS, Sambrook PN, Simpson JM, Cameron ID, Cumming RG, Seibel MJ, Lord SR, March LM. Risk factors for hip fracture among institutionalised older people. *Age Ageing*. 2009;38:429-34.
- Chen J, Goligorsky MS. Premature senescence of endothelial cells: Methusaleh's dilemma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1729-39.
- Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*. 2010;96:817-23.
- Clarkson TB. Nonhuman primate models of atherosclerosis. *Lab Anim Sci*. 1998;48:569-72.
- Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:176-180.
- Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3316-21.
- Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, Frechette V, Tobin MM, Hall AK, Luckenbaugh AN, Fernhall B. Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2008;22:678-86.
- Comité scientifique de Kino-Québec (CSKQ, 2004). Stratégies éprouvées et prometteuses pour promouvoir la pratique régulière d'activités physiques au Québec. Ministère des Affaires municipales, du Sport et du Loisir. Gouvernement du Québec. Accessible en août 2010 à l'adresse : <http://www.kino-quebec.qc.ca/publications/AvisStrategies.pdf>.
- Consensus d'experts de SFGG et de la SFC sur la prise en charge de la maladie coronaire chez le sujet âgé. Accessible en août 2010 à l'adresse : <http://www.sfc cardio.fr/recommandations/sfc/prise-en-charge-de-la-maladie-coronaire-chez-le-sujet-age/>.

- Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 1995;155:701-9.
- Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MM, Farrar RP, Beckwith KA, Todd JS, Tanaka H. Effects of high intensity resistance training on arterial stiffness and wave reflection in women. *Am J Hypertens.* 2005;18:930-4.
- Cox KL, Burke V, Beilin LJ, Grove JR, Blanksby BA, Puddey IB. Blood pressure rise with swimming versus walking in older women: the Sedentary Women Exercise Adherence Trial 2 (SWEAT 2). *J Hypertens.* 2006;24:307-14.
- Cress ME, Thomas DP, Johnson J, Kasch FW, Cassens RG, Smith EL, Agre JC. Effect of training on VO<sub>2</sub>max, thigh strength, and muscle morphology in septuagenarian women. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:752-8.
- Daniels R, van Rossum E, de Witte L, Kempen GI, van den Heuvel W. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:278.
- Daussin FN, Ponsot E, Dufour SP, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Geny B, Piquard F, Richard R. Improvement of VO<sub>2</sub>max by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training. *Eur J Appl Physiol.* 2007; 101:377-83.
- Davies JE, Baksi J, Francis DP, Hadjiloizou N, Whinnett ZI, Manisty CH, Aguado-Sierra J, Foale RA, Malik IS, Tyberg JV, Parker KH, Mayet J, Hughes AD. The arterial reservoir pressure increases with aging and is the major determinant of the aortic augmentation index. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 298:H580-6.
- de Bree A, Mennen LI, Zureik M, Ducros V, Guillard JC, Nicolas JP, Emery-Fillon N, Blacher J, Hercberg S, Galan P. Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *Int J Cardiol.* 2006;113:332-40.
- Dechamps A, Diolez P, Thiaudière E, Tulon A, Onifade C, Vuong T, Helmer C, Bourdel-Marchasson I. Effects of exercise programs to prevent decline in health-related quality of life in highly deconditioned institutionalized elderly persons: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:162-9.
- de la Torre JC. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2010;9:218-25.
- Deley G, Kervio G, Van Hoecke J, Verges B, Grassi B, Casillas JM. Effects of a one-year exercise training program in adults over 70 years old: a study with a control group. *Ageing Clin Exp Res.* 2007;19:310-5.
- Demark-Wahnefried W, Clipp EC, Morey MC, Pieper CF, Sloane R, Snyder DC, Cohen HJ. Lifestyle intervention development study to improve physical function in older adults with cancer: outcomes from Project LEAD. *J Clin Oncol.* 2006;24:3465-73.

- De NatWebb DR, Khunti K, Silverman R, Gray LJ, Srinivasan B, Lacy PS, Williams B, Davies MJ. Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity. *Diabetologia*. 2010; 53:1190-8.
- Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in non hypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45:426-31.
- DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000; 102:1351-7.
- de Vries OJ, Peeters GM, Elders PJ, Muller M, Knol DL, Danner SA, Bouter LM, Lips P. Multifactorial Intervention to Reduce Falls in Older People at High Risk of Recurrent Falls. *Arch Intern Med*. 2010;170:1110-17.
- Di Minno MN, Tremoli E, Coppola A, Lupoli R, Di Minno G. Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. *Thromb Haemost*. 2010;103:942-61.
- DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neufer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol*. 2006; 100:142-9.
- Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, Levy AS, Pierce GL, Gates PE, Seals DR. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB. *Circ Res*. 2007;100:1659-66.
- Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, McTiernan A, Rock CL, Thompson C, Gansler T, Andrews KS; 2006 Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee; American Cancer Society. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:323-53.
- Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007; 131:1379-86.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, Zimmet P. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1729-36.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J, Zimmet P. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:3-9.
- Erusalimsky JD, Skene C. Mechanisms of endothelial senescence. *Exp Physiol*. 2009;94:299-304.

- Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, Seals DR. Effect of acute and chronic ascorbic acid on flow-mediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. *J Physiol*. 2004;556:315-24.
- Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Förstl H, Bickel H. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med*. 2010;170:186-93.
- Evans EM, Racette SB, Peterson LR, Villareal DT, Greiwe JS, Holloszy JO. Aerobic power and insulin action improve in response to endurance exercise training in healthy 77-87 yr olds. *J Appl Physiol*. 2005;98:40-5.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet*. 1993; 5:11-6.
- Faber MJ, Bosscher RJ, Chin A Paw MJ, van Wieringen PC. Effects of exercise programs on falls and mobility in frail and pre-frail older adults: A multicenter randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:885-96.
- Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, McClelland R, Hundley G, Pearson G, O'Leary DH, Bluemke DA, Lima JA. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:194-201.
- Ferreira I, Snijder MB, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2632-9.
- Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001;38:222-6.
- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300-6.
- Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*. 1994;330:1769-75.
- Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, Lakatta EG. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005;112:674-82.
- Folsom AR, Arnett DK, Hutchinson RG, Liao F, Clegg LX, Cooper LS. Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29:901-9.

- Folsom AR, Kushi LH, Hong CP. Physical activity and incident diabetes mellitus in postmenopausal women. *Am J Public Health*. 2000;90:134-8.
- Forbes D, Forbes S, Morgan DG, Markle-Reid M, Wood J, Culum I. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006489.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28:2745-9.
- Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension*. 2010;55:1110-5.
- Foster VL, Hume GJ, Byrnes WC, Dickinson AL, Chatfield SJ. Endurance training for elderly women: moderate vs low intensity. *J Gerontol*. 1989;44:M184-8.
- Forster A, Lambley R, Young JB. Is physical rehabilitation for older people in long-term care effective? Findings from a systematic review. *Age Ageing*. 2010;39:169-75.
- Franco OH, de Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:2355-60.
- Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308-15.
- Franklin SS. Arterial stiffness and hypertension: a two-way street? *Hypertension*. 2005;45:349-51.
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53.
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, Robbins JA, Gardin JM. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998;279:585-92.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56.
- Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*. 2002;132:3456S-64S.
- Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Pischon T, Mazuir M, et al. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2398-407.

- Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008;42:636-47.
- Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009;48:1418-23.
- Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension*. 2004;44:35-41.
- Gates S, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH, Lamb SE. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:130-3.
- Ghiadoni L, Penno G, Giannarelli C, Plantinga Y, Bernardini M, Pucci L, Miccoli R, Taddei S, Salvetti A, Del Prato S. Metabolic syndrome and vascular alterations in normotensive subjects at risk of diabetes mellitus. *Hypertension*. 2008;51:440-5.
- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 15:CD007146.
- Gillessen T, Gillessen F, Sieberth H, Hanrath P, Heintz B. Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. *Eur J Med Res*. 1995;1:144-48.
- Gimenez M, Servera E, Salinas W. Square-wave endurance exercise test (SWEET) for training and assessment in trained and untrained subjects. I. Description and cardiorespiratory responses. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1982;49:359-68.
- Gimenez M, Servera E, Saunier C, Lacoste J. Square-wave endurance exercise test (SWEET) for training and assessment in trained and untrained subjects. II. Blood gases and acid-base balance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1982;49:369-77.
- Goran MI and Poehlman ET. Endurance training does not enhance total energy expenditure in healthy elderly persons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1992;263:E950–E957.
- Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;129:81-8.
- Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ. Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:883-93.
- Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA*. 2003;289:2379-86.

