

ÉCOLE DOCTORALE Sciences de la Vie et de la Santé
Institut de Physiologie – EA 3072 – Faculté de Médecine

THÈSE présentée par
Walid BOUAZIZ

soutenue le : **13 décembre 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/S spécialité : Sciences Médicales

**Évaluation des effets physiologiques d'un nouveau programme de
reconditionnement physique en endurance sur ergocycle chez des sujets
de plus de 70 ans avec recherche d'une action spécifique sur le
vieillessement cardio-vasculaire et cognitif**

THÈSE dirigée par :

Monsieur Thomas Vogel

Professeur des universités, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Madame Claudine Fabre

Professeur des universités, université de Lille 2

Madame Claire Tourny

Professeur des universités, université de Rouen

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Monsieur Emmanuel Andrès

Professeur des universités, université de Strasbourg

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, **Monsieur le Professeur Thomas Vogel**, pour son encadrement, son soutien, sa disponibilité, ses précieux conseils et ses encouragements incessants qui m'ont permis de mener efficacement ce travail de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de mon immense gratitude et de mon profond respect.

À Madame **le Docteur Elise Schmitt**, pour son suivi très actif dans ce travail, ses précieuses recommandations, mais également sa rigueur et ses exigences qui m'ont permis de progresser dans la réalisation de ce travail. Son dynamisme, ses connaissances et ses compétences sont pour moi un exemple.

Tous mes remerciements pour ses qualités professionnelles et humaines.

Je remercie également **Monsieur le Professeur Bernard Geny**, pour m'avoir accueilli chaleureusement au sein de son équipe il y a maintenant 4 ans, et pour l'intérêt porté à ce travail, ses remarques avisées et son soutien.

À Monsieur **le Professeur Pierre-Olivier Lang**, pour son aide, ses conseils et sa disponibilité au cours de ces longues discussions qui m'ont permis d'apprendre énormément de choses concernant la rédaction scientifique.

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

Je remercie également **Madame le Professeur Claire Tourny** qui a accepté de siéger dans ce jury.

À **Madame le Professeur Claudine Fabre**, je présente tous mes remerciements pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail.

À **Monsieur le Professeur Emmanuel Andrès**, je présente toute ma reconnaissance d'avoir accepté d'examiner ce travail.

À **Madame le Docteur Evelyne Lonsdorfer**, je présente tous mes remerciements pour ses encouragements sincères, sa gentillesse et sa confiance.

Je remercie également **Monsieur le Professeur Nicolas Meyer** et **Monsieur le Docteur François Lefebvre** pour leurs conseils et leur pédagogie dans l'approche statistique de ce travail.

À **Caroline Bouvrais** et à **Dimitri Lefebvre**, pour leur collaboration et leur disponibilité.

À toute l'équipe de la CAPS, un grand merci. À **Cécile Dufour**, **Emmanuelle Passerat de la Chapelle**, **Melyssa Sebeloué**, **Aurore Chatelier**, **Nathalie Riedinger**, **Julien Bahlau** et **Dieudonné Kwizera** sans qui je n'aurais pas pu réaliser ce travail.

Au **Docteur Samy Talha**, **Docteur Romain Remetter**, **Fabienne Lebourg** et **Cédric Momas**, pour leur soutien et leur disponibilité.

À tous **les membres du Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, et plus spécialement à Anne-Marie Kasproicz, Claudine Christian et Martine Huck** pour leur accueil et leur aide.

À tous les membres de **l'équipe EA-3072** pour votre accueil chaleureux.

À tous **les seniors de la CAPS**, pour leur participation et leur investissement lors de ce protocole, conditions nécessaires pour l'aboutissement de ce travail de thèse.

À **ma famille, mes parents, mon frère et mes sœurs**. Je souhaite vous remercier tout particulièrement car vous m'avez toujours soutenu, tant moralement que financièrement. Vous avez accepté mes différents changements d'orientation qui m'ont permis finalement d'écrire cette thèse, pour ma plus grande satisfaction.

À **mes amis**. J'adresse, en signe de fraternité, mes remerciements les plus chaleureux à mes ami(e)s que je ne peux tous citer, pour leur aide si précieuse et leur encouragement au cours des moments les plus difficiles. Merci pour votre soutien permanent, vos encouragements et pour m'avoir aidé à réaliser ce que je voulais faire dans des conditions idéales et privilégiées. Voyez en cette thèse un signe de ma reconnaissance.

Mes derniers remerciements s'adresseront à toutes les personnes que j'ai pu oublier dans les lignes précédentes.

Résumé

Contexte : Les sujets âgés représentent un groupe d'âge dont la proportion ne cesse d'augmenter. Ainsi, la lutte contre la sédentarité et la pratique d'une activité physique régulière demeure l'une des principales mesures qui devrait être privilégiée chez les seniors. **L'objectif principal** de ce travail était de déterminer les effets d'un nouveau protocole de réentraînement en endurance sur ergocycle alternatif « le Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle à charge constante avec Récupération intermittente » (PEP'C-R) sur les paramètres d'endurance et cardio-respiratoires maximaux chez des seniors de plus de 70 ans. Les **objectifs secondaires** étaient de déterminer les effets du PEP'C-R sur la fonction vasculaire et les performances cognitives. **Résultats :** le PEP'C-R permet une amélioration significative des paramètres d'endurance et cardio-respiratoires maximaux et permet aussi d'améliorer la fonction vasculaire et les performances cognitives. **Conclusion :** Les résultats apportés par ce travail permettront de diffuser le PEP'C-R chez les seniors en bonne santé et ceci dans le cadre de la prescription de programmes de réentraînement à l'effort.

Mots clés : sujet âgé, plus de 70 ans, activité physique, paramètres d'endurance, paramètres cardio-respiratoires maximaux, PEP'C-R, vieillissement

Abstract

Background: Older adults constitute one of the most rapidly growing population groups. Consequently, avoiding an inactive lifestyle and encouraging regular physical activity remains one of the main measures that should be promoted for older adults. **The main objective** of our study was to determine the effects of a new lightweight protocol including recovery bouts called: “The Intermittent Aerobic Training Program with Recovery bouts” (IATP-R - PEP’C-R in French) for seniors over 70 on maximal cardiorespiratory and endurance parameters. **The secondary objectives** were to determine the effects of IATP-R on vascular function and cognitive performances. **Results:** Our results showed that this new “IATP-R” training protocol permits to achieve a significant improvement in both endurance parameters and maximal cardiorespiratory parameters. In addition, the IATP-R permits to improve the vascular function and cognitive performances. **Conclusion:** The results of this study could be useful to implement this new IATP-R protocol for healthy older adults over 70. This would also be within the framework of prescribing training programs.

Keywords: older adults, over 70, physical activity, endurance parameters, maximal cardiorespiratory parameters, IATP-R, aging, prevention

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Remerciements..... | 1 |
| Résumé..... | 4 |
| Abstract..... | 5 |
| Liste des tableaux..... | 8 |
| Liste des figures | 9 |
| Liste des abréviations..... | 11 |
| I. Introduction : Politiques de santé publique en France et en Tunisie « vieillissement de la population : actuel et attendu, la sédentarité et la promotion de l'activité physique »..... | 15 |
| II. Première partie : Bénéfices généraux de la pratique de l'activité physique de type endurance (APTE) chez les seniors de plus de 70 ans..... | 21 |
| 1. Les bénéfices bien démontrés | 21 |
| a) Bénéfices de l'APTE sur la mortalité | 21 |
| b) APTE et prévention de la pathologie coronarienne | 35 |
| c) APTE et pathologie cérébro-vasculaire | 36 |
| d) APTE et diabète de type 2..... | 37 |
| e) APTE et profil lipidique plasmatique | 42 |
| f) APTE et composition corporelle | 46 |
| g) APTE et pression artérielle | 50 |
| h) APTE et performances cardiorespiratoires | 54 |
| 2. Les bénéfices plus récemment démontrés..... | 61 |
| a) APTE et performances cognitives : prévention primaire..... | 61 |
| b) APTE et performances cognitives : prévention secondaire..... | 63 |
| 3. Remarques méthodologiques | 69 |
| 4. Implications pratiques..... | 71 |
| 5. Conclusion de la première partie..... | 74 |
| 6. Publications et communications en rapport avec la première partie | 76 |
| a) Publications dans des revues indexées Pubmed | 76 |
| b) Publications dans des revues à comité de lecture | 77 |
| c) Chapitre d'ouvrage | 77 |
| d) Communications et Congrès | 78 |
| III. Le Programme d'Entraînement Personnalisé sur ergoCycle à charge constante avec Récupération intermittente : le PEP'C-R..... | 80 |
| A. Contexte : Mise en place de la Consultation de l'Aptitude Physique pour la Santé (CAPS) au pôle de gériatrie..... | 80 |
| B. Rédaction d'un Projet de Recherche Interne (PRI) | 83 |
| C. Étude PEP'C-R..... | 84 |
| 1. Objectifs principaux | 84 |
| 2. Objectifs secondaires..... | 84 |
| 3. Hypothèses..... | 84 |

| | |
|--|------------|
| 4. Matériel et méthode..... | 84 |
| 4.1 Critères d'inclusion..... | 84 |
| 4.2 Critères de non-inclusion | 85 |
| 4.3 Population d'étude..... | 86 |
| 4.4 Protocole expérimental | 88 |
| 4.5 Randomisation..... | 89 |
| 4.5.1 Le PEP'C à charge constante avec Récupération intermittente : PEP'C-R | 89 |
| 4.5.2 Groupe Contrôle | 91 |
| 4.6 L'épreuve cardio-respiratoire maximale | 91 |
| 4.7 La spirométrie | 94 |
| 4.8 Mesure des fonctions diastoliques et systoliques cardiaques : Échocardiographie-Doppler Transthoracique | 95 |
| 4.9 Mesure de la Vitesse de l'Onde de Pouls (VOP) par tonométrie d'aplanation | 97 |
| 4.10 Évaluation de la fonction endothéliale par mesure de la Flow-Mediated Dilation (FMD)..... | 100 |
| 4.11 Mesure de la pression artérielle (PA) | 103 |
| 4.12 Évaluation neuro-psychologique | 105 |
| 4.12.1 Le Montreal cognitive assessment MOCA | 105 |
| 4.12.2 Test de fluence verbale | 105 |
| 4.12.3 Trail Making Test (TMT)..... | 106 |
| 4.12.4 Empan de chiffres (endroit et envers)..... | 106 |
| 4.12.5 Figure de Rey | 107 |
| 4.12.6 4 seconds Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)..... | 107 |
| 4.13 Analyse statistique..... | 108 |
| 4.13.1 Analyse descriptive..... | 108 |
| 4.13.2 Analyse inférentielle | 108 |
| 4.13.3 Logiciels..... | 110 |
| 4.13.4 Nombre de sujets nécessaires ou puissance attendue..... | 110 |
| 5. Résultats..... | 111 |
| 5.1 Taux d'adhésion et événements indésirables | 111 |
| 5.2 Effet du PEP'C-R sur les paramètres d'endurance, les paramètres cardio-respiratoires maximaux et les paramètres de la fonction pulmonaire | 112 |
| 5.2.1 Critère de jugement principal | 112 |
| 5.2.2 Critères de jugement secondaires | 112 |
| 5.3 Effet du PEP'C-R sur le vieillissement artériel..... | 116 |
| 5.3.1 Critères de jugement secondaires | 116 |
| 5.4 Effet du PEP'C-R sur les performances cognitives | 120 |
| 5.4.1 Critères de jugement secondaires | 120 |
| IV. Discussion générale..... | 124 |
| V. Conclusion générale | 139 |
| VI. Références bibliographiques | 143 |

Liste des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : APTE et mortalité : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans .. | 27 |
| Tableau 2 : Classement de diverses activités physiques par valeur de dépense énergétique approximative, en METs (équivalents métaboliques d'un effort physique) (d'après Ainsworth et <i>al.</i> , (74)) | 34 |
| Tableau 3 : APTE et diabète de type 2 : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans..... | 40 |
| Tableau 4 : APTE et profil lipidique : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans..... | 44 |
| Tableau 5 : APTE et composition corporelle : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans | 48 |
| Tableau 6 : APTE et pression artérielle : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans | 52 |
| Tableau 7 : APTE et performances cardiorespiratoires : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans..... | 57 |
| Tableau 8 : APTE en endurance et performances cognitives : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans..... | 66 |
| Tableau 9 : Caractéristiques générales des sujets à l'inclusion | 88 |
| Tableau 10 : moyennes \pm écarts types, différences absolues (Δ) et différences relatives ($\Delta\%$) des paramètres d'endurance, cardio-respiratoires maximaux et de la fonction pulmonaire avant et après 9 semaines $\frac{1}{2}$ pour les deux groupes | 113 |
| Tableau 11 : moyennes \pm écarts types, différences absolues (Δ) et différences relatives ($\Delta\%$) de la VOP, la FMD et la PA avant et après 9 semaines $\frac{1}{2}$ pour les deux groupes d'étude..... | 118 |
| Tableau 12 : moyennes \pm écarts types, différences absolues (Δ) et différences relatives ($\Delta\%$) des paramètres cognitifs avant et après 9 semaines $\frac{1}{2}$ pour les deux groupes..... | 121 |

Liste des figures

| | |
|---|-----|
| Figure 1 : Diagramme de flux | 87 |
| Figure 2 : Cardiofréquencemètre avec ceinture télémétrique (Suunto T6c, Vantaa, Finlande.....) | 90 |
| Figure 3 : Bicyclettes ergométriques utilisées pour le PEP'C-R | 90 |
| Figure 4 : Déroulement d'une séance de PEP'C-R alternant 4 min (rectangles blanc) au 1 ^{er} Seuil Ventilatoire (SV_1) et 1 min à 40 % du SV_1 (rectangles gris)..... | 91 |
| Figure 5 : La méthode de « Beaver » représentant l'évolution de la consommation de l'oxygène (VO_2) en fonction du rejet de gaz carbonique (VCO_2)..... | 93 |
| Figure 6 : L'épreuve cardio-respiratoire maximale..... | 93 |
| Figure 7 : La prise des mesures en spirométrie | 94 |
| Figure 8 : Échocardiographe Philips IE33 (Andover, MA, USA) | 95 |
| Figure 9 : Enregistrement PulsePen® : onde de pouls (en haut), ECG (en bas)..... | 98 |
| Figure 10 : Principe du calcul de la VOP avec le PulsePen® (d'après PulsePen.com) | 99 |
| Figure 11 : Le PulsePen® | 100 |
| Figure 12 : Échographe Prosound SSD-5500 (Aloka, Tokyo, Japan)..... | 102 |
| Figure 13 : Différentes étapes de la mesure de la FMD | 103 |
| Figure 14 : Tensiomètre de type Panasonic EW-BW10..... | 104 |
| Figure 15 : Brassard Ergoline couplé avec l'ergocycle..... | 104 |
| Figure 16 : Comparaison du 1 ^{er} seuil ventilatoire avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R..... | 114 |
| Figure 17 : Comparaison de la FC à SV_1 à l'inclusion avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R..... | 114 |
| Figure 18 : Comparaison de pic de consommation d'oxygène avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R | 115 |
| Figure 19 : Comparaison de la puissance maximale tolérée avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R | 115 |
| Figure 20 : Comparaison de la fréquence cardiaque maximale avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R | 116 |
| Figure 21 : Comparaison de la pression artérielle avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R..... | 118 |
| Figure 22 : Comparaison de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale avant et après..... | 119 |

| | |
|--|-----|
| Figure 23 : Comparaison de Flow-Mediated Dilation avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP’C-R..... | 119 |
| Figure 24 : Comparaison du score de MOCA avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP’C-R..... | 121 |
| Figure 25 : Comparaison du temps mis pour le TMT A avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP’C-R | 122 |
| Figure 26 : Comparaison du temps mis pour le TMT B avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP’C-R | 122 |
| Figure 27 : Comparaison du score de PASAT avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP’C-R..... | 123 |
| Figure 28 : Comparaison de la fluence sémantique avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP’C-R..... | 123 |