- Gregson CL, Carson C, Amuzu A, Ebrahim S. The association between graded physical activity in postmenopausal British women, and the prevalence and incidence of hip and wrist fractures. *Age Ageing*. 2010 [Epub ahead of print].
- Guimarães GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33:627-32.
- Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006 16;97:3A-11A.
- Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1989;64:348-53.
- Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Ross GW, White LR, Abbott RD. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1999;100:9-13.
- Halldin M, Rosell M, de Faire U, Hellénus ML. The metabolic syndrome: prevalence and association to leisure-time and work-related physical activity in 60-year-old men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:349-57.
- Hallqvist J, Möller J, Ahlbom A, Diderichsen F, Reuterwall C, de Faire U. Does heavy physical exertion trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis nested in a population-based case-referent study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:459-67.
- Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism*. 2007; 56:444-50.
- Harrington F, Murray A, Ford GA. Relationship of baroreflex sensitivity and blood pressure in an older population. *J Hypertens*. 2000; 18:1629-33.
- Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, George K, Cable NT, Reilly T, Haboubi N, Renehan AG; Colorectal Cancer, Lifestyle, Exercise And Research Group. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. *Colorectal Dis*. 2009; 11:689-701.
- Hatsuda S, Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Mori K, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y. Regional arterial stiffness associated with ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006;13:114-21.
- Hayashi K, Sugawara J, Komine H, Maeda S, Yokoi T. Effects of aerobic exercise training on the stiffness of central and peripheral arteries in middle-aged sedentary men. *Jpn J Physiol*. 2005;55:235-9.
- Heath GW, Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO. A physiological comparison of young and older endurance athletes. *J Appl Physiol*. 1981; 51:634-40.

- Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Kamp O, Westerhof N, Bouter LM, Stehouwer CD; Hoorn Study. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation*. 2003;107:2089-95.
- Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010 22;170:321-31.
- Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: Age, health, and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58A:82–91.
- Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*. 2007;7:220.
- Howley ET, Bassett DR Jr, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:1292-301.
- Hsia J, Wu L, Allen C, Oberman A, Lawson WE, Torr ns J, Safford M, Limacher MC, Howard BV; Women's Health Initiative Research Group. Women's Health Initiative Research Group. Physical activity and diabetes risk in postmenopausal women. *Am J Prev Med* 2005;28:19-25.
- Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999; 282:1433-9.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE.. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96-105.
- INSEE. Accessible en ao t 2010   l'adresse : [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATTEF02240](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF02240).
- Izzo JL Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:341-52.
- Jackson A.S, Sui X, He'bert J.R, Church T.S, Blair S.N. Role of Lifestyle and Aging on the Longitudinal Change in Cardiorespiratory Fitness. *Arch Intern Med*. 2009;169:1781-87.
- Jan MY, Hsiu H, Bau JG, Wang YY. One important area gradient force has been omitted in the Moens and Korteweg's Equation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2004;5:3681-3.
- Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30:744-52.
- Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:2021-6.

- Jessup JV, Lowenthal DT, Pollock ML, Turner T. The effects of endurance exercise training on ambulatory blood pressure in normotensive older adults. *Geriatr Nephrol Urol*. 1998;8:103-9.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1439-44.
- Kampus P, Muda P, Kals J, Ristimäe T, Fischer K, Teesalu R, Zilmer M. The relationship between inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol*. 2006;112:46-51.
- Kaplan GA, Strawbridge WJ, Cohen RD, Hungerford LR. Natural history of leisure-time physical activity and its correlates: associations with mortality from all causes and cardiovascular disease over 28 years. *Am J Epidemiol*. 1996;144:793-7.
- Kawano H, Tanimoto M, Yamamoto K, Sanada K, Gando Y, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Resistance training in men is associated with increased arterial stiffness and blood pressure but does not adversely affect endothelial function as measured by arterial reactivity to the cold pressor test. *Exp Physiol*. 2008;93:296-302.
- Kasayama S, Saito H, Mukai M, Koga M. Insulin sensitivity independently influences brachial-ankle pulse-wave velocity in non-diabetic subjects. *Diabet Med*. 2005;22:1701-6.
- Kelley GA. Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis. *Prev Med*. 1998; 27:798–807.
- Kelley GA, Sharpe Kelley K. Aerobic exercise and resting blood pressure in older adults: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M298-303.
- Kelley GA, Kelley KS. Exercise and bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women: a meta-analysis of controlled clinical trials with individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:760-7.
- Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989;80:1652-9.
- Keysor JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disablement? A critical review of the scientific evidence. *Am J Prev Med*. 2003;25:129-36.
- Kim JS, Kang TS, Kim JB, Seo HS, Park S, Kim C, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N. Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2007;192:401-6.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

- Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-9.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2024-35.
- Kokkinos P, Manolis A, Pittaras A, Doumas M, Giannelou A, Panagiotakos DB, Faselis C, Narayan P, Singh S, Myers J. Exercise capacity and mortality in hypertensive men with and without additional risk factors. *Hypertension*. 2009;53:494-9.
- Kornet L, Hoeks AP, Janssen BJ, Houben AJ, De Leeuw PW, Reneman RS. Neural activity of the cardiac baroreflex decreases with age in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2005;23:815-23.
- Kraft KA, Arena R, Arrowood JA, Fei DY. High aerobic capacity does not attenuate aortic stiffness in hypertensive subjects. *Am Heart J*. 2007;154:976-82.
- Kujala UM, Kaprio J, Kannus P, Sarna S, Koskenvuo M. Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men. *Arch Intern Med*. 2000;160:705-8.
- Küng CF, Lüscher TF. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension*. 1995;25:194-200.
- Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikstrom K, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005;54:158-65.
- Lacombe P, Challande P, Osborne-Pellegrin M, Regnault V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2009;81:637-48.
- Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003; 107:490-7.
- Lampert E, Oyono-Enguélé S, Mettauer B, Freund H, Lonsdorfer J. Short endurance training improves lactate removal ability in patients with heart transplants. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:801-7.
- Landahl S, Bengtsson C, Sigurdsson JA, Svanborg A, Svärdsudd K. Age-related changes in blood pressure. *Hypertension*. 1986;8:1044-9.
- Landi F, Cesari M, Onder G, Lattanzio F, Gravina EM, Bernabei R. Physical activity and mortality in frail, community-living elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:833-7.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109:II27-33.

- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-6.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504.
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475-81.
- Leon AS, Connett J, Jacobs DR Jr, Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA*. 1987;258:2388-95.
- Lepretre P-M, Vogel T, Brechat P-H, Dufour S, Richard R, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Impact of short-term aerobic interval training on maximal exercise in sedentary aged subjects. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1472-8.
- Lesniewski LA, Connell ML, Durrant JR, Folian BJ, Anderson MC, Donato AJ, Seals DR. B6D2F1 Mice are a suitable model of oxidative stress-mediated impaired endothelium-dependent dilation with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:9-20.
- Levy B. [Changes in the arterial wall in aging]. *Rev Med Interne*. 2006;27:S40-2.
- Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut E, Safar ME, Struijker-Boudier HA. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;118:968-76.
- Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. 1999; 34:201-6.
- Littbrand H, Lundin-Olsson L, Gustafson Y, Rosendahl E. The effect of a high-intensity functional exercise program on activities of daily living: a randomized controlled trial in residential care facilities. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1741-9.

- Lonsdorfer J, Lampert E, Mettauer B, Geny B, Charloux A, Oswald M, et al. Physical Training in Heart Transplant Recipients in Rieu M (ed): Physical Work Capacity in Organ Transplantation. Med Sport Sci. Basel, Karger, 1998;42:45-6.
- Lord SR, Castell S, Corcoran J, Dayhew J, Matters B, Shan A, Williams P. The effect of group exercise on physical functioning and falls in frail older people living in retirement villages: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2003;51:1685-92.
- Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol. 1991;133:144-53.
- Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. Diabetes Care. 2009; 32:1531-5.
- Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Miyauchi T, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M. Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. Hypertens Res. 2004; 27:947-53.
- Maeda S, Iemitsu M, Miyauchi T, Kuno S, Matsuda M, Tanaka H. Aortic stiffness and aerobic exercise: mechanistic insight from microarray analyses. Med Sci Sports Exerc. 2005; 37:1710-6.
- Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, Harish S, Furlong A, McEniery CM, Brown J, Wilkinson IB. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Circulation. 2006; 114:1185-92.
- Malbut KE, Dinan S, Young A. Aerobic training in the 'oldest old': the effect of 24 weeks of training. Age Ageing 2002;31:255-60.
- Malik AR, Kondragunta V, Kullo IJ. Forearm vascular reactivity and arterial stiffness in asymptomatic adults from the community. Hypertension. 2008;51:1512-8.
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. N Engl J Med. 2002;347:716-25.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009,27:2121-58.
- Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. Bone. 2008; 43:521-31.

- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Knetsch AM, van den Meiracker AH, Schalekamp MA, Hofman A, Witteman JC. Arterial stiffness as the candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2006; 24:339-44.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006; 113:657-63.
- Matz RL, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res*. 2000;49:11-8.
- Mayhan WG, Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Effects of aging on responses of cerebral arterioles. *Am J Physiol*. 1990; 258:H1138-43.
- McEniery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, Gallacher J, Ben-Shlomo Y, Cockcroft JR, Wilkinson IB. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men. 20-Year Follow-Up From the Caerphilly Prospective Study. *Hypertension*. 2010;56:36-43.
- McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006;175:34-41.
- Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2046-50.
- Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, Rangarajan S, Gerstein HC, Anand SS; INTERHEART Investigators. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2390-8.
- Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, Tabata I, Tanaka H Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation*. 2004;110:2858-63.
- Michaëlsson K, Olofsson H, Jensevik K, Larsson S, Mallmin H, Berglund L, Vessby B, Melhus H. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med*. 2007;4:e199.
- Mian OS, Thom JM, Ardigò LP, Morse CI, Narici MV, Minetti AE. Effect of a 12-month physical conditioning programme on the metabolic cost of walking in healthy older adults. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100:499-505.
- Mistic MM, Valentine RJ, Rosengren KS, Woods JA, Evans EM. Impact of training modality on strength and physical function in older adults. *Gerontology*. 2009;55:411-6.

- Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43:1239-45.
- Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, Lacourcière Y, Arnold JM, Ogilvie RI, Neutel J, Izzo JL Jr, Pfeffer MA. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension*. 2008;51:105-11.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505-11.
- Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med*. 1993; 329:1677-83.
- Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int*. 1999;55:389-99.
- Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol*. 2008;18:827-35.
- Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int*. 2003;63:1003-11.
- Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardiovascular baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H284-9.
- Moninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE; TFPAC. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007;18:137-57.
- Moreau KL, Gavin KM, Plum AE, Seals DR. Ascorbic acid selectively improves large elastic artery compliance in postmenopausal women. *Hypertension*. 2005;45:1107-12.
- Morey MC, Snyder DC, Sloane R, Cohen HJ, Peterson B, Hartman TJ, Miller P, Mitchell DC, Demark-Wahnefried W. Effects of home-based diet and exercise on functional outcomes among older, overweight long-term cancer survivors: RENEW: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301:1883-91.
- Morris JN, Everitt MG, Pollard R, Chave SP, Semmence AM. Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease. *Lancet*. 1980;2:1207-10.
- Morris N, Gass G, Thompson M, Bennett G, Basic D, Morton H. Rate and amplitude of adaptation to intermittent and continuous exercise in older men. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:471-7.

- Morris N, Gass G, Thompson M, Conforti D. Physiological responses to intermittent and continuous exercise at the same relative intensity in older men. *Eur J Appl Physiol.* 2003;90:620-5.
- Mosnaim AD, Abiola R, Wolf ME, Perlmutter LC. Etiology and risk factors for developing orthostatic hypotension. *Am J Ther.* 2010;17:86-91.
- Mourot L, Boussuges A, Campo P, Maunier S, Debussche X, Blanc P. Cardiovascular rehabilitation increase arterial compliance in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84:138-44.
- Mulè G, Cottone S, Mongiovì R, Cusimano P, Mezzatesta G, Seddio G, Volpe V, Nardi E, Andronico G, Piazza G, Cerasola G. Influence of the metabolic syndrome on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:54-9.
- Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, Fleg JL. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1998;98:1504-9.
- Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, Spurgeon HP, Ferrucci L, Lakatta EG. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1377-83.
- Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.* 1996;726:49-56.
- Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1435-45.
- Nickenig G, Röling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation.* 1998;98:2453-60.
- Nilsen TI, Romundstad PR, Petersen H, Gunnell D, Vatten LJ. Recreational physical activity and cancer risk in subsites of the colon (the Nord-Trøndelag Health Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:183-8.
- Nosaka T, Tanaka H, Watanabe I, Sato M, Matsuda M. Influence of regular exercise on age-related changes in arterial elasticity: mechanistic insights from wall compositions in rat aorta. *Can J Appl Physiol.* 2003;28:204-12
- Nowalk MP, Prendergast JM, Bayles CM, D'Amico FJ, Colvin GC. A randomized trial of exercise programs among older individuals living in two long-term care facilities: the FallsFREE program. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:859-65.

- O'Donovan G, Blazeovich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, Fox KR, Gately P, Giles-Corti B, Gill JM, Hamer M, McDermott I, Murphy M, Mutrie N, Reilly JJ, Saxton JM, Stamatakis E. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci.* 2010; 28:573-91.
- Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension.* 2010;56:196-202.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14–22.
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1-13.
- Osler W. *The Principles and Practice of Medicine.* 3rd edition. New York, NY: Appleton, 1898.
- Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, Saito Y, Tanimura Y, Ajisaka R, Miyauchi T. Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength- and endurance-trained men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H786-91.
- Otto F, ``*Die Grundform des arteriellen Pulses*'', *Zeitung für Biologie* 1899;37:483-586.
- Park SK, Park JH, Kwon YC, Yoon MS, Kim CS. The effect of long-term aerobic exercise on maximal oxygen consumption, left ventricular function and serum lipids in elderly women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2003;22:11-7.
- Paterson DH, Warburton DE. Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:38.
- Peng X, Haldar S, Deshpande S, Irani K, Kass DA. Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. *Hypertension.* 2003;41:378-8.
- Péronnet F, Aguilaniu B. Lactic acid buffering, nonmetabolic CO<sub>2</sub> and exercise hyperventilation: a critical reappraisal. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;150:4-18.
- Peters TM, Schatzkin A, Gierach GL, Moore SC, Lacey JV Jr, Wareham NJ, Ekelund U, Hollenbeck AR, Leitzmann MF. Physical activity and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:289-96.
- Petrella RJ, Lattanzio CN, Demeray A, Varallo V, Blore R. Can adoption of regular exercise later in life prevent metabolic risk for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2005;28:694-701.

- Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K, Stefanadis C. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:2231-8.
- Pimentel AE, Gentile CL, Tanaka H, Seals DR, Gates PE. Greater rate of decline in maximal aerobic capacity with age in endurance-trained than in sedentary men. *J Appl Physiol* 2003 ; 94:2406-13.
- Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161:639-51.
- Protogerou AD, Stergiou GS, Lourida P, Achimastos A. Arterial stiffness and orthostatic blood pressure changes in untreated and treated hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2:372-7.
- PulsePen. Com: Accessible en août 2010 à l'adresse: <http://www.pulsepen.com/pulse-wave-velocity.html>
- Rashid G, Benchetrit S, Fishman D, Bernheim J. Effect of advanced glycation end-products on gene expression and synthesis of TNF-alpha and endothelial nitric oxide synthase by endothelial cells. *Kidney Int*. 2004;66:1099-106.
- Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE; MacArthur Studies of Successful Aging. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51:1125-1130.
- Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, LeBoff MS, Lewis CE, Chen Z, Stefanick ML, Cauley J. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2007 28;298:2389-98.
- Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:123-28.
- Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cesari M, Vellas B, Pahor M, Grandjean H. Physical performance measures as predictors of mortality in a cohort of community-dwelling older French women. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21:113-22.
- Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Göteborg. *Ann Epidemiol*. 1997;7:69-75.
- Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4:705-711.
- Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Aging*. 1998;10:142-4.

- Rydwick E, Lammes E, Frändin K, Akner G. Effects of a physical and nutritional intervention program for frail elderly people over age 75. A randomized controlled pilot treatment trial. *Aging Clin Exp Res.* 2008; 20:159-70.
- Rydwick E, Gustafsson T, Frändin K, Akner G. Effects of physical training on aerobic capacity in frail elderly people (75+ years). Influence of lung capacity, cardiovascular disease and medical drug treatment: a randomized controlled pilot trial. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22:85-94.
- Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik MC. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 1998; 29:380-7.
- Safar ME. Peripheral pulse pressure, large arteries, and microvessels. *Hypertension.* 2004;44:121-2.
- Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, Benetos A. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:72-5.
- Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation.* 1995;91:1432-43.
- Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens.* 2004;22:2285-93.
- Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A metaanalysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7: 204-13.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, Stern Y. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009;302:627-37.
- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension.* 2005 ;45:1078-82.
- Scuteri A, Tesauro M, Appolloni S, Preziosi F, Brancati AM, Volpe M. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens.* 2007;25:1035-40.
- Seals DR, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 1997;80:49-55.
- Seals DR, Tanaka H, Clevenger CM, Monahan KD, Reiling MJ, Hiatt WR, Davy KP, DeSouza CA. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in

postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:506-13.

- Seals DR, Walker AE, Pierce GL, Lesniewski LA. Habitual exercise and vascular ageing. *J Physiol.* 2009; 587:5541-9.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens.* 2009;27:1165-71.
- Sengstock D, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Does increased arterial stiffness increase the risk for postural hypotension? *Am J Geriatr Cardiol.* 2005; 14:224-9.
- Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2823-7.
- Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation.* 2000;102:975-80.
- Shaper AG, Wanamethee SG. Physical activity and ischaemic heart disease in middle-aged British men. *Br Heart J* 1991;66:384-94.
- Sharman JE, McEniery CM, Campbell R, Pusalkar P, Wilkinson IB, Coombes JS, Cockcroft JR. Nitric oxide does not significantly contribute to changes in pulse pressure amplification during light aerobic exercise. *Hypertension.* 2008;51:856-61.
- Sherman SE, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB. Comparison of past versus recent physical activity in the prevention of premature death and coronary artery disease. *Am Heart J.* 1999;138:900-7.
- Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2234-43.
- Slattery ML, Jacobs DR Jr, Nichaman MZ. Leisure time physical activity and coronary heart disease death. The US Railroad Study. *Circulation.* 1989;79:304-11.
- Slattery ML, Potter JD. Physical activity and colon cancer: confounding or interaction? *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:913-9.
- Snijder MB, Henry RM, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Ferreira I, Bouter LM, Yudkin JS, Westerhof N, Stehouwer CD. Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: The Hoorn Study. *J Hypertens.* 2004;22:2339-47.
- Social Security Administration. Disability Evaluation Under Social Security. Baltimore,MD: Social Security Administration Office of Disability Programs; 2005. SSA publication 64-039.