Liste des abréviations

ACC : American College of Cardiology
ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive
ADL : Activity of Daily Living
AMP-k : AMP-activated protein kinase
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AP : Activité Physique
APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie
Apo : Apolipoprotein
APTE : Activité Physique de Type Endurance
ATS : American Thoracic Society
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
BNP : Brain Natriuretic Peptide
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
bpm : battements par minute
CAMES : Centre Alsacien du Mieux Être des Seniors
CAPS : Consultation de l'Aptitude Physique pour la Santé
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CPP : Comité de Protection des Personnes
CPT : Capacité Pulmonaire Totale
CRP : C-Reactive Protein
CT : Cholestérol total
CV : Capacité Vitale
DE : Dépense Énergétique
Da-vO₂ : Différence artérioveineuse en O₂
DMO : Densité Minérale Osseuse
DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
DT2 : Diabète de Type 2
ECG : Électrocardiogramme
EE : Épreuve d'Effort
EM : Équivalent Métabolique
EMS : Éducateurs Médico-Sportifs
EHPAD : Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
ERFC : Évaluation Rapide des Fonctions Cognitives
ETT : Échocardiographie Trans-Thoracique
FC : Fréquence Cardiaque
FC_{max} : Fréquence Cardiaque maximale
FC_{réserve} : Fréquence Cardiaque de réserve
FeCO₂ : Fraction de gaz Carbonique dans l'air expiré

FeO₂ : Fraction d'Oxygène dans l'air expiré
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FiCO₂ : Fraction de gaz carbonique dans l'air inspiré
FiO₂ : Fraction d'Oxygène dans l'air inspiré
FMD : Flow-Mediated Dilatation
GADS : Goldberg Anxiety and Depression Scale
GC : Groupe Contrôle
GCON : Groupe d'Entraînement Continu
GE : Groupe d'Entraînement
GIE : Groupe d'Entraînement d'Intensité Élevée
GIF : Groupe d'Entraînement d'Intensité Faible
GIM : Groupe d'Entraînement d'Intensité Modérée
GIR : Groupe Iso-Ressource
GINT : Groupe d'Entraînement Intermittent
h : heure
H⁺ : Protons
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine Glyquée
HCO₃⁻ : Bicarbonate
HDL-C : High-Density Lipoprotein-Cholesterol
HR : Hazard Ratio
HTA : Hypertension artérielle
HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 %
IF : Impact Factor
IMC : Indice de Masse Corporelle
INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
INS : Institut National des Statistiques
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IPAQ : International Physical Activity Questionnaire
Kcal : Kilocalorie
KJ : kilojoule
K-MMSE : Version Coréenne du MMSE
LDL-C : Low-Density Lipoprotein-Cholesterol
MCI : Mild Cognitive Impairment
MCV : Maladie Cardio-Vasculaire
METs : Metabolic Equivalents of Task
Min : Minute
MMSE : Mini Mental State Examination
MOCA : Montreal Cognitive Assessment

NHC : Nouvel Hôpital Civil
NO : Monoxyde d'azote
NT-proBNP : N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
OGTT : Oral Glucose Tolerance Test
OMS : Organisation Mondiale de la santé
ONS : Observatoire National du Sport
OR : Odd Ratio
PA : Pression Artérielle
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PAO : Phosphatase Alcaline Osseuse
PAS : Pression Artérielle Systolique
PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test
PASE : Physical Activity Scale for the Elderly
PEP'C : Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle
PEP'C-R : Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle avec Récupération intermittente
PMA : Puissance Maximale Aérobie
PMT : Puissance Maximale Tolérée
PNNS : Programme National Nutrition-Santé
PP : Pression Pulsée
PRI : Projet de Recherche Interne
Q : Quartile
Q_{max} : Débit Cardiaque Maximal
RPE : Rating of Perceived Exertion scale
RR : Risque Relatif
sem : semaine
SF : Short Form
SNC : Système Nerveux Central
SPPB : Short Physical Performance Battery
SV₁ : Premier Seuil Ventilatoire
SV₂ : Deuxième Seuil Ventilatoire
SWEET : Square Wave Endurance Exercice Test
TG : Triglycéride
TM6 : Test de Marche de 6 minutes
TMT : Trail Making Test
TRIV : Temps de Relaxation IsoVolumique
TUG : Timed get Up and Go test
VE : Ventilation Minute
VEF : Volume Expiratoire Forcé
VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde
VES : Volume d'Éjection Systolique

VMM : Ventilation Maximale Minute
VO_{2max} : Consommation maximale d'Oxygène
VO_{2pic} : Pic de consommation d'Oxygène
VOP : Vitesse de l'Onde de Pouls
VTD : Volume Télédiastolique
VTS : Volume Télésystolique
vs : versus

I. Introduction : Politiques de santé publique en France et en Tunisie « vieillissement de la population : actuel et attendu, la sédentarité et la promotion de l'activité physique »

Le vieillissement de la population est un phénomène démographique incontournable que tous les pays occidentaux connaissent depuis plusieurs décennies (1). En France, comme dans la plupart des pays développés, la proportion des personnes âgées continue de croître sous l'effet de l'allongement de l'espérance de vie qui a atteint en 2016, 85,6 ans pour les femmes et 80,0 ans pour les hommes alors qu'elle avait diminué en 2015 pour la première fois chez les deux sexes depuis 1969 et par l'avancée en âge des générations du « baby-boom » (2, 3). Selon les dernières projections de population de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), en France métropolitaine, 32 % de la population française sera âgée de 60 ans ou plus en 2060, contre 23 % en 2011 (4) et 28 % sera âgée de 65 ans ou plus en 2040 contre 16 % en 2000 (2). Dans une cinquantaine d'années, la France pourrait également compter treize fois plus de centenaires, avec une estimation de près de 270 000 centenaires en 2070 (5).

À l'instar de la France, la situation de vieillissement dans les pays en voie de développement comme la Tunisie est encore plus préoccupante. La Tunisie est en pleine transition démographique, elle vient de passer d'un régime démographique à fécondité et mortalité élevées à un autre régime où l'une et l'autre sont basses. Ceci entraîne un rétrécissement de la base de la pyramide des âges et un élargissement de son sommet, caractéristique du vieillissement démographique (6). En Tunisie, le vieillissement de la population est accéléré par rapport à celui des pays européens principalement à cause de la baisse de la fécondité (2,1 enfants en 1999 contre 1,5 en 2014 et ce jusqu'à 2029 selon les estimations) et de l'allongement de l'espérance de vie moyenne, notamment grâce à l'amélioration du niveau de vie, des soins de santé et de la

nutrition. Elle vient en effet de passer de 72,1 ans en 2005 à 75,5 ans en 2014 et devrait atteindre 77 ans en 2029 (7). L'addition de ces trois facteurs a engendré une augmentation remarquable de la proportion des personnes âgées de plus de 65 ans en Tunisie, qui a dépassée 7 % en 2009 (8). De plus, selon les dernières projections de population de l'Institut National de la Statistique (INS), 17,7 % de la population tunisienne sera âgée de 60 ans ou plus en 2029, contre 9,8 % en 2009, et environ une personne sur cinq sera âgée de plus de 60 ans en 2039 (9).

Il a été bien montré que parmi les facteurs qui influencent aujourd'hui la santé des populations, le vieillissement de la société est crucial (10). En effet, en un peu plus d'un siècle, la conjonction de la baisse des taux de fécondité, des progrès en matière de Santé et Santé publique, de l'amélioration des conditions socio-économiques et de l'allongement de l'espérance de vie, s'est traduite par des changements structurels inédits dans notre société, qui dépassent largement le champ de la médecine. Ce vieillissement attendu de la société va soulever de nombreuses questions tant sur le plan sanitaire que médicosocial avec un défi de santé publique concernant l'optimisation de la qualité vie de toutes ces années de vie gagnées (11). S'il est vrai que la population âgée actuelle est bien plus active que celles des générations précédentes aux mêmes âges (12), on ne peut négliger le fait que l'incidence des maladies chroniques est aussi intrinsèquement liée au vieillissement (13). Plus précisément, ce vieillissement usuel de la population est associé à une augmentation de la prévalence de nombreuses pathologies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, le syndrome métabolique, les troubles cognitifs, et se traduit ainsi par un déclin du statut fonctionnel (14-17).

En effet, en France, la proportion des personnes déclarant avoir des maladies chroniques augmente fortement avec l'âge (49 % pour les 55-64 ans, 76 % pour les personnes âgées de 85 ans ou plus) (18). À partir de 70 ans, les limitations fonctionnelles sont plus fréquentes et multidimensionnelles, associant des problèmes physiques, sensoriels, cognitifs et psychiatriques.

En France, le nombre de personnes âgées dépendantes serait multiplié par 1,4 entre 2010 et 2030 (de 1 150 000 à 1 550 000 personnes) et par 2 entre 2010 et 2060 (de 1 150 000 à 2 300 000 personnes) (19). Ces limitations fonctionnelles sont plus importantes chez les sujets âgés dont le niveau d'activité physique (AP) est insuffisant et le déclin fonctionnel est plus marqué chez les sujets âgés sédentaires (20). Les études menées récemment ont montré que la sédentarité serait la quatrième cause de mortalité dans le monde, constituant actuellement une véritable pandémie (21). À l'heure actuelle, les sujets âgés de 65 ans et plus représentent un groupe d'âge de la population où la prévalence de la sédentarité est particulièrement élevée (19, 22). D'après l'enquête Eurobaromètre menée en 2002, seulement 18 % des personnes âgées de plus de 65 ans pratique une AP régulièrement (23). En France, d'après les résultats du Baromètre santé nutrition, enquête sur la population générale menée par l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) en 2008, 40 % des personnes âgées de 55 à 75 ans pratiquent un niveau d'AP équivalant aux recommandations de santé publique (24). Une deuxième enquête nationale a été menée en 2013 sur la pratique de l'AP chez les adultes en France et a montré que 50 % des seniors de plus de 65 ans sont sédentaires (25). Devant ce constat, une politique de santé publique en faveur de l'AP chez les personnes âgées a été initiée en France à travers différents plans nationaux. Le plan « Bien vieillir » 2007-2009 a consacré des mesures spécifiques à la promotion de l'AP chez les personnes âgées de 55 à 75 ans (26). Le rapport « Retrouver sa liberté de mouvement », élaboré par Toussaint (2008) dans le cadre du plan national de prévention par la pratique de l'AP, a consacré un chapitre spécifique débouchant sur 10 propositions concrètes pour la promotion de l'AP chez les seniors (27). Plus récemment, le Programme National Nutrition-Santé (PNNS) a mis en place des objectifs nutritionnels spécifiques pour les personnes âgées et des recommandations pour la pratique de l'AP, qui ont fait l'objet de guides pour la population de plus de 55 ans, mais aussi pour « les aidants des personnes âgées » (28).

En Tunisie, les progrès sociaux et économiques développés depuis 1956 ont conduit également à des changements culturels concernant les mauvaises habitudes alimentaires, la diminution de l'AP et un large éventail de maladies chroniques (29). Selon, l'enquête réalisée par l'Observatoire National du Sport (ONS) en 2010 en collaboration avec l'INS, 17,2 % des tunisiens pratiquent une AP soit moins d'un tunisien sur cinq. Il ressort de l'enquête également une baisse de la pratique sportive chez les plus de 60 ans, avec seulement 6 % pour les 51-55 ans, 5,1 % pour les 56-60 ans, le taux le plus bas est constaté chez les plus de 61 ans avec seulement 3,5 % qui pratiquent une AP (30). Or, malgré cette augmentation spectaculaire du nombre des personnes sédentaires en Tunisie, à notre connaissance, peu de mesures d'envergures ont été développées pour la promotion de l'AP et la lutte contre la sédentarité chez les tunisiens. En 2012, le bureau de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en Tunisie conjointement avec le Ministère de la Santé Publique ont mis en œuvre 47 programmes regroupés en onze catégories qui visent à remplir des objectifs stratégiques de santé publique. L'un de ces programmes vise à prévenir ou réduire les facteurs de risque pour la santé associés à la sédentarité (31).

Dans ce contexte, la promotion d'une activité physique de type endurance (APTE) et la réduction des comportements sédentaires présentent un intérêt majeur de santé publique, notamment dans la lutte contre les maladies chroniques chez les seniors (20).

Les interventions de prévention en matière de vieillissement visent idéalement à offrir à l'individu les meilleures chances de vieillir le mieux possible, harmonieusement et dans de bonnes conditions physiques et psychiques en limitant le risque de survenue de la dépendance (ce que beaucoup appellent un « vieillissement réussi » (32). Selon la Haute autorité de santé (HAS) l'activité physique et sportive intervient dans la prévention primaire et secondaire de nombreuses maladies chroniques et doit aujourd'hui être considérée comme une thérapeutique à part entière (33). En effet, de nombreuses études ont montré des bénéfices significatifs de la pratique

régulière d'une APTE chez le senior sur le risque de développer les maladies cardio- et neuro-vasculaires, métaboliques (34-36), sur les performances cardio-respiratoires (37), la préservation des capacités cognitives (38), et le risque de survenu de certains cancers (39). Les effets bénéfiques sont également mesurables pendant et après le traitement d'un cancer (40, 41). L'amélioration de la qualité de vie, du bien-être général, du sommeil, de la thymie et de la libido sont d'autres bénéfices rapportés (42).

Même si les plus de 70 ans sont faiblement représentés dans la plupart de ces études, la pratique régulière d'une APTE dans ce groupe d'âge doit être encouragé sur le plan de la santé publique d'autant plus que des bénéfices pour la santé ont pu être observé avec une reprise tardive (après 70 ans) d'une APTE (43, 44).

Dans ce contexte, notre équipe a montré dans une étude de cohorte incluant 150 participants, une amélioration significative des performances cardio-respiratoires maximales et des paramètres d'endurance chez des « jeunes seniors » (60 ans) et chez des « seniors âgés » (70 ans) après 18 séances et en 9 semaines d'un programme supervisé et personnalisé d'exercices en endurance sur cycle, selon un protocole à charge variable, comprenant successivement des séquences à charge moyenne et des séquences à charge élevée (le Programme d'Endurance Personnalisé sur Cycle [PEP'C]) (37).

Cependant, ce programme a connu quelques limites rencontrées en pratique principalement du fait que certains participants, en l'occurrence les plus âgés, ne pouvaient pas maintenir ou améliorer l'intensité élevée des charges de l'entraînement du PEP'C pendant les 9 semaines suite à la survenue de douleurs ostéo-musculaires et par l'absence de diminution de la fréquence cardiaque (FC) sous l'effet de l'entraînement.

Ainsi, ce travail de thèse consiste à évaluer et valider à travers une étude prospective randomisée, un protocole de réentraînement alternatif sur ergocycle dérivé du PEP'C chez une

population sédentaire de plus de 70 ans : « le PEP'C à charge constante avec récupération intermittente » (PEP'C-R).

Ainsi, **les objectifs principaux** de ce travail de thèse consistent à déterminer les effets de ce nouveau protocole de réentraînement à l'effort, le PEP'C-R, sur les paramètres d'endurance et les paramètres cardio-respiratoires maximaux chez les seniors de plus de 70 ans.

Les objectifs secondaires consistent à déterminer les effets du PEP'C-R sur la fonction vasculaire (à la fois sur la pression artérielle, sur la vitesse de l'onde de pouls (VOP) et sur la dilatation flux-dépendante (FMD)), et sur les performances cognitives des seniors de plus de 70 ans.

II. Première partie : Bénéfices généraux de la pratique de l'activité physique de type endurance (APTE) chez les seniors de plus de 70 ans

Cette revue systématique de la littérature présente successivement les bénéfices bien démontrés, les bénéfices plus récemment démontrés, et ceux qui doivent encore être confirmés tant en prévention primaire que secondaire sur les affections chroniques, la qualité de vie, et la mortalité, de l'APTE chez les personnes âgées de plus de 70 ans.

1. Les bénéfices bien démontrés

a) Bénéfices de l'APTE sur la mortalité

Plusieurs études longitudinales ont rapporté un impact bénéfique de l'APTE sur la mortalité, y compris chez les plus âgés (45). Cet effet est principalement expliqué par la réduction de la morbi-mortalité associée aux maladies cardio-vasculaires et métaboliques (46). Les études d'intervention conduites chez les 70 ans ou plus et incluses dans cette revue apportent des résultats concordants (Tableau 1).

Dans une étude australienne incluant 12201 hommes âgés, Almeida et *al.*, ont observé que les seniors qui ont pratiqué une APTE rigoureuse à raison de 1050 METs min/sem (METs - *Metabolic Equivalents Task*) (Tableau 2) ont augmenté leur chance de survie de 1,6 fois après 11 ans comparés aux seniors sédentaires (47).

Dans une étude de cohorte menée par Kokkinos et *al.*, il a été montré que la capacité d'effort physique évaluée en METs lors d'un test d'effort maximal est un facteur prédictif indépendant de mortalité toutes causes confondues chez les seniors. En effet, par rapport aux seniors qui n'ont pas atteints une valeur "seuil" de 5 METs (soit environ 18 ml/kg/min de pic de consommation

d'oxygène - VO_{2pic}), le risque de décès était diminué de 38 % pour les seniors moyennement actifs (entre 5,1 et 6,0 METs) et de 61 % pour les plus actifs (> à 9 METs) (48).

Ce bénéfice a été également retrouvé dans la *Jerusalem Longitudinal Cohort Study* dans des populations très âgées suivies pendant 6 ans en moyenne. La pratique de la marche au moins 4h par semaine (792 METs min/sem) réduisait significativement la mortalité de 13,5 % chez les pratiquants en comparaison à des seniors sédentaires (9,9 % vs. 23,4 %) (49). Ce bénéfice de l'APTE sur la survie des personnes âgées, a également été bien étayé dans une autre étude consécutive plus récente, où Stessman et *al.*, ont rapporté une diminution du taux de la mortalité pour les seniors ayant débuté tardivement la pratique d'une APTE. En effet, la pratique d'une APTE réduit la mortalité significativement chez les pratiquants en comparaison aux sédentaires à 70 ans (27,2 % vs. 15,2 %, $p < 0,001$), 78 ans (40,8 % vs. 26,1 %, $p < 0,001$) et 85 ans (24,4 % vs. 6,8 %, $p < 0,001$) (50).

L'équipe de Paganini-Hill et *al.*, en réalisant un suivi longitudinal de 28 ans de 8 502 hommes et femmes, ont montré une réduction de la mortalité de 15 à 35 % chez les sujets qui ont exercé une APTE au moins 30 minutes (693 METs min/sem) par jour comparativement aux sujets qui sont restés sédentaires (51). Une autre étude a confirmé ces résultats en analysant les facteurs de risque de mortalité à 5 ans de sujets non-institutionnalisés. Une diminution significative de 44 % de la mortalité a été rapportée chez les seniors ayant pratiqué des APTE vigoureuses comparativement aux sédentaires (52).

Les mêmes bénéfices ont également été rapportés chez des sujets très âgés fragiles (53). À partir des données de la *Physician's Health Study*, Yates et *al.*, ont rapporté que la probabilité d'un homme de 72 ans physiquement actif de vivre encore pendant 20 ans était augmentée de 10% par rapport à un homme sédentaire (54,0 % vs. 44,0 %, respectivement) (54). Chez des sujets très âgés fragiles non institutionnalisés en Italie, la pratique d'une APTE d'au moins

2 heures/semaine (396 METs min/sem) augmente la survie de 15 % comparativement à ceux qui ont pratiqué moins de 2 heures (55).

Dans une étude finlandaise, Stenholm et *al.*, ont montré que l'absence d'APTE est associée à un hazard ratio (HR) de mortalité globale de 1,73 contre 1,26 pour la pratique d'une APTE modérée. Un effet dose-réponse a également été rapporté après un suivi de 10 ans, avec pour les sujets sédentaires un risque de mortalité presque doublé en comparaison aux sujets les plus actifs (56). La même tendance a été observée par Manini et *al.*, qui ont montré chez des seniors suivis pendant 6 ans, un taux de mortalité inversement proportionnel à l'APTE. En effet, le risque de décès est le double (24,7 % vs. 12,1 %) lorsque les seniors présentaient la dépense énergétique la plus faible (inférieure à 521 kcal/jours) par rapport à ceux avec une dépense énergétique plus élevée (supérieure à 770 kcal/jours) (57).

Des résultats similaires ont pu être rapportés par Arem et *al.*, où les seniors, qui ont exercé une intensité d'APTE équivalant à 1350 et jusqu'à 2400 METs min/sem, ont une chance de survie plus élevée par rapport à ceux qui ont exercé une APTE entre 6 et 1350 METs min/sem (58). Une autre étude de cohorte américaine a montré que les sujets qui ne font pas de marche ou ceux qui marchent un jour par semaine ont un risque de décès 2,5 fois plus élevé par rapport à ceux qui ont marché plus de 4 fois par semaine (59). Cette relation dose-réponse entre l'APTE et le taux de mortalité a été aussi bien étayée dans d'autres études, où les sujets âgés qui cessent la pratique de l'APTE augmentent leur risque de décès en rejoignant celui des sédentaires (50, 60).

La diminution de la mortalité totale et spécifique chez les seniors qui ont pratiqué des APTE comparativement aux seniors sédentaires a été observée dans d'autres études. Par exemple, Bijen et *al.*, ont rapporté dans une cohorte de 802 hommes âgés, que la pratique de la marche ou de la bicyclette pendant 30 minutes au moins trois fois par semaine (294-360 METs min/sem) est associée à une réduction significative de la mortalité cardio-vasculaire et totale, respectivement

de 31 % et 39 % (61). Patel et *al.*, ont également observé dans une étude de cohorte américaine incluant 5 503 personnes âgées, une diminution de la mortalité totale et cardio-vasculaire pour les personnes âgées qui ont pratiqué au moins une APTE équivalant à 1 jusqu'à 499 METs/semaine. Il a également été rapporté dans cette étude, un effet dose-réponse significatif entre les niveaux de l'APTE et le risque de mortalité totale et cardiovasculaire chez les seniors (62).

Dans une autre étude européenne, Knops et *al.*, ont observé une diminution significative de 37 % de la mortalité totale à 10 ans chez des seniors non institutionnalisés qui ont pratiqué des APTE comparativement à ceux qui étaient sédentaires. Cette étude comporte aussi l'évaluation des mortalités spécifiques où seules les mortalités d'origine cardio-vasculaire et par cancer sont significativement diminuées, respectivement de 35,0 % et 36,0 % (63). De manière similaire, Gregg et *al.*, ont montré une réduction du risque de mortalité totale, cardio-vasculaire et par cancer de 40,0 à 50,0 % pendant 12,5 ans chez des femmes seniors qui ont augmenté progressivement leur activité de marche de 1 mile/jour avec un suivi de 12,5 ans (64). Cette étude a aussi montré que les femmes sédentaires qui ont débuté tardivement la pratique de l'APTE ont trouvé leur mortalité diminuée avec un taux de mortalité similaire à celui observé chez les femmes actives. À l'inverse, les femmes âgées qui ont cessé la pratique d'une APTE ont trouvé leur taux de mortalité augmenté en rejoignant celui des sédentaires.

Dans une autre étude de cohorte norvégienne évaluant la mortalité chez des seniors atteints d'une démence pendant 27 ans, Rosness et *al.*, ont observé une diminution plus importante de la mortalité chez les seniors qui ont pratiqué une APTE d'intensité élevée supérieure à 1260 METs min/sem comparativement à ceux qui ont pratiqué une APTE d'intensité faible ou élevée inférieure à 1260 METs min/sem (65).

Ces dernières données soulèvent raisonnablement la question de l'intensité optimale à atteindre pour impacter positivement la mortalité, les résultats des études étant divergents.

Certaines études ont rapporté une diminution de la mortalité qui est observable pour des APTE de faible intensité (14, 66). D'autres études ont objectivé une diminution du risque de la mortalité totale de 77 % pour les seniors qui ont pratiqué une APTE d'intensité élevée, par rapport à ceux qui ont pratiqué une APTE de faible intensité (67). Cependant, dans d'autres études plus récentes, la pratique d'une APTE d'intensité modérée et élevée apportent des bénéfices supplémentaires sur la mortalité comparativement aux APTE de faible intensité, telle que l'étude de cohorte de Martinez-Gomez et *al.*, en évaluant 611 personnes âgées diabétiques non-institutionnalisées, qui rapporte un taux de mortalité de 38,0 % et de 37,0 % lorsque les seniors ont pratiqué une APTE d'intensité modérée et élevée respectivement, contre 59,0 % lorsqu'ils ont pratiqué une APTE de faible intensité (68). La même tendance a été rapportée par Park et *al.*, sur la mortalité totale et cardio-vasculaire (69).

L'absence d'un tel bénéfice supplémentaire sur la mortalité a été rapportée aussi dans une étude prospective de cohorte incluant 433 femmes âgées de plus de 70 ans, où la pratique d'une APTE de forte intensité a apporté des bénéfices similaires à celle d'intensité modérée (60).

Au final, le bénéfice en termes de gain sur la mortalité chez les seniors apparaît dépendre de l'intensité mais aussi de la dépense énergétique totale liée à l'APTE (volume d'APTE = intensité \times durée \times fréquence). Elle est généralement mesurée en METs (1 à 1,5 METs = sédentarité). Cette relation dose-réponse linéaire inverse entre le volume d'APTE et le taux de mortalité a bien été étayé dans une étude de cohorte prospective incluant 285 sujets âgés (70). D'autres études plus récentes ont amplement confirmé ce constat, où une diminution de la mortalité totale a été observée chez les seniors qui ont pratiqué la marche ou la bicyclette plus de 30 minutes par jour (696-840 METs min/sem) en les comparant avec ceux qui ont fait moins de 696 METs min/sem (71). De même, Ueshima et *al.*, ont observé que la pratique d'une APTE supérieure à 495 METs min/sem a davantage diminué le risque de mortalité totale et par maladie cardio-

vasculaire qu'une APTE équivalant à 99 METs min/sem (72). La même tendance a été observée par Brown et *al.*, où la pratique d'une APTE ≥ 5 fois/semaine contribue à diminuer de 27,0 % la mortalité comparativement à une APTE de faible volume (1-2 fois/semaine) ou de volume modéré (3-4 fois/semaine) (73).

Tableau 1 : APTE et mortalité : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans

| Références | Population et interventions | Résultats |
|------------------------------|---|---|
| Rakowski et al., (1992) (59) | - 5 901 sujets âgés de plus de 70 ans - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 5 ans | Mortalité à 5 ans (une APTE élevée étant comme référence : marche supérieure à 4 jours/sem) - Marche : 2-3 jours/sem : RR = 1,72 ; IC 95 % (1,01-2,05) - Marche : 1 jour/sem : RR = 1,48 ; IC 95 % (0,70-3,10) - Marche : < 1 jour/sem : RR = 2,49 ; IC 95 % (1,64-3,80) |
| Sherman et al., (1994) (70) | - 285 sujets âgés de plus de 70 ans - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 10 ans | Mortalité à 10 ans (comparaison par rapport au quartile (Q1) d'APTE le plus bas) Hommes Q2 : RR = 5 ; IC 95 % 0,67 (0,32-1,38) Q3 : RR = 5 ; IC 95 % 0,59 (0,26-1,34) Q4 : RR = 5 ; IC 95 % 0,46 (0,20-1,03) Femmes Q2 : RR = 5 ; IC 95 % 0,70 (0,38-1,29) Q3 : RR = 5 ; IC 95 % 0,26 (0,12-0,55) Q4 : RR = 5 ; IC 95 % 0,39 (0,20-0,77) |
| Bijnen et al., (1998) (61) | - 802 hommes (âge moyen : 71,0 ± 5,2 ans) - Évaluation par un questionnaire sur l'APTE à l'inclusion (marche, bicyclette, jardinage, petits boulots, loisirs et sport) - Suivi : 10 ans | Mortalité totale et cardiovasculaire à 10 ans du groupe d'APTE le plus actif vs. le groupe le moins actif - Mortalité totale : RR = 0,77 ; IC 95 % (0,59-1,00) ; p = 0,04 - Mortalité cardio-vasculaire : RR = 0,70 ; IC 95% (0,48-1,01) ; p = 0,04 |
| Fried et al., (1998) (52) | - 5 201 sujets âgés non institutionnalisés (âge moyen : 73 ans) - Évaluation à l'inclusion de 78 items dont l'APTE - Suivi : 4,8 ans | Mortalité à 5 ans, l'absence d'APTE considérée comme référence : - Exercice modéré (4100-7908 kJ/semaine) : RR = 0,72 ; IC 95% (0,55-0,93) - Exercice vigoureux (> 7908 kJ/semaine) : RR = 0,56 ; IC 95% (0,43-0,74) |

Tableau 1 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|------------------------------|--|--|
| Stessman et al., (2000) (49) | <ul style="list-style-type: none"> - 456 sujets âgés de plus de 70 ans - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 6 ans | <p>Mortalité à 6 ans (l'absence d'APTE considérée comme référence : marche inférieure à 4h/sem)</p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE modérée (marche au moins 4h/sem : RR = 0,41 (0,19-0,91) - APTE au moins 2 fois/sem : RR = 0,73 (0,33-1,62) - APTE régulière au moins 1h/jour : RR = 0,14 (0,04-0,50) |
| Gregg et al., (2003) (64) | <ul style="list-style-type: none"> - 9 518 sujets âgés (âge moyen : 76,9 ± 4,9 ans) - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 12,5 ans | <p>Mortalité totale à 12,5 ans (une DE inférieure à 163 kcal/semaine étant la référence pour la pratique totale d'une APTE)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DE entre 163-503 : HR = 0,73 ; IC 95 % (0,64-0,82) - DE entre 504-1045 : HR = 0,77 ; IC 95 % (0,68-0,87) - DE entre 1046-1906 : HR = 0,62 ; IC 95 % (0,54-0,71) - DE ≥ 1907 : HR = 0,68 ; IC 95 % (0,59-0,78) <p>Mortalité cardio-vasculaire à 12,5 ans (une DE inférieure à 163 kcal/semaine étant la référence pour la pratique totale d'une APTE)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DE entre 163-503 : HR = 0,65 ; IC 95 % (0,53-0,79) - DE entre 504-1045 : HR = 0,70 ; IC 95 % (0,57-0,85) - DE entre 1046-1906 : HR = 0,60 ; IC 95 % (0,48-0,75) - DE ≥ 1907 : HR = 0,58 ; IC 95% (0,46-0,74) <p>Mortalité totale à 12,5 ans (une DE inférieure à 70 kcal/semaine étant la référence pour la marche)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DE entre 70-186 : HR = 0,91 ; IC 95 % (0,81-1,02) - DE entre 187-419 : HR = 0,78 ; IC 95 % (0,68-0,88) - DE entre 420-897 : HR = 0,71 ; IC 95 % (0,63-0,82) - DE ≥ 898 : HR = 0,71 ; IC 95% (0,62-0,82) <p>Mortalité cardio-vasculaire à 12,5 ans (une DE inférieure à 70 kcal/semaine étant la référence pour la marche)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DE entre 70-186 : HR = 0,88 ; IC 95 % (0,73-1,06) - DE entre 187-419 : HR = 0,66 ; IC 95 % (0,53-0,82) - DE entre 420-897 : HR = 0,68 ; IC 95 % (0,55-0,84) - DE ≥ 898 : HR = 0,61 ; IC 95% (0,49-0,78) |