- Stacey RB, Bertoni AG, Eng J, Bluemke DA, Hundley WG, Herrington D. Modification of the effect of glycemic status on aortic distensibility by age in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010; 55:26-32.
- Stathokostas L, Jacob-Johnson S, Petrella RJ, Donald H, Paterson DH. Longitudinal changes in aerobic power in older men and women. *J Appl Physiol* 2004;97:781-89.
- Stessman J, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, Ein-Mor E, Jacobs JM. Physical activity, function, and longevity among the very old. *Arch Intern Med*. 2009;169:1476-83.
- Stewart KJ, Bacher AC, Turner KL, Fleg JL, Hees PS, Shapiro EP, Tayback M, Ouyang P. Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:756-62.
- Stolee P, Poss J, Cook RJ, Byrne K, Hirdes JP. Risk factors for hip fracture in older home care clients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:403-10.
- Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol*. 2005;96:53E-59.
- Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, Schwartz RS, Abrass IB. Cardiovascular responses to exercise: effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 1994;89:1648-55.
- Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Yoshizawa M, Otsuki T, Shimojo N, Miyauchi T, Yokoi T, Maeda S, Tanaka H. Systemic alpha-adrenergic and nitric oxide inhibition on basal limb blood flow: effects of endurance training in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1466-72.
- Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA*. 2007;298:2507-16.
- Sunami Y, Motoyama M, Kinoshita F, Mizooka Y, Sueta K, Matsunaga A, Sasaki J, Tanaka H, Shindo M. Effects of low-intensity aerobic training on the high-density lipoprotein cholesterol concentration in healthy elderly subjects. *Metabolism* 1999;48:984-8.
- Sundquist K, Qvist J, Sundquist J, Johansson SE. Frequent and occasional physical activity in the elderly: a 12-year follow-up study of mortality. *Am J Prev Med*. 2004;27:22-7.
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111:3384-90.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, Sudano I, Salvetti A. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995;91:1981-7.

- Taddei S, Viridis A, Mattei P, Ghiadoni L, Fasolo CB, Sudano I, Salvetti A. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension*. 1997;29:736-43.
- Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, Giusti C, Salvetti A. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*. 2000;101:2896-901.
- Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*. 2001;38:274-9.
- Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:127-32.
- Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens*. 2005;18:137-44.
- Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American College of Sports Medicine. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2358-68.
- Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 2003;348:42-9.
- Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: "It's always a trade-off". *JAMA*. 2010;303:258-66.
- Todd JA, Robinson RJ. Osteoporosis and exercise. *Postgrad Med J*. 2003;79:320-3.
- Tordi N, Mourot L, Colin E, Regnard J. Intermittent versus constant aerobic exercise: effects on arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108:801-9.
- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400-4.
- Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:586-93.
- Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, Lash JP, Chen J, Steigerwalt SP, Flack J, Go AS, Rafey M, Rahman M, Sheridan A, Gadegbeku CA, Robinson NA, Joffe M. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens*. 2010;23:282-9.

- Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993; 88:1456-62.
- Vaitkevicius PV, Ebersold C, Shah MS, Gill NS, Katz RL, Narrett MJ, Applebaum GE, Parrish SM, O'Connor FC, Fleg JL. Effects of aerobic exercise training in community-based subjects aged 80 and older: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:2009-13.
- Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15:445-52.
- Van Dam RM, Schuit AJ, Feskens EJ, Seidell JC, Kromhout D. Physical activity and glucose tolerance in elderly men: the Zutphen Elderly study. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:1132-6.
- van Popele NM, Elizabeth Hak A, Mattace-Raso FU, Bots ML, van der Kuip DA, Reneman RS, Hoeks AP, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JC. Impaired fasting glucose is associated with increased arterial stiffness in elderly people without diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:397-404.
- Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, Guo SY, Liu TH, Ou DY, O'Rourke M. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol*. 1991;139:1119-29.
- Vivodtzev I, Minet C, Wuyam B, Borel JC, Vottero G, Monneret D, Baguet JP, Lévy P, Pépin JL. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD. *Chest*. 2010;137:585-92.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-27.
- Vogel T, Brechat P-H, Leprêtre P-M, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. [To set up a consultation for physical ability of senior (CPAS) in the geriatric department of the University Hospital of Strasbourg]. *La Revue de Gériatrie* 2007;32:431-37.
- Vogel T, Brechat P-H, Lonsdorfer J. [A proposal for an elderly people fitness consultation and a "tailor-made" short endurance-training programme. Preliminary results of a pilot study]. *Science & Sports* 2009;24:21-26.
- von Klot S, Mittleman MA, Dockery DW, Heier M, Meisinger C, Hörmann A, Wichmann HE, Peters A. Intensity of physical exertion and triggering of myocardial infarction: a case-crossover study. *Eur Heart J*. 2008;29:1881-8.
- Vyssoulis GP, Pietri PG, Karpanou EA, Vlachopoulos CV, Kyvelou SM, Spanos P, Cokkinos DV, Stefanadis CI. Differential impact of metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections: focus on distinct definitions. *Int J Cardiol*. 2010;138:119-25.

- Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000;67:10-8.
- Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Latelife engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia. *Am J Epidemiol.* 2002;155:1081-87.
- Wang JJ, O'Brien AB, Shrive NG, Parker KH, Tyberg JV. Time-domain representation of ventricular-arterial coupling as a windkessel and wave system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1358-68.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000;102:1358-63.
- Warren BJ, Nieman DC, Dotson RG, Adkins CH, O'Donnell KA, Haddock BL, Butterworth DE. Cardiorespiratory responses to exercise training in septuagenarian women. *Int J Sports Med.* 1993;14:60-5.
- Wasserman K, Hanssen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Lipincott Williams and Wilkins (4<sup>th</sup> Ed) 2005 Philadelphia, USA.
- Wasserman K Dyspnea on exertion. Is it the heart or the lungs? *JAMA.* 1982 22;248:2039-43.
- Williams JCP, Barrat-Boyers BG, Lowe JB. Supra-aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-8.
- Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, Kromhout D. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol.* 2004;33:787-98.
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002 ; 136:493-503.
- Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension.* 2005;45:187-92.
- Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2002;15:24-30.
- Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL, Elkind MS. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2009 24; 73:1774-9.
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006;113:664-70.

- Wilson TM, Tanaka H. Meta-analysis of the age-associated decline in maximal aerobic capacity in men: relation to training status. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H829-34.
- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA.* 2002;287:742-748.
- Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999 ; 9:1-12.
- Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *Journal of American College of Cardiology* 2006; 47: 1049-57.
- Xiong Y, Yuan LW, Deng HW, Li YJ, Chen BM. Elevated serum endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and endothelial dysfunction in aged rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28:842-7.
- Yasmin, Falzone R, Brown MJ. Determinants of arterial stiffness in offspring of families with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:292-8.
- Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Hirata M, Ogihara T, Saruta T, Nakao K. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Diabetes Care.* 2010;33:1122-7.
- Yates LB, Djoussé L, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM. Exceptional longevity in men: modifiable factors associated with survival and function to age 90 years. *Arch Intern Med.* 2008;168:284-90.
- Yu S, Yarnell JW, Sweetnam PM, Murray L; Caerphilly study. What level of physical activity protects against premature cardiovascular death? The Caerphilly study. *Heart.* 2003;89:502-6.
- Zhang C, Hein TW, Wang W, Chang CI, Kuo L. Constitutive expression of arginase in microvascular endothelial cells counteracts nitric oxide-mediated vasodilatory function. *FASEB J.* 2001;15:1264-6.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:932-43.

## Resumé

Nos populations occidentales connaissent, depuis le siècle dernier, un phénomène épidémiologique sans précédent : le vieillissement de la société. Parallèlement à l'allongement de l'espérance de vie totale, l'espérance de vie sans incapacité a augmenté, au moins autant, pendant la même période. Toutes ces années gagnées où le senior conserve son indépendance sont donc des « *bonnes années* », qu'il convient d'optimiser au maximum. Ces notions font référence aux concepts novateurs de « *vieillesse réussie* » et de la prévention du vieillissement pathologique. Parmi les nombreuses actions proposées pour prévenir le vieillissement pathologique, la lutte contre la sédentarité et la promotion de l'activité physique sont des mesures essentielles. C'est dans ce contexte que s'inscrit mon travail de thèse, qui comprend trois parties distinctes et complémentaires :

- 1) Première partie : évaluation des bénéfices de la pratique des activités physiques et sportives chez le senior : revue de la littérature.
- 2) Deuxième partie : évaluation des effets d'un Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle (PEP'C) sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux et sur les paramètres d'endurance : étude originale réalisée chez 150 seniors.
- 3) Troisième partie : une première section est une revue générale consacrée au vieillissement vasculaire, tout particulièrement à l'augmentation de la rigidité artérielle associée à l'avancée en âge. Une deuxième section comporte l'évaluation des effets d'un Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle (PEP'C) sur la rigidité artérielle estimée par la vitesse de l'onde de pouls mesurée par tonométrie d'aplanation : étude originale effectuée chez 71 seniors.