Tableau 1 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|------------------------------------|--|---|
| Landi et <i>al.</i> , (2004) (55) | <ul style="list-style-type: none"> - 2 757 sujets âgés fragiles non institutionnalisés (âge moyen : 78,2 ± 9,5 ans) - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire (MDS-HC) - Suivi : 10 mois | <p><i>RR de décès pendant le suivi chez les sujets actifs vs. les inactifs (référence)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - RR = 0,51 ; IC 95 % (0,35-0,73) |
| Knoops et <i>al.</i> , (2004) (63) | <ul style="list-style-type: none"> - 2 339 sujets âgés non institutionnalisés âgés de 70 à 90 ans issus de 11 pays européens - Évaluation à l'inclusion de l'adhésion à un régime méditerranéen et à des règles hygiéno-diététiques incluant l'APTE. - Suivi : 10 ans | <p><i>Mortalité totale et spécifique à 10 ans. L'APTE évaluée par questionnaire (de Voorrips ou de Morris) :</i></p> <p>Tertile intermédiaire ou élevé vs. absence d'activité (référence) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR mortalité totale = 0,63 ; IC 95 % (0,55-0,72) - HR mortalité coronarienne = 0,72 ; IC 95 % (0,48-1,07) |
| Manini et <i>al.</i> , (2006) (57) | <ul style="list-style-type: none"> - 302 sujets âgés (âge moyen : 74,8 ± 2,9 ans) - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 6,1 ans | <p><i>Mortalité totale à 6,1 ans (une DE inférieure à 521 kcal/semaine étant la référence)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - DE entre 521-770 : HR = 0,65 ; IC 95 % (0,33-1,28) - DE entre 504-1045 : HR = 0,33 ; IC 95 % (0,15-0,74) |
| Yates et <i>al.</i> , (2008) (54) | <ul style="list-style-type: none"> - 2 357 sujets âgés diabétique (âge moyen : 72 ans) - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 25 ans | <p><i>Mortalité totale à 25 ans (L'absence d'APTE étant la référence) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE : 1-4 fois/mois : HR = 0,78 ; IC 95 % (0,67-0,91) - APTE : 2-4 fois /sem : HR = 0,72 ; IC 95 % (0,62-0,83) - APTE : ≥ 5 fois /sem : HR = 0,81 ; IC 95 % (0,69-0,96) |

Tableau 1 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|-----------------------------------|--|---|
| Stessman et al., (2009) (50) | - 17 109 sujets âgés entre 70 et 88 ans - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 18 ans | Mortalité à 18 ans (le risque de la mortalité est diminué par la pratique de l'APTE) - À partir de 70 ans : HR = 0,61 ; IC 95 % (0,38-0,96) - À partir de 78 ans : HR = 0,69 ; IC 95 % (0,48-0,98) - À partir de 85 ans : HR = 0,42 ; IC 95 % (0,25-0,68) |
| Ueshima et al., (2010) (72) | - 11 671 femmes (âge moyen : 74,0 ± 5,4) - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi 6 ans | Mortalité totale à 6 ans (l'absence d'APTE étant la référence) - APTE : 1-2 jour/sem : HR = 0,67 ; IC 95 % (0,52-0,86) - APTE : 3-4 jour/sem : HR = 0,46 ; IC 95 % (0,36-0,59) - APTE : > 5 jour/sem : HR = 0,39 ; IC 95 % (0,31-0,49) Mortalité cardio-vasculaire à 6 ans (l'absence d'APTE étant la référence) - APTE : 1-2 jour/sem : HR = 0,53 ; IC 95 % (0,33-0,83) - APTE : 3-4 jour/sem : HR = 0,44 ; IC 95 % (0,29-0,68) - APTE : > 5 jour/sem : HR = 0,35 ; IC 95 % (0,23-0,51) |
| Kokkinos et al., (2010) (48) | - 5 314 hommes (âge moyen : 71,4 ± 5,0 ans) - Évaluation par un test maximal à l'inclusion - Suivi : 20 ans | Mortalité à 20 ans (METs ≤ 4 étant la référence) - METs = 4,1-5 ; HR = 0,93 ; IC 95 % (0,83-1,04) - METs = 5,1-6 ; HR = 0,62 ; IC 95 % (0,54-0,71) - METs = 6,1-7 ; HR = 0,53 ; IC 95 % (0,46-0,62) - METs = 7,1-8 ; HR = 0,53 ; IC 95 % (0,44-0,64) - METs = 8,1-9 ; HR = 0,48 ; IC 95 % (0,38-0,60) - METs ≥ 9 ; HR = 0,39 ; IC 95 % (0,32-0,49) |
| Paganini-Hill et al., (2011) (51) | - 8 371 hommes et femmes âgées de plus de 70 ans - Évaluation par un questionnaire sur l'APTE à l'inclusion - Suivi : 28 ans | Mortalité à 28 ans (l'absence d'APTE étant la référence) - APTE (15 min/jour) : RR = 0,90 ; IC 95 % (0,83-0,99) - APTE (30 min/jour) : RR = 0,88 ; IC 95 % (0,81-0,95) - APTE (45 min/jour) : RR = 0,81 ; IC 95 % (0,74-0,88) - APTE (1h/jour) : RR = 0,84 ; IC 95 % (0,78-0,90) - APTE (2h et plus/jour) : RR = 0,84 ; IC 95 % (0,78-0,91) |
| Ottenbacher et al., (2012) (67) | - 948 sujets âgés (âge moyen : 82,2 ± 4,5 ans) - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire (PASE score) - Suivi : 3 ans | Mortalité à 3 ans (l'absence d'APTE étant la référence) - APTE faible : RR = 0,50 ; IC 95 % (0,31-0,82) - APTE modérée : RR = 0,36 ; IC 95 % (0,21-0,62) - APTE élevée : RR = 0,45 ; IC 95 % (0,26-0,78) |

Tableau 1 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|---|--|--|
| Xue et <i>al.</i> , (2012) (60) | <ul style="list-style-type: none"> - 433 femmes (âge moyen : 73,9 ± 2,8 ans) - Évaluation par un questionnaire sur l'APTE à l'inclusion - Suivi : 12 ans | <p>Mortalité totale à 12 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déclin rapide de l'APTE : HR = 2,34 ; IC 95 % (1,20-4,59). - Absence d'APTE : HR = 3,34 ; IC 95% (1,72-6,47) |
| Park et <i>al.</i> , (2012) (69) | <ul style="list-style-type: none"> - 5 079 femmes âgées de plus de 70 ans - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire (PASE score) - Suivi : 8 ans | <p>Mortalité totale à 8 ans (un niveau d'APTE bas étant la référence)</p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE modérée : HR = 0,79 ; IC 95 % (0,68-0,92) - APTE élevée : HR = 0,60 ; IC 95 % (0,51-0,71) <p>Mortalité cardio-vasculaire à 8 ans (un niveau d'APTE bas étant la référence)</p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE modérée : HR = 0,78 ; IC 95 % (0,60-1,01) - APTE élevée : HR = 0,53 ; IC 95 % (0,40-0,71) |
| Schultz-Larsen et <i>al.</i> , (2012) (71) | <ul style="list-style-type: none"> - 1 021 hommes et femmes (âge moyen : 79,0 ± 2,2 ans) - Évaluation par un questionnaire sur l'APTE à l'inclusion (marche et bicyclette) - Suivi : 14 ans | <p>Mortalité à 14 ans (un niveau modéré d'APTE étant la référence)</p> <p>APTE de faible intensité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes : HR = 1,49 ; IC 95 % (1,18-1,87), $p < 0,01$ - Hommes : HR = 1,48 ; IC 95 % (1,12-1,94), $p < 0,01$ <p>APTE de haute intensité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes : HR = 1,21 ; IC 95 % (0,85-1,72) - Hommes : HR = 0,69 ; IC 95 % (0,45-1,06) |
| Brown et <i>al.</i> , (2012) (14) | <ul style="list-style-type: none"> - 18 748 hommes et femmes âgés de plus de 70 ans - Évaluation par un questionnaire sur l'APTE à l'inclusion - Suivi : 13 ans | <p>Mortalité à 13 ans (l'absence d'APTE étant la référence)</p> <p>Femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE très faible : HR = 0,67 ; IC 95 % (0,58-0,76) - APTE modérée : HR = 0,56 ; IC 95 % (0,46-0,68) - APTE très élevée : HR = 0,52 ; IC 95 % (0,44-0,62) <p>Hommes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE très faible : HR = 0,86 ; IC 95 % (0,76-0,98) - APTE modérée : HR = 0,88 ; IC 95 % (0,78-0,99) - APTE très élevée : HR = 0,73 ; IC 95 % (0,67-0,79) |

Tableau 1 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|-----------------------------|---|---|
| Patel et al., (2013) (62) | <ul style="list-style-type: none"> - 5 503 hommes et femmes (âge moyen : 73,0 ± 6,0 ans) - Évaluation par un questionnaire sur l'APTE à l'inclusion - Suivi : 13 ans | <p>Mortalité totale et cardiovasculaire à 13 ans (l'absence d'APTE étant la référence)</p> <p>Mortalité totale</p> <ul style="list-style-type: none"> - METs-min/sem = 1 à 499 ; HR = 0,89 ; IC 95 % (0,77-1,02) - METs-min/sem = 500 à 999 ; HR = 0,79 ; IC 95 % (0,68–0,92) - METs-min/sem = ≥ 1000 ; HR = 0,67; IC 95 % (0,59-0,77) <p>Mortalité cardio-vasculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - METs-min/sem = 1 à 499 ; HR = 0,76 ; IC 95 % (0,62-0,94) - METs-min/sem = 500 à 999 ; HR = 0,72 ; IC 95 % (0,57-0,91) - METs-min/sem = ≥ 1000 ; HR = 0,65 ; IC 95 % (0,52-0,79) |
| Brown et al., (2013) (73) | <ul style="list-style-type: none"> - 3 938 sujets âgés de plus de 70 ans - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 12,1 ans | <p>Mortalité à 12,1 ans (l'absence d'APTE considérée comme référence)</p> <p>Catégorie des sujets âgés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujet peu actif : HR = 0,77, IC 95 % (0,63-0,93) - Sujet moyennement actif : HR = 0,81, IC 95 % (0,67-0,97) - Sujet très actif : HR = 0,73, IC 95 % (0,60-0,89) <p>Catégorie des sujets très âgés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujet peu actif : HR = 0,73, IC 95 % (0,59-0,90) - Sujet moyennement actif : HR = 0,73, IC 95 % (0,58-0,92) - Sujet très actif : HR = 0,59, IC 95 % (0,47-0,73) |
| Almeida et al., (2014) (47) | <ul style="list-style-type: none"> - 12 201 hommes âgés (71,7 ± 4,2 ans) - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 11 ans | <p>HR de décès pendant le suivi chez les sujets actifs vs. les inactifs</p> <p>HR = 0,74, 95 % CI (0,68-0,81)</p> |
| Rosness et al., (2014) (65) | <ul style="list-style-type: none"> - 31 086 sujets âgés (âge moyen : 72,4 ± 3,6 ans) - Évaluation par un questionnaire sur l'APTE à l'inclusion - Suivi : 27 ans | <p>Mortalité liée à la démence à 27 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE faible < 3h/semaine : HR = 0,74 ; IC 95 % (0,62- 0,88) - APTE faible > 3h/semaine : HR = 0,61 ; IC 95 % (0,51-0,73) - APTE élevée < 3h/semaine : HR = 0,50 ; IC 95 % (0,41-0,61) - APTE élevée > 3h/semaine : HR = 0,56 ; IC 95 % (0,43-0,72) |

Tableau 1 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|---|---|---|
| Stenholm <i>et al.</i> , (2015) (56) | <ul style="list-style-type: none"> - 1 149 hommes et femmes âgés de plus de 70 ans - Évaluation par un questionnaire sur l'APTE à l'inclusion - Suivi : 10 ans | <p><i>Mortalité à 10 ans : en fonction de l'historique de l'APTE (physiquement actif étant la référence)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE modérée (score 3-4) : HR = 1,26 ; IC 95 % (0,57-2,79) - Pas d'APTE : HR = 1,73 ; IC 95 % (0,78-3,82) <p><i>Mortalité à 10 ans (physiquement actif étant la référence avec un score entre 5 et 6)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - APTE modérée (score 3-4) : HR = 1,44 ; IC 95 % (0,97-2,14) - APTE faible (score 1-2) : HR = 1,47 ; IC 95 % (0,95-2,26) - Pas d'APTE : HR = 1,86 ; IC 95 % (1,12-3,09) |
| Arem <i>et al.</i> , (2015) (58) | <ul style="list-style-type: none"> - 61356 sujets âgés de plus de 70 ans - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 14,2 ans | <p><i>Mortalité totale à 14,2 ans (l'absence d'APTE étant la référence)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - METs h/sem = 0,1-7,5 ; HR = 0,77 ; IC 95 % (0,74-0,81) - METs h/sem = 7,5-15 ; HR = 0,65 ; IC 95 % (0,62-0,68) - METs h/sem = 15-22,5 ; HR = 0,62 ; IC 95 % (0,59-0,65) - METs h/sem = 22,5-40 ; HR = 0,60 ; IC 95 % (0,57-0,62) - METs h/sem = 40-75 ; HR = 0,54 ; IC 95 % (0,49-0,60) - METs h/sem \geq 75 ; HR = 0,67 ; IC 95 % (0,52-0,85) |
| Martinez-Gomez <i>et al.</i> , (2015) (68) | <ul style="list-style-type: none"> - 611 sujets âgés diabétique (âge moyen : 72,1 \pm 7,6 ans) - Évaluation de l'APTE à l'inclusion par questionnaire - Suivi : 8,3 ans | <p><i>Mortalité totale à 8,3 ans (l'absence d'APTE étant la référence)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets peu actifs : HR = 0,72 ; IC 95 % (0,49-1,08) - Sujets moyennement actifs : HR = 0,47 ; IC 95 % (0,31-0,70) - Sujets très actifs : HR = 0,52 ; IC 95 % (0,32-0,82) |

APTE : Activité Physique de Type Endurance ; HR : Hazard Ratio ; RR : Risque Relatif ; IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 % ; Q : Quartile ; METs : Metabolic Equivalents of Task ; MDS-HC : Minimum Data Set for Home Care ; PASE : Physical Activity Scale for the Elderly ; DE : Dépense Énergétique ; KJ : kilojoule ; sem : semaine.

Tableau 2 : Classement de diverses activités physiques par valeur de dépense énergétique approximative, en METs (équivalents métaboliques d'un effort physique) (d'après Ainsworth et al., (74))

| Très faible ≤ 3 METS | Faible >3 METS et ≤ 5 METS | Moyen >5 METS et ≤ 7 METS | élevée >7 METS et ≤ 9 METS | Très élevée > 9 METS |
|--|--|--|---|---|
| Activités domestiques | | | | |
| <input type="checkbox"/> Se doucher, se raser, s'habiller <input type="checkbox"/> Ecrire <input type="checkbox"/> Repasser <input type="checkbox"/> Dépoussiérer <input type="checkbox"/> Laver les vitres <input type="checkbox"/> Faire les lits <input type="checkbox"/> Cuisiner, faire la vaisselle, faire les courses <input type="checkbox"/> Réparer et laver la voiture | <input type="checkbox"/> Passer l'aspirateur <input type="checkbox"/> Balayer lentement <input type="checkbox"/> Cirer le parquet <input type="checkbox"/> Porter des charges jusqu'à 8 kg en montant les escaliers <input type="checkbox"/> Nettoyer | <input type="checkbox"/> Porter des charges de 7 à 10 kg en montant les escaliers | <input type="checkbox"/> Porter des charges de 11 à 22 kg en montant les escaliers <input type="checkbox"/> Grimper des escaliers, une échelle, avec charges | <input type="checkbox"/> Porter des charges de 22 à 33 kg en montant les escaliers |
| Activités d'entraînement et sportives | | | | |
| <input type="checkbox"/> Marche 4 km/h <input type="checkbox"/> Stretching, Yoga <input type="checkbox"/> Equitation (au pas) <input type="checkbox"/> Bowling | <input type="checkbox"/> Marche 6 km/h <input type="checkbox"/> Bicyclette à plat (moins de 16 km/h) <input type="checkbox"/> Gym légère <input type="checkbox"/> Tennis de table <input type="checkbox"/> Golf <input type="checkbox"/> Volley-ball à 6 (hors compétition) <input type="checkbox"/> Badminton <input type="checkbox"/> Ski de descente <input type="checkbox"/> Canoë (loisirs) <input type="checkbox"/> Aquagym | <input type="checkbox"/> Marche rapide 7 km/h <input type="checkbox"/> Marche en montée 5 km/h <input type="checkbox"/> Bicyclette statique à faible résistance <input type="checkbox"/> Bicyclette à plat (16 à moins de 20 km/h) <input type="checkbox"/> Entraînement en club de mise en forme <input type="checkbox"/> Natation (brasse lente) <input type="checkbox"/> Rameur <input type="checkbox"/> Equitation (trot) <input type="checkbox"/> Tennis en double (hors compétition) <input type="checkbox"/> Ski de randonnée <input type="checkbox"/> Patins à glace, patins à roulettes <input type="checkbox"/> Escrime <input type="checkbox"/> Ski nautique <input type="checkbox"/> Jeu de raquettes | <input type="checkbox"/> Trotinement (8 km/h) <input type="checkbox"/> Bicyclette (20 à 22 km/h) <input type="checkbox"/> Gymnastique intense <input type="checkbox"/> Natation (Crawl lent) <input type="checkbox"/> Tennis en simple (hors compétition) <input type="checkbox"/> Football <input type="checkbox"/> Corde à sauter rythme lent <input type="checkbox"/> Escalade, varappe | <input type="checkbox"/> Course (11 km/h) <input type="checkbox"/> Plongée sous-marine <input type="checkbox"/> Natation (papillon, autres nages rapides) <input type="checkbox"/> Canoë, aviron en compétition <input type="checkbox"/> Handball <input type="checkbox"/> Rugby <input type="checkbox"/> Squash <input type="checkbox"/> Judo |
| Activités de loisirs | | | | |
| <input type="checkbox"/> Jardinage léger : tonte de gazon sur tracteur, ramassage de fruits et légumes <input type="checkbox"/> Bricolage : menuiserie, peinture intérieure <input type="checkbox"/> Conduite automobile <input type="checkbox"/> Billard <input type="checkbox"/> Croquet <input type="checkbox"/> Voyages, tourisme <input type="checkbox"/> Piano <input type="checkbox"/> Frappe machine <input type="checkbox"/> Jeux avec des enfants (effort léger), porter de jeunes enfants <input type="checkbox"/> Jeux avec des animaux (effort léger) <input type="checkbox"/> Danse de société à rythme modéré <input type="checkbox"/> Activité sexuelle | <input type="checkbox"/> Jardinage : - Taille d'arbuste - Semences - Ratissage de pelouse - Bêchage en terre légère - Désherber, cultiver son jardin - Usage d'une tondeuse autotractée <input type="checkbox"/> Pêcher à la ligne <input type="checkbox"/> Chasser <input type="checkbox"/> Maroher, courir avec des enfants | <input type="checkbox"/> Jardinage : - Usage d'une tondeuse manuelle à plat - Conduite d'un petit motoculteur - Pelletage de neige <input type="checkbox"/> Bricolage : - Scier du bois <input type="checkbox"/> Danse à rythme rapide | <input type="checkbox"/> Bricolage : - Port de briques - Travaux de menuiserie lourde - Déménagement | |

b) APTE et prévention de la pathologie coronarienne

Le bénéfice de l'APTE sur la maladie coronarienne résulte d'une amélioration de la circulation sanguine au niveau des coronaires et de la microcirculation au sein du myocarde par plusieurs mécanismes complémentaires. D'une part, il est observé un effet de stabilisation sur les plaques d'athéromes constituées (avec parfois même une régression partielle) et d'autre part un effet de vasodilatation de la microcirculation au sein même de la masse myocardique. L'APTE est ainsi maintenant reconnue comme un des meilleurs moyens de prévention de la maladie coronarienne (75).

Les études qui se sont intéressées spécifiquement aux personnes de 70 ans ou plus sont peu nombreuses, et les 5 études retrouvées rapportent des résultats concordants.

Ainsi, dans une cohorte de 58 personnes de plus de 80 ans suivies sur 15 ans, Gayda et *al.*, ont montré que la pratique d'au moins 2 fois/semaine d'une APTE a diminué significativement les événements coronariens chez les sujets sans maladie connue auparavant et chez ceux présentant une coronaropathie connue (76).

À partir des données du *Honolulu Heart Program*, Hakim et *al.*, ont confirmé cet impact en prévention primaire avec une activité de faible intensité (66). La survenue d'événements coronariens fatals et non fatals a été de 20 % plus élevée chez les participants qui ont marché moins de 0,25 mile vs. plus de 1,5 miles après ajustement sur les autres facteurs confondants potentiels.

En prévention secondaire, ce bénéfice a été montré dans 4 études où les participants ont été randomisés dans un programme de réentraînement vs. un groupe qui est resté sédentaire. En effet, Stahle et *al.*, dans une étude de cohorte avec un suivi de 12 mois, ont comparé deux groupes de personnes âgées atteintes de maladie coronarienne, l'un effectuant un programme de réentraînement à l'effort en endurance (50 min, 3 fois/semaine), l'autre restant sédentaire pendant

le suivi, et ont observé une amélioration significative de la capacité physique et de la qualité de vie et une diminution des facteurs de risques associés à la maladie coronarienne chez le groupe bénéficiant d'un réentraînement comparé au groupe sédentaire (77). Des résultats similaires ont été observés par Oerkild et *al.*, après un programme de réentraînement à domicile supervisé et étalé sur un an (30 min de marche ou de pédalage sur ergocycle) chez des séniors atteints de maladie coronarienne (78). En utilisant un programme de réentraînement à l'effort plus court équivalant à 540 METs min/sem, Marchionni et *al.*, ont rapporté la même tendance chez 180 patients âgés atteints d'une maladie coronarienne (âge moyen : $75,0 \pm 0,3$) (79).

c) APTE et pathologie cérébro-vasculaire

Le bénéfice de l'APTE sur la maladie cérébro-vasculaire s'explique par un meilleur contrôle des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle (HTA), diabète de type 2, dyslipidémies, maladie athéromateuse) et de certaines pathologies (cardiopathie post-hypertensive).

Si peu d'études se sont penchées sur les bénéfices de l'APTE sur la pathologie cérébro-vasculaire, 4 études rapportent des résultats concordants tant en prévention primaire que secondaire.

Dans une étude longitudinale, Askim et *al.*, ont montré les bénéfices de la pratique d'un entraînement intermittent durant 6 semaines (équivalant à 250 METs min/sem) chez 15 sujets ayant eu un accident vasculaire cérébrale (AVC) récent (80). Il a également été rapporté une diminution des infarctus silencieux chez les personnes actives comparativement aux sédentaires (81).

Mais la question de l'intensité optimale est là aussi très débattue. En effet, Michael et *al.*, (82) ont constaté qu'une APTE de faible intensité équivalant à 630 METs min/sem est associée à une amélioration des capacités fonctionnelles chez des personnes âgées ayant eu un AVC

ischémique. Par contre, une relation « dose-effet » a été mesurée dans une autre étude transversale cette fois et après ajustement sur les comorbidités, où la pratique d'une APTE d'intensité vigoureuse équivalant à 2100 METs min/sem est associée à une diminution plus importante du risque de présenter un AVC ischémique en comparaison à une intensité faible à modérée de moins de 5 heures/semaine chez des seniors (83).

d) APTE et diabète de type 2

L'amélioration du métabolisme du glucose est effective même après une seule séance d'APTE. Par exemple, une séance d'intensité modérée (45 minutes à 45 % de la VO_{2pic}) réduit l'augmentation glycémique postprandiale (dans les 4 heures qui suivent le repas). Cet effet résulte du recrutement des transporteurs de glucose (GLUT-4) au niveau des cellules musculaires, alors que son action sur la déplétion en glycogène, l'activation de l'*AMP-activated protein kinase* (AMP-k) et la réduction du stockage des lipides intramusculaires expliquent l'effet à moyen et long termes (84). Une augmentation du niveau de sensibilité à l'insuline est également observée avec le cumul des séances, résultat de la diminution de la masse grasse, mais aussi de l'augmentation de la masse musculaire (85). Une diminution de l'inflammation chronique de bas grade « *inflamm-aging* » a également été évoquée (86).

Le bénéfice de la pratique régulière d'une APTE dans la prévention primaire et secondaire du diabète de type 2 (DT2) chez les seniors a été bien documenté (87-95) (Tableau 3).

En prévention primaire, Evans et *al.*, (87) ont montré une diminution significative du taux de l'insuline plasmatique à jeun (31,2 %, $p = 0,017$) ainsi qu'une augmentation significative de l'index de la sensibilité à l'insuline après un test de tolérance oral au glucose (OGTT – *Oral Glucose Tolerance Test*) (31,7 %, $p = 0,018$). Après une APTE équivalant à 990 METs min/sem réalisée chez les 10 personnes âgées en bonne santé, il a été aussi mesuré une amélioration de

l'action de l'insuline à travers une augmentation de 29,0 % du taux de l'élimination du glucose sanguin mesuré pendant le clamp hyperglycémique, sans aucune différence significative concernant la glycémie à jeun (87).

Des résultats similaires ont été observés par Hersey et *al.*, (88) après une APTE équivalant à 144-702 METs min/sem, sur l'insulinémie après OGTT (16,0 %, $p < 0,05$) chez le groupe intervention comparé au groupe contrôle, sans aucune différence significative au niveau de la tolérance au glucose entre les deux groupes. De même, DiPietro et *al.*, ont rapporté, après 960 METs min/sem d'APTE, un effet favorable sur la tolérance au glucose après un OGTT (taux du glucose : -25,0 %, $p < 0,05$) en comparaison à des séances de stretching et de yoga (89). En prévention primaire encore, Finucane et *al.*, (90) ont étudié l'effet d'une APTE de l'ordre de 630-810 METs min/sem sur 12 semaines chez des sujets âgés et ont comparé les anomalies du métabolisme du glucose à un groupe contrôle qui a maintenu son niveau d'activité habituel. Une diminution significative de 68 % de la prévalence d'anomalie du métabolisme du glucose (Odds Ratio – OR 0,32 ; Intervalle de Confiance – IC 95 % 0,11–0,92 ; $p = 0,035$) a été mesurée. Aucune différence significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez ces sujets non diabétiques n'a été mesurée tout comme pour le taux de glycémie à jeun.

L'intensité de l'exercice physique est, de façon assez consensuelle, un facteur essentiel pour l'amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline induites par l'APTE.

DiPietro et *al.*, (91) ont observé une diminution plus importante de la résistance à l'insuline chez des femmes seniors, à travers une amélioration significative de l'utilisation du glucose après clamp euglycémique hyperinsulinémique et cela après 485 METs min/sem d'APTE d'intensité élevée (21,0 %, $p = 0,02$) en comparaison à une activité d'intensité modérée de l'ordre de 304 METs min/sem (16,0 %, $p = 0,17$). Cela a été observé par Coker et *al.*, (92) avec une augmentation significative de 20,0 % ($p < 0,05$) du taux d'élimination du glucose par l'action de

l'insuline et de 30,0 % ($p < 0,05$) du taux d'élimination du glucose non oxydé après 800-1000 METs min/sem d'APTE sur ergocycle avec une intensité élevée en comparaison à celui d'intensité modérée (560-700 METs min/sem) chez des seniors initialement sédentaires. Cette relation n'est cependant pas continue et un effet plafond existe car une plus longue durée d'entraînement ou une intensité plus importante n'est pas associée à une amélioration supplémentaire (84).

En prévention secondaire, deux études ont objectivé que la pratique d'une APTE à court terme (3 mois) diminue le risque de complications cardiovasculaires (93, 94). De même, Sung et *al.*, ont montré que 495 METs min/sem ont induit une diminution significative du taux d'HbA1c (5,4 % vs. 6,6 %, $p < 0,005$) et ont amélioré la performance physique en comparaison au groupe contrôle sédentaire (95).

Tableau 3 : APTE et diabète de type 2 : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans

| Références | Population et interventions | Résultats |
|------------------------------|--|--|
| Hersey et al., (1994) (88) | Étude randomisée 25 patients âgés ($72,0 \pm 2,2$ ans) GE (n = 16) : marche/jogging à 50-85 % de la $FC_{réserve}$, 20-45 min/session, 3 fois/sem, 24 sem GC (n = 9) : pas d'AP | ↓ du taux de l'insuline (de 12000 à 10000 vs. de 9200 à 9800 μ U/ml/180 min) ↔ entre GE et GC concernant la tolérance au glucose |
| DiPietro et al., (1998) (89) | Étude randomisée 16 patients, âge moyen : $73,0 \pm 1,0$ ans GE (n = 9) : marche/course sur le mini-trampoline de 55 à 75 % de FC_{max} , 60 min/session, 4 fois/sem, 16 sem GC (n = 7) : des exercices de stretching et de yoga, 60 min/session, 4 fois/sem, 16 sem | ↑ du taux d'élimination du glucose après un OGTT [(de 12 à 9 mg/dL/180 min) 10^3] pour le GE ↔ de la réponse de l'insuline pour le GE ↔ pour le GC |
| Evans et al., (2005) (87) | Étude non-randomisée 10 patients, âge moyen : $80,3 \pm 2,5$ ans Course sur tapis roulant, aviron par ergomètre ou escalade par ergomètre à 60-85 % de la VO_{2pic} , 60 min/session, 3 fois/sem, 9 mois | ↓ de la concentration de l'insuline à jeun (de $62,8 \pm 39,6$ à $43,2 \pm 21,9$ pmol/l) ↑ de l'index de la sensibilité de l'insuline après un OGTT (de $4,4 \pm 1,90$ à $5,77 \pm 2,11$) ↔ de la concentration du glucose à jeun |
| Coker et al., (2006) (92) | Étude randomisée 21 patients, âge moyen : $74,0 \pm 1,0$ ans GIE (n = 7) : ergocycle à 75 % de la VO_{2pic} , 40 min/session, 4 à 5 fois/sem, 12 sem GIM (n = 7) : ergocycle à 50 % de la VO_{2pic} , 40 min/session, 4 à 5 fois/sem, 12 sem GC (n = 7) : pas d'AP | ↑ du taux d'élimination du glucose par l'action de l'insuline (de $5,0 \pm 0,6$ à $6,4 \pm 0,5$ mg/kg FFM/min) pour le GIE ↔ pour le GIM et le GC ↑ du taux d'élimination du glucose non oxydé pour le GIE (de $4,6 \pm 0,6$ à $6,0 \pm 0,8$ mg/kg FFM/min). ↔ pour le GIM et le GC |

Tableau 3 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|------------------------------|---|--|
| DiPietro et al., (2006) (91) | Étude randomisée 25 femmes, âge moyen : 73,0 ± 10,0 ans GIE (n = 9) : tapis roulant à 80 % de la VO _{2pic} , 20 min/session, 4 fois/sem, 9 mois GIM (n = 9) : tapis roulant à 65 % de la VO _{2pic} , 20 min/session, 4 fois/sem, 9 mois GC (n = 7) : des exercices de stretching et de renforcement musculaire à 50 % de la VO _{2pic} , 20 min/session, 4 fois/sem, 9 mois | ↑ de l'utilisation du glucose à dose élevée d'insuline pour le GIE (de 7,5 ± 3,6 à 9,0 ± 3,60 mg/kg de masse maigre/min) ↑ de l'utilisation du glucose durant les 30 dernières minutes à forte dose d'insuline pour le GIE (de 0,08 ± 0,03 à 0,10 ± 0,03 μU/ml) ↔ pour le GIM et le GC ↓ de la production basale du glucose hépatique (de 1,89 ± 0,30 à 1,63 ± 0,27 mg/kg/min) et à faible dose d'insuline (de 0,82 ± 0,42 à 0,41 ± 0,30 mg/kg/min) pour le GIM ↔ pour le GIE et le GC |
| Finucane et al., (2010) (90) | Étude randomisée 100 patients, âge moyen : 71,4 ans GE (n = 50) : ergocycle à 50-70 % de PMT, 60 min/session, 3 fois/sem, 12 sem GC (n = 50) : pas d'AP | ↓ de la prévalence du métabolisme anormal du glucose pour le GE vs. GC (OR 0,32 ; IC 95 % (0,11-0,92) ↔ du taux de la glycémie à jeun et du HbA1c entre le GE et le GC |
| Sung et al., (2012) (95) | Étude randomisée 40 patients âgés (70,2 ± 4,7 ans) GE (n = 22) : marche à 55-75 % de la FC _{max} , 50 min/session, 3 fois/sem, 24 sem GC (n = 18) : pas d'AP | ↓ pour le GE vs. GC du HbA1c (-0,41 % vs. 0,5 %, p < 0,005) |

APTE : Activité Physique de Type Endurance ; AP : Activité Physique ; VO_{2pic} : Pic de Consommation d'Oxygène ; FC : Fréquence Cardiaque ; OGTT : Oral Glucose Tolerance Test ; GE : Groupe d'Entraînement ; GC : Groupe Contrôle ; GIE : Groupe d'Entraînement d'Intensité Élevée ; GIM : Groupe d'Entraînement d'Intensité Modérée ; PMT : Puissance Maximal Tolérée ; OR : Odds Ratio ; IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 % ; sem : semaine ; ↑ : augmentation significative ; ↓ : diminution significative ; ↔ : aucune différence significative.

e) APTE et profil lipidique plasmatique

Le vieillissement est associé à des modifications de la composition plasmatique en lipides (96). L'augmentation des taux de triglycérides (TG), du cholestérol total (CT), du *Low Density Lipoproteine-Cholesterol* (LDL-C) et la diminution du *High Density Lipoproteine-Cholesterol* (HDL-C) conduisent à un profil lipidique défavorable (97). L'APTE a montré un effet d'optimisation du profil lipidique chez la personne âgée (98).

Chez les seniors, 9 études ont abordé la question de l'effet de l'APTE sur le profil lipidique (87-90, 95, 99-103) (Tableau 4). Si trois d'entre elles n'ont rapporté aucune amélioration significative du profil lipidique (88, 90, 99), les 6 autres observent que les programmes d'APTE permettent de diminuer de façon significative le LDL-C et les TG, et d'augmenter le HDL-C (87, 95, 100-103). Généralement, le taux de CT est peu modifié.

Toutefois, il a pu être rapporté dans l'étude de Evans et *al.*, une diminution significative du CT de 8,0 % ($p = 0,002$), et du LDL-C de 10,0 % ($p = 0,003$), sans aucune amélioration significative du HDL-C et des TG chez dix personnes âgées après 9 mois d'APTE (87). La relation entre la pratique d'APTE et le profil lipidique est aussi corroborée par l'étude de Verissimo et *al.*, (100) après 900 METs min/sem d'APTE. Cette dernière a montré chez 31 sujets âgés, une amélioration significative du profil lipidique [*i.e.*, (CT : -8,6 %), (TG : -21,4 %), (LDL-C : -12,6 %), (HDL-C : 16,5 %), (CT/HDL-C : -22,7 %), (Apolipoprotéin – Apo A1 : 8,7 %), (Apo B-100 : -9,8 %), (Apo A1/ApoB-100 : 19,2 %), pour tous $p < 0,001$], sans aucune différence significative pour le groupe contrôle.

Fahlman et *al.*, ont étudié l'effet d'une APTE de 198-495 METs min/sem chez des femmes active âgées et ont montré en comparaison au groupe contrôle une amélioration significative des TG (-38,6 % vs. 26,5 %, $p < 0,009$), du HDL-C (25,0 % vs. -7,6 %, $p < 0,009$) et du CT/HDL-C (-14,5 % vs. 10,8 %, $p < 0,001$), sans aucune différence significative observée au niveau du CT et

du LDL-C entre les deux groupes (101). De même, Nieman et *al.*, ont rapporté dans une étude randomisée une amélioration significative des TG ($p = 0,002$) et du HDL-C ($p = 0,048$) chez des femmes âgées ($n=16$) qui ont suivi une APTE de 495-660 METs min/sem comparées à celles ($n=14$) qui ont été randomisées dans le groupe contrôle, sans aucune différence significative rapportée au niveau du CT et du LDL-C entre les deux groupes (102). La même tendance a été rapportée par Motoyama et *al.*, après une APTE de de 525 METs min/sem chez le groupe intervention comparé au groupe contrôle au niveau du HDL-C (18,6 % vs. -7,5 %, $p < 0,001$) et du CT/HDL-C (15,0 % vs. 2,0 %, $p < 0,01$) sans aucune différence significative observée au niveau du CT et du LDL-C entre les deux groupes (103). Sung et *al.*, ont rapporté dans une petite étude randomisée, une diminution significative du taux du TG (-22,8 % vs. 13,7 %, $p < 0,003$) pour le groupe intervention comparé au contrôle, après 6 mois de marche, sans aucun changement significatif des autres paramètres lipidiques (95).

De manière théorique si on considère l'augmentation de l'incidence des événements cardio et neuro-vasculaires chez les seniors, même une faible amélioration du profil lipidique de manière relative doit être considérée comme permettant de diminuer le risque cardiovasculaire absolu de manière plus importante (98). Cette approche doit rester prudente dans la mesure où l'optimisation du bilan lipidique par les APTE demeure un critère de jugement intermédiaire. Ce qui compte en clinique c'est la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire via une optimisation du bilan lipidique. Ce point n'est à ce jour pas formellement démontré chez la personne âgée

Tableau 4 : APTE et profil lipidique : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans

| Références | Population et interventions | Résultats |
|--------------------------------|--|---|
| Nieman et al., (1993) (102) | Étude randomisée 30 femmes âgées de plus de 70 ans GE (n = 16) : marche à 60 % de la FC _{réserve} , 30-40 min, 5 fois/sem, 12 sem, GC (n = 14) : pas d'AP | ↑ du HDL-C pour le GE vs. GC (1,61 ± 0,14 vs. 1,27 ± 0,05 mmol/L) ↓ des TG pour le GE vs. GC (1,29 ± 0,15 vs. 2,00 ± 0,15 mmol/L) ↔ pour le CT et le LDL-C entre GE et GC |
| Hersey et al., (1994) (88) | Étude randomisée 25 patients âgés entre 70 et 79 ans GE (n = 16) : marche/jogging à 50-85 % de la FC _{réserve} , 20-45 min/session, 3 fois/sem, 24 sem GC (n = 9) : pas d'AP | ↔ pour le CT et les TG pour le GE et le GC |
| Motoyama et al., (1995) (103) | Étude randomisée 30 patients GE (n = 15) : âge moyen : 75,5 ± 5,4 ans Tapis roulant à 50 % de la VO _{2pic} , 30 min/session, 5 fois/sem, 36 sem GC (n = 15) : âge moyen : 73,7 ± 4,4 ans Pas d'AP | ↑ du HDL-C pour le GE vs. GC (de 47,3 ± 9,2 à 56,1 ± 10,6 mg/dl vs. 45,5 ± 4,9 à 42,1 ± 5,7 mg/dl) ↓ du CT/HDL pour le GE vs. GC (de 4,43 ± 0,94 à 3,77 ± 0,88 vs. de 4,52 ± 1,1 à 4,63 ± 1,15) ↔ pour le CT, les TG, et le LDL-C entre le GE et le GC |
| Verissimo et al., (2002) (100) | Étude randomisée 63 patients, âge moyen : 77,9 ± 7,4 ans GE (n = 31) : ergocycle, tapis roulant électrique, rameur ergométrique ou manivelle ergométrique à 60-80 % de la FC _{réserve} , 60 min/session, 3 fois/sem, 8 mois GC (n = 32) : pas d'AP | ↓ du CT (de 231 ± 41 à 211 ± 35 mg/dl) ↓ des TG (de 154 ± 63 à 121 ± 50 mg/dl) ↓ du LDL-C (de 158 ± 36 à 138 ± 30 mg/dl) ↑ du HDL-C (de 41,8 ± 11,1 à 48,7 ± 10,9 mg/dl) ↓ CT/HDL-C (de 5,80 ± 1,55 à 4,48 ± 1,02) ↑ Apo A1 (137 ± 21 à 149 ± 21 mg/dl) ↓ Apo B-100 (de 134 ± 31 à 121 ± 28 mg/dl) ↑ Apo A1/ApoB-100 (de 1,09 ± 0,31 à 1,30 ± 0,39) ↔ pour le GC pour tous les paramètres |

Tableau 4 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|------------------------------|---|---|
| Fahlman et al., (2002) (101) | Étude randomisée 30 femmes, GE (n = 15) : âge moyen : 76,0 ± 5,0 ans Marche à 70 % de la FC _{réserve} , 20-50 min/session, 3 fois/sem, 10 sem GC (n = 15) : âge moyen : 74,0 ± 5,0 ans Pas d'AP | ↓ des TG pour le GE vs. GC (de 149,8 ± 0,9 à 128,9 ± 15,2 mg/dl vs. de 105,7 ± 12,7 à 142 ± 16,8 mg/dl) ↑ du HDL-C pour le GE vs. GC (de 45,4 ± 3,5 à 54,4 ± 2,9 mg/dl vs. de 43,1 ± 3,4 à 38,6 ± 3,6 mg/dl) ↓ du CT/HDL pour le GE vs. GC (de 4,2 ± 0,3 à 3,4 ± 0,2 vs. de 4,5 ± 0,3 à 5,6 ± 0,4) ↔ pour le CT et le LDL-C entre le GE vs. GC |
| Evans et al., (2005) (87) | Étude non-randomisée 10 patients, âge moyen : 80,3 ± 2,5 ans Course sur tapis roulant, aviron par ergomètre ou escalade par ergomètre à 60-85 % de la VO _{2pic} , 60 min/session, 3 fois/sem, 9 mois | ↓ du CT (de 5,06 ± 0,87 à 4,67 ± 0,76 mmol) ↓ du LDL-C (de 3,18 ± 0,78 à 2,85 ± 0,64 mmol) ↔ pour les TG et le HDL-C |
| Finucane et al., (2010) (90) | Étude randomisée 100 patients, âge moyen : 71,4 ans GE (n = 50) : ergocycle à 50-70 % de la PMT, 60 min/session, 3 fois/sem, 12 sem GC (n = 50) : pas d'AP | ↔ entre le GE et le GC pour le CT, LDL-C, HDL-C et les TG |
| Sung et al., (2012) (95) | Étude randomisée 40 patients âgés (70,2 ± 4,7 ans) GE (n = 22) : marche à 55-75 % de la FC _{max} 50 min/session, 3 fois/sem, 24 sem GC (n = 18) : pas d'AP | ↓ des TG pour le GE vs. GC (-9,27 vs. +13,34 mg/dl) ↔ pour le CT, LDL-C et HDL-C entre le GE et le GC |

APTE : Activité Physique de Type Endurance ; AP : Activité Physique ; CT : Cholestérol Total ; HDL-C : High Density Lipoprotein-Cholesterol ; LDL-C : Low Density Lipoprotein-Cholesterol ; TG : Triglycéride ; Apo : Apolipoprotein ; GE : Groupe d'Entraînement ; GC : Groupe Contrôle ; PMT : Puissance Maximal Tolérée ; FC : Fréquence Cardiaque ; VO_{2pic} : Pic de Consommation d'Oxygène ; sem : semaine ; ↑ : augmentation significative ; ↓ : diminution significative ; ↔ : aucune différence significative.

f) APTE et composition corporelle

Les données de la littérature sur les modifications de la composition corporelle au cours du vieillissement convergent vers une augmentation de la masse grasse (MG) et une réduction de la masse musculaire (104, 105). Ces modifications peuvent être observées en l'absence de modification de la masse corporelle totale (MCT) et de l'indice de masse corporelle (IMC) (106). Plusieurs études ont bien montré l'impact de l'APTE sur l'amélioration de la qualité de la composition corporelle (87, 90, 107-112) avec cependant des résultats variables selon les paramètres étudiés (Tableau 5).

Ainsi, Evans et *al.*, après 108 séances d'APTE, ont observé une diminution de la masse corporelle totale (-2,7 %, $p = 0,025$), de la masse grasse (11,0 %, $p = 0,003$) et du pourcentage de la masse grasse (9,0 %, $p = 0,007$), sans impact sur la masse maigre chez des seniors en bonne santé (87). Sipila et *al.*, ont observé dans une étude randomisée, une diminution significative de la masse corporelle totale (2,0 %, $p < 0,001$) et du pourcentage en masse grasse (4,4 %, $p < 0,001$) chez le groupe d'intervention qui a suivi une APTE de 594-900 METs min/sem, sans aucun effet significatif pour le groupe contrôle (107).

Dans une petite étude randomisée chez 24 sédentaires, Lovell et *al.*, ont rapporté après une APTE de 387-581 METs min/sem, une diminution de la masse corporelle totale et du pourcentage de la masse grasse de 2,6 % et 5,0 % respectivement ($p < 0,05$) pour le groupe intervention, sans aucune amélioration significative pour le groupe témoins (108). Dans une autre étude plus récente, Villareal et *al.*, (112), ont retrouvé la même tendance chez des seniors obèses avec une diminution significative de la masse corporelle totale (-9,3 % vs. -0,9 %, $p < 0,001$) et la masse grasse (-15 % vs. -2,1 %, $p < 0,001$) chez le groupe entraîné après 900 METs min/sem d'APTE par rapport au groupe contrôle. Cependant, cette perte a été accompagnée d'une diminution significative de la masse maigre chez le groupe entraîné. Dans une autre étude,

Finucane et *al.*, ont observé après une APTE de courte durée une diminution significative de la masse corporelle (10,0 %, $p = 0,007$), de l'indice de masse corporelle (IMC) (0,4 %, $p = 0,03$), et du tour de taille (0,8 %, $p = 0,02$) pour le groupe actif comparé au groupe contrôle, sans aucun changement observé au niveau de la masse grasse et la masse maigre entre les deux groupes (90).

Certaines études ont également rapporté des modifications de la composition corporelle sans modification de la masse corporelle totale témoignant d'un remplacement de masse grasse par la masse maigre, telle que l'étude de Harber et *al.*, qui ont montré une diminution significative de la masse grasse (3,9 %, $p < 0,01$) et du pourcentage de la masse grasse (2,4 %, $p < 0,01$) avec une augmentation significative de la masse maigre (0,9 %, $p < 0,01$) après 240-480 METs min/sem d'APTE (109). De même, Strasser et *al.*, ont trouvé uniquement une diminution significative de 5,3 % ($p = 0,032$) du pourcentage en masse grasse (110) après 180-480 METs min/sem d'APTE. Dans une autre étude, Sial et *al.*, ont rapporté dans une petite étude non-randomisée, uniquement une augmentation significative de la masse maigre de 2,0 % ($p < 0,05$) sans aucun changement significatif de la composition corporelle (111) après 675-1125 METs min/sem d'APTE.

Tableau 5 : APTE et composition corporelle : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans

| Références | Population et interventions | Résultats |
|---------------------------------------|--|--|
| Sipila <i>et al.</i> , (1996) (107) | Étude randomisée 26 patients âgés entre 76 et 78 ans GE (n = 12) : marche et des exercices en aérobies, 50-80 % de la FC _{réserve} , 60 min/session, 3 fois/sem, 18 sem GC (n = 10) : pas d'AP | GE : ↓ de la masse corporelle (67,3 ± 9,6 à 65,9 ± 9,1 kg) ↓ % de la masse grasse (34,4 ± 6,2 à 32,9 ± 5,6 %) ↔ pour le CG |
| Sial <i>et al.</i> , (1998) (111) | Étude non-randomisée 6 patients âgés (âge moyen : 74,0 ± 2,0 ans) Ergocycle, 85 % de la FC _{max} , 45 min/session, 3-5 fois/sem, 16 sem | ↑ de la masse maigre (de 49,4 ± 4,1 à 50,4 ± 4,6 kg) ↔ de la masse corporelle, l'IMC, % de la masse grasse et la masse grasse |
| Evans <i>et al.</i> , (2005) (87) | Étude non-randomisée 10 patients, âge moyen : 80,3 ± 2,5 ans Course sur tapis roulant, aviron par ergomètre ou escalade par ergomètre à 60-85 % de la VO _{2pic} , 60 min/session, 3 fois/sem, 9 mois | ↓ de la masse corporelle (de 70,3 ± 12,1 à 68,4 ± 11,9 kg) ↓ de la masse grasse (de 17,3 ± 7,5 à 15,4 ± 8,1 kg) ↓ % de la masse grasse (de 24,0 ± 0,1 à 21,8 ± 0,1 %) ↔ pour la masse maigre |
| Strasser <i>et al.</i> , (2009) (110) | Étude randomisée 27 patients âgés de plus de 70 ans GE (n = 13, âge moyen : 76,0 ± 5,0 ans) : Ergocycle, 60 % de la VO _{2pic} , 15-40 min/session, 3 fois/sem, 6 mois GC (n = 14, âge moyen : 74,0 ± 5,0 ans) : pas d'AP | GE : ↓ % de la masse grasse (de 40,2 ± 5,9 à 38,1 ± 4,4 %) ↔ de la masse corporelle et l'IMC ↔ pour GC |
| Harber <i>et al.</i> , (2009) (109) | Étude non-randomisée 7 femmes âgées (âge moyen : 71,0 ± 2,0 ans) Ergocycle, 60 % de la PMT, 20-40 min/session, 3 fois/sem, 12 sem | ↓ de la masse grasse (de 27,6 ± 4,3 à 26,4 ± 4,1 kg) ↓ % de la masse grasse (de 40,7 ± 3,4 à 39,8 ± 3,5 %) ↑ de la masse maigre (de 39,2 ± 1,4 à 39,6 ± 1,4 kg) ↔ de la masse corporelle et l'IMC |

Tableau 5 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|------------------------------|---|--|
| Lovell et al., (2010) (108) | Étude randomisée 24 patients âgés de $75,2 \pm 0,8$ ans GE (n = 12) : ergocycle, 50-70 % de la VO_{2pic} , 30-45 min/session, 3 fois/sem, 16 sem GC (n = 12) : pas d'AP | GE : ↓ de la masse corporelle (de $78,0 \pm 4,1$ à $76,0 \pm 4,2$ kg) ↓ % de la masse grasse (de $29,2 \pm 1,0$ à $27,7 \pm 1,0$ %) ↔ pour la masse maigre ↔ pour le CG |
| Finucane et al., (2010) (90) | Étude randomisée 100 patients, âge moyen : 71,4 ans GE (n = 50) : ergocycle à 50-70 % de PMT, 60 min/session, 3 fois/sem, 12 sem GC (n = 50) : pas d'AP | GE ↓ de la masse corporelle (de $77,2 \pm 16,1$ à $77,0 \pm 16,2$ kg) ↓ de l'IMC (de $27,4 \pm 4,9$ à $27,3 \pm 4,8$ kg/m ²) ↓ du tour de taille (de $98,6 \pm 14,2$ à $97,8 \pm 13,8$ cm) ↔ masse maigre ↔ pour GC |
| Villareal et al., 2017 (112) | Étude randomisée 80 patients, âge moyen : $70,0 \pm 5,0$ ans GE (n = 40) : Tapis roulant, ergocycle et escalade, 65-85 % de FC_{max} , 60 min/session, 3 fois/sem, 24 sem GC (n = 40) : pas d'AP | ↓ de la masse corporelle pour le GE vs. GC (de $96,9 \pm 2,3$ à $91,20 \pm 2,9$ vs. de $97,6 \pm 2,9$ à $97,0 \pm 2,9$ kg) ↓ de la masse grasse pour le GE vs. GC (de $41,9 \pm 1,3$ à $35,60 \pm 1,8$ vs. de $43,0 \pm 1,5$ à $42,9 \pm 1,9$ kg) ↓ de la masse maigre pour le GE vs. GC (de $55,0 \pm 1,9$ à $52,30 \pm 2,2$ vs. de $54,9 \pm 2,3$ à $54,9 \pm 2,3$ kg) |

APTE : Activité Physique de Type Endurance ; AP : Activité Physique ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; FC : Fréquence Cardiaque ; GE : Groupe d'Entraînement ; GC : Groupe Contrôle ; PMA : Puissance Maximale Aérobie ; PMT : Puissance Maximal Tolérée ; VO_{2pic} : Pic de Consommation d'Oxygène ; sem : semaine ; ↑ : augmentation significative ; ↓ : diminution significative ; ↔ : aucune différence significative.

g) APTE et pression artérielle

La sédentarité est considérée comme un facteur de risque d'HTA et la littérature apporte de nombreuses preuves scientifiques sur l'impact favorable de l'APTE dans le contrôle des valeurs de pression artérielle (PA) chez l'adulte d'âge moyen (45). Concernant la physiopathologie sous-jacente, les auteurs sont quasi unanimes pour évoquer une causalité plurifactorielle. En effet, une modification de la fonction endothéliale combinée à des modulations neuro-hormonales est le plus souvent décrite (113). Chez les seniors spécifiquement, l'effet de l'APTE a été analysé dans des études d'effectif réduit et retrouvant des résultats divergents (90, 93, 94, 114-121) (Tableau 6).

Ainsi, Motoyama et *al.*, (114) dans une étude non randomisée ont montré, chez des patients hypertendus, que 360-720 METs min/sem d'APTE étalée sur 9 mois permet de diminuer les valeurs de PA systolique (PAS) (de $145,7 \pm 12,2$ à $129,9 \pm 9,8$ mmHg), diastolique (PAD) (de $82,2 \pm 7,9$ à $72,8 \pm 6,5$ mmHg), et moyenne (PAM) (de $103,3 \pm 8,5$ à $91,4 \pm 7,1$ mmHg) (pour tous, $p < 0,01$). D'une façon similaire, Perini et *al.*, (115) ont retrouvé chez les femmes et les hommes une diminution de la PAS (hommes : de 167 à 140 mmHg ; femmes : de 148 à 130 mmHg, $p = 0,001$) et de la PAD (hommes : de 88 à 78 mmHg ; femmes : de 80 à 72 mmHg, $p = 0,004$) après 900 METs min/sem d'APTE.

D'une façon intéressante, des résultats similaires ont été observés chez des patients non-hypertendus après 297 METs min/sem d'APTE (de $142,8 \pm 11,1$ à $124,1 \pm 12,4$ mmHg pour la PAS et de $75,1 \pm 4,8$ à $65,3 \pm 4,8$ mmHg pour la PAD, $p < 0,05$) (116). De même, Huang et *al.*, ont montré une amélioration significative de la PAS (de $148,3 \pm 22,8$ à $140,5 \pm 27,2$ mmHg, $p < 0,05$) chez les sujets ayant suivi une APTE de 540 METs min/sem d'APTE sans aucune différence significative pour les sujets qui ont suivi une APTE de 360 METs min/sem et chez les sujets du groupe contrôle (117).

Deux auteurs n'ont rapporté qu'un effet significatif sur la PAS (118) ou après 160-360 METs min/sem (119) [(de $152,0 \pm 10,5$ à $136,2 \pm 16,7$ mmHg, $p < 0,002$) et ($146,0 \pm 18,0$ à $133,0 \pm 4,0$ mmHg, $p < 0,01$), respectivement] et ou inversement uniquement sur la PAD (de $81,0 \pm 8,0$ à $76,0 \pm 7,0$ mmHg, $p < 0,05$) et la PAM (de $100,0 \pm 10,0$ à $96,0 \pm 9,0$ mmHg, $p < 0,01$) (120), et enfin, certaines études n'ont retrouvé aucun impact de l'APTE sur les pressions artérielles (90, 93, 94, 121).

L'entraînement en endurance demeure une thérapie primordiale pour la prévention primaire, le traitement et le contrôle de l'HTA. Cependant, la fréquence, l'intensité et la durée d'un entraînement adapté restent à définir pour optimiser la diminution de la PA. Cependant, même si la baisse de la PA peut parfois paraître très minime, il faut rappeler qu'une diminution médicamenteuse de 3 mmHg a été associée à une diminution significative du risque d'AVC de 8 à 14 %, de la morbidité cardiaque de 5 à 9 % et de la mortalité globale de 4 % (113). Encore une fois, la baisse de la PAS et/ou de la PAD demeure un critère de jugement intermédiaire et il n'y a à ce jour dans la littérature médicale pas suffisamment d'arguments pour affirmer que l'APTE permet chez la personne âgée une baisse de la PA qui est associée à une diminution du risque d'AVC et de morbidité cardiaque.

Tableau 6 : APTE et pression artérielle : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans

| Références | Population et interventions | Résultats |
|---|--|---|
| Cononie et <i>al.</i> , (1991) (120) | Étude randomisée 29 sujets âgés (âge moyen : $72,0 \pm 2,6$ ans) GE (n = 17) : marche, jogging, marche rapide et tapis roulant en montée à 50-85 % de la VO_{2pic} , 20-45 min/session, 3 fois/sem, 6 mois GC (n = 12) : pas d'AP | GE : ↓ PAD (de $81,0 \pm 8,0$ à $76,0 \pm 7,0$ mmHg) ↓ PAM (de $100,0 \pm 10,0$ à $96,0 \pm 9,0$ mmHg) ↔ de la PAS ↔ pour le GC |
| Motoyama et <i>al.</i> , (1998) (114) | Étude non-randomisée 26 patients de plus de 70 ans, GE (n = 13) : âge moyen : $75,4 \pm 5,4$ ans Tapis roulant au SV_1 , 30 min/session, 3-6 fois/sem, 9 mois GC (n = 13) : âge moyen : $73,1 \pm 4,2$ ans Pas d'AP | GE : ↓ PAS (de $145,7 \pm 12,2$ à $129,9 \pm 9,8$ mmHg) ↓ PAD (de $82,2 \pm 7,9$ à $72,8 \pm 6,5$ mmHg) ↓ PAM (de $103,3 \pm 8,5$ à $91,4 \pm 7,1$ mmHg) ↔ pour le GC |
| Perini et <i>al.</i> , (2002) (115) | Étude non-randomisée 7 hommes et 8 femmes (âge moyen : $73,9 \pm 3,5$ ans) Ergocycle, 70 % de la PMA, 60 min/session, 3 fois/sem, 8 sem | Hommes : ↓ PAS (de 167 à 140 mmHg) ↓ PAD (de 88 à 78 mmHg) Femmes : ↓ PAS (de 148 à 130 mmHg) ↓ PAD (de 80 à 72 mmHg) |
| Vaitkevicius et <i>al.</i> , (2002) (119) | Étude pilote non-randomisée 22 sujets âgés (âge moyen : $84,0 \pm 4,0$ ans) Tapis roulant et ergocycle à 60-80 % de la FC_{max} , 20-30 min/session, 2-3 fois/sem, 6 mois | ↓ PAS au repos ($146,0 \pm 18,0$ à $133,0 \pm 4,0$ mmHg) ↔ de la PAS maximal ↔ de la PAD au repos et maximal |

Tableau 6 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|--------------------------------|--|---|
| Huang et al., (2006) (117) | Étude randomisée 50 patients de plus de 70 ans, GIE (n = 16) : âge moyen : 84,8 ± 2,6 ans Différentes formes d'exercices à 80-95 % de la FC _{max} , 30 min/session, 3 fois/sem, 10 sem GIM (n = 22) : âge moyen : 83,8 ± 3,1 ans Différentes formes d'exercices à 65-70 % de la FC _{max} , 30 min/session, 3 fois/sem, 10 sem | GIE ↓ de la PAS (de 148,3 ± 22,8 à 140,5 ± 27,2 mmHg) ↓ de la PAD (de 76,5 ± 13,8 à 66,9 ± 12,4 mmHg) GIM ↓ de la PAD (de 75,2 ± 11,5 à 66,8 ± 9,7 mmHg) ↔ de la PAS |
| Lee et al., (2007) (118) | Étude randomisée 202 patients de plus de 70 ans, GE (n = 102) : âge moyen : 71,3 ± 6,4 ans Marche, 6 mois GC (n = 100) : âge moyen : 71,3 ± 5,7 ans Pas d'AP | ↓ de la PAS pour le GE vs. GC (de 152,0 ± 10,5 à 136,2 ± 16,7 vs. de 152,4 ± 11,1 à 143,6 ± 15,3 mmHg) ↔ de la PAD entre les deux groupes |
| Wanderley et al., (2010) (116) | Étude pilote non-randomisée 22 femmes âgées (âge moyen : 71,4 ± 5,9 ans) Marche à 50-75 % de la FC _{réserve} 30 min/session, 3 fois/sem, 4 mois | ↓ PAS (de 142,8 ± 11,1 à 124,1 ± 12,4 mmHg) ↓ PAD (de 75,1 ± 4,8 à 65,3 ± 4,8 mmHg) |

APTE : Activité Physique de Type Endurance ; AP : Activité Physique ; PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; PAM : Pression Artérielle Moyenne ; FC : Fréquence Cardiaque ; GE : Groupe d'Entraînement ; GC : Groupe Contrôle ; GIE : Groupe d'Entraînement d'Intensité Élevée ; GIM : Groupe d'Entraînement d'Intensité Modérée ; PMA : Puissance Maximal Aérobie ; VO_{2pic} : Pic de Consommation d'Oxygène ; SV₁: Premier Seuil Ventilatoire ; sem : semaine ; ↑ : augmentation significative ; ↓ : diminution significative ; ↔ : aucune différence significative.

h) APTE et performances cardiorespiratoires

Le niveau de performance cardio-respiratoire maximal (la VO_{2pic}) est reconnu, notamment dans la population âgée comme influençant la mortalité totale, l'état de santé général, et le niveau de capacité fonctionnelle (45). En effet, le déclin de la VO_{2pic} est de l'ordre de 5 à 10 % par décennie de façon non linéaire avec une accélération au cours du vieillissement (jusqu'à 20–25 % par décennie après 70 ans) (122).

Une valeur de $VO_{2pic} < 15-18$ ml/kg/min compromet significativement la fonctionnalité et expose l'individu à un risque de dépendance pour les activités de base de la vie quotidienne. Le seuil de 18 ml/kg/min a été retenu par l'*US Social Security Administration* comme un seuil de risque de perte d'autonomie fonctionnelle (123).

Les bénéfices de l'APTE sur les performances cardiorespiratoires ont été largement investigués chez les seniors de plus de 70 ans au travers de 16 études (37, 87, 89, 92, 108, 109, 119, 121, 124-131) (Tableau 7). Ainsi, dans une précédente revue systématique, 19 études évaluant l'impact de l'APTE sur les performances cardio-respiratoires des seniors de plus de 70 ans ont été retenues et 18 d'entre-elles ont montré une augmentation significative de la VO_{2pic} de 8,9 % à 29,0 % (124).

Parmi ces études, on cite principalement l'étude strasbourgeoise de Vogel et *al.*, qui ont inclus 82 seniors en bonne santé indemnes de pathologies cardiorespiratoires symptomatiques, et qui ont observé après 340 METs min/sem une augmentation significative de la VO_{2pic} de 16,6 % chez les femmes et de 8,9 % chez les hommes ($p < 0,05$) (37). L'étude de Harber et *al.*, qui a observé une amélioration significative de la VO_{2pic} de 29,0 % ($p < 0,05$), après 12 semaines d'entraînement en endurance sur ergocycle à 60 % de la puissance maximale aérobie (PMA) (109). Ainsi, on cite aussi l'étude de Malbut et *al.*, (125) qui ont observé après 240-480 METs min/sem, une augmentation de 15,0 % de la VO_{2pic} chez des personnes âgées et de

manière similaire, l'étude de Lovell et *al.*, a mis en évidence dans une petite série de sujets âgés une augmentation de 15,0 % de la VO_{2pic} après 48 séances d'entraînement en endurance à 50-70 % de la VO_{2pic} (108).

Des résultats similaires ont été observés par Evans et *al.*, (87) sur la VO_{2pic} après 108 séances d'APTE incluant différents modes d'exercices aérobies effectués à 60–85 % de la VO_{2pic} (15,0 %, $p < 0,0001$) et par DiPietro et *al.*, (89) après 4 mois d'entraînement en aérobic sur mini-trampoline à 55–75 % de la FC_{max} (16,0 %, $p < 0,05$). Probart et *al.*, ont montré une augmentation significative de la VO_{2pic} après 240 METs min/sem d'APTE (8,4 % vs. -6,1 %, $p < 0,05$) (126). En combinant une APTE sur tapis roulant et ergocycle, Kitzman et *al.*, ont évalué l'impact de 720 METs min/sem d'APTE chez des patients avec une insuffisance cardiaque et retrouvent une amélioration significative de la VO_{2pic} dans le groupe intervention vs. groupe contrôle (11,0 % vs. -1,4 %, $p < 0,0001$) (121). De même, Vaitkevicius et *al.*, ont observé chez 22 patients de 84 ans de moyenne d'âge, une amélioration significative de la VO_{2pic} (6,5 %, $p < 0,05$), après 200-450 METs min/sem d'APTE (119). Enfin, dans une étude randomisée récente, l'équipe de Villareal et *al.*, (112) ont trouvé après 6 mois d'APTE à 65–85 % de la FC_{max} une augmentation significative de la VO_{2pic} de 18,7 % ($p < 0,001$) chez des seniors obèses.

Il apparaît à nouveau que l'APTE optimale (intensité, fréquence, nature de l'APTE) permettant d'améliorer les performances cardiorespiratoires maximales chez les personnes âgées demeure une question débattue. Il se pose notamment la question du bénéfice potentielle d'un programme d'APTE en endurance à charge variable par rapport à un programme en endurance à charge continue.

En effet, dans une étude randomisée, Coker et *al.*, ont observé une augmentation quasi-similaire de la VO_{2pic} après une APTE continue (640 METs min/sem) et intermittente (800 METs min/sem) de 14,0 % et 21,0 % respectivement (127). À l'inverse, Wisloff et *al.*, ont

montré une augmentation significative de la VO_{2pic} après une APTE intermittente (696 METs min/sem) en comparaison à une APTE en continue (564 METs min/sem) (46,0 % vs. 14,0 %, $p < 0,001$) (128).

Tableau 7 : APTE et performances cardiorespiratoires : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans

| Références | Population et interventions | Résultats |
|---|---|--|
| Foster et <i>al.</i> , (1989) (129) | Étude randomisée 16 sujets âgés (âge moyen : 78,4 ans) GIM (n = 7) : marche pour atteindre 100 Kcal dépensées, 5 fois/sem, 10 sem GIF (n = 9) : marche pour atteindre 100 Kcal dépensées, 40 % de la FC _{réserve} , 5 fois/sem, 10 sem | ↑ de la VO _{2pic} pour le GIM (de 13,6 ± 1,9 à 15,7 ± 3,1 ml/kg/min) ↑ de la VO _{2pic} pour le GIF (de 12,6 ± 2,6 à 14,2 ± 2,8 ml/kg/min) |
| Probart et <i>al.</i> , (1991) (126) | Étude randomisée 16 patients, âge moyen : 72 ans GE (n = 10) : marche sur tapis roulant de 55 à 70 % de FC _{max} , 20 min/session, 3 fois/sem, 6 mois GC (n = 6) : des exercices de stretching et de yoga, 60 min/session, 4 fois/sem, 16 sem | ↑ de la VO _{2pic} pour le GE vs. GC (de 21,2 ± 1,2 à 22,8 ± 1,3 vs. de 25,1 ± 1,4 à 23,7 ± 1,8 ml/kg/min) |
| Warren et <i>al.</i> , (1993) (131) | Étude randomisée 30 sujets âgés GE : âge moyen : 73,4 ± 1,1 ans Marche, 60 % de la FC _{max} , 30-40 min/session, 5 fois/sem, 12 sem GC : âge moyen : 73,5 ± 1,2 ans Callisthène, 30-40 min/session, 5 fois/sem, 12 sem | ↑ de la VO _{2pic} pour le GE vs. GC (de 19,0 ± 1,9 à 21,4 ± 1,2 vs. de 18,4 ± 0,7 à 18,8 ± 0,7 ml/kg/min) |
| DiPietro et <i>al.</i> , (1998) (89) | Étude randomisée 16 patients, âge moyen : 73,0 ± 1,0 ans GE (n = 9) : marche/course sur le mini-trampoline de 55 à 75 % de la FC _{max} , 60 min/session, 4 fois/sem, 16 sem GC (n = 7) : des exercices de stretching et de yoga, 60 min/session, 4 fois/sem, 16 sem | GE : ↑ de la VO _{2pic} (de 25,0 ± 2,0 à 29,0 ± 2,0 ml/kg/min) ↔ pour le GC |

Tableau 7 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|---|---|---|
| Vaitkevicius et <i>al.</i> , (2002) (119) | Étude pilote non-randomisée 22 sujets âgés (âge moyen : 84,0 ± 4,0 ans) Tapis roulant et ergocycle à 60-80 % de la FC _{max} , 20-30 min/session, 2-3 fois/sem, 6 mois | ↑ de la VO _{2pic} (de 1,2 ± 0,4 à 1,3 ± 0,4 L/min) |
| Malbut et <i>al.</i> , (2002) (125) | Étude non-randomisée 26 patients âgés (âge moyen : 81,0 ± 2,3 ans), ergocycle, 13-15 de l'échelle de la perception d'effort, 20 min/session, 3-6 fois/sem, 24 sem | ↑ de la VO _{2pic} (de 14,5 ± 2,5 à 16,2 ± 3,1 ml/kg/min) pour les femmes ↔ pour les hommes |
| Evans et <i>al.</i> , (2005) (87) | Étude non-randomisée 10 patients, âge moyen : 80,3 ± 2,5 ans Course sur tapis roulant, aviron par ergomètre ou escalade par ergomètre à 60-85 % de la VO _{2pic} , 60 min/session, 3 fois/sem, 9 mois | ↑ de la VO _{2pic} (de 22,9 ± 3,3 à 26,3 ± 4,0 ml/kg/min) |
| Wisloff et <i>al.</i> , (2007) (128) | Étude randomisée 27 sujets âgés (âge moyen : 75,5 ± 11,1 ans) GINT (n = 9) : marche sur tapis roulant, 4 min à 95 % de la FC _{max} et 3 min à 50-70 % de la FC _{max} , 38 min/session, 3 fois/sem, 12 sem GCON (n = 9) : marche sur tapis roulant, 70-75 % de la FC _{max} , 47 min/session, 3 fois/sem, 12 sem GC (n = 9) : pas d'AP | ↑ de la VO _{2pic} pour le GINT vs. GCON (de 13,0 ± 1,6 à 19,0 ± 2,1 vs. 13,0 ± 1,1 à 14,9 ± 0,9 ml/kg/min) ↑ de la VO _{2pic} pour le GINT vs. GC (de 13,0 ± 1,6 à 19,0 ± 2,1 vs. de 13,2 ± 1,9 à 13,4 ± 2,0 ml/kg/min) |

Tableau 7 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|--------------------------------------|--|--|
| Coker et <i>al.</i> , (2009) (127) | Étude randomisée 18 sujets âgés GIE : âge moyen : $73,0 \pm 1,0$ ans, 75 % de la VO_{2pic} , 40 min/session, 4 à 5 fois/sem, 12 sem GIC : âge moyen : $70,0 \pm 1,0$ ans, 50 % de la VO_{2pic} , 40 min/session, 4 à 5 fois/sem, 12 sem | ↑ de la VO_{2pic} pour GIE et GIM (de $1,4 \pm 0,3$ à $1,6 \pm 0,1$ L/min) |
| Harber et <i>al.</i> , (2009) (109) | Étude non-randomisée 7 femmes âgées (âge moyen : $71,0 \pm 2,0$ ans) Ergocycle : 60 % de la PMA, 20-40 min/session, 3 fois/sem, 12 sem | ↑ de la VO_{2pic} (de 1623 ± 423 à 1856 ± 480 ml/min) |
| Lovell et <i>al.</i> , (2010) (108) | Étude randomisée 24 patients âgés de $75,2 \pm 0,8$ ans GE (n = 12) : ergocycle, 50-70 % de la VO_{2pic} , 30-45 min/session, 3 fois/sem, 16 sem GC (n = 12) : pas d'AP | GE : ↑ de la VO_{2pic} (de $22,6 \pm 0,7$ à $25,9 \pm 0,9$ ml/kg/min) ↔ pour le GC |
| DiPietro et <i>al.</i> , (1998) (89) | Étude randomisée 16 patients, âge moyen : $73,0 \pm 1,0$ ans GE (n = 9) : marche/course sur le mini-trampoline de 55 à 75 % de la FC_{max} , 60 min/session, 4 fois/sem, 16 sem GC (n = 7) : des exercices de stretching et de yoga, 60 min/session, 4 fois/sem, 16 sem | GE : ↑ de la VO_{2pic} (de $25,0 \pm 2,0$ à $29,0 \pm 2,0$ ml/kg/min) ↔ pour le GC |

Tableau 7 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|--------------------------------------|--|--|
| Vogel et <i>al.</i> , (2011) (37) | Étude non-randomisée 82 patients âgés (âge moyen : 70,8 ± 5,2 ans) Ergocycle : 6×5-min : 4-min au SV ₁ et 1-min à 90 % de la PMT, 30 min/session, 2 fois/sem, 9 sem | Hommes : ↑ de la VO _{2pic} (de 16,9 ± 3,6 à 19,7 ± 3,6 ml/kg/min) Femmes : ↑ de la VO _{2pic} (de 21,4 ± 5,8 à 23,3 ± 6,4 ml/kg/min) |
| Beale et <i>al.</i> , (2013) (130) | Étude randomisée 20 sujets âgés (âge moyen : 71 ans) GINT (n = 13) : ergocycle, 10-15 × 30s à 100 % de la VO _{2pic} + 60s récupération, 25 min/session, 2 fois/sem, 6 sem GCON (n = 13) : ergocycle et tapis roulant 40-70 % de la FC _{réserve} , 25 min/session, 2 fois/sem, 6 | ↑ de la VO _{2pic} pour le GCON (12,7 à 14,9 ml/kg/min) ↔ pour le GINT |
| Kitzman et <i>al.</i> , (2013) (121) | Étude randomisée 63 patients, âge moyen : 70,0 ± 7,0 ans GE (n = 32) : marche et ergocycle, 40 à 70 % de FC _{réserve} , 60 min/session, 3 fois/sem, 16 sem GC (n = 31) : pas d'AP | ↑ de la VO _{2pic} pour le GE vs. GC (14,2 ± 2,8 à 15,8 ± 3,3 vs. de 14,0 ± 3,2 à 13,8 ± 3,1 ml/kg/min) |
| Villareal et <i>al.</i> , 2017 (112) | Étude randomisée 80 patients, âge moyen : 70,0 ± 5,0 ans GE (n = 40) : Tapis roulant, ergocycle et escalade, 65-85 % de FC _{max} , 60 min/session, 3 fois/sem, 24 sem GC (n = 40) : pas d'AP | ↑ de la VO _{2pic} pour le GE vs. GC (17,6 ± 0,5 à 20,9 ± 0,8 vs. de 17,0 ± 0,5 à 17,1 ± 0,5 ml/kg/min) |

APTE : Activité Physique de Type Endurance ; AP : Activité Physique ; Kcal : Kilocalorie ; FC : Fréquence Cardiaque ; GE : Groupe d'Entraînement ; GC : Groupe Contrôle ; GINT : Groupe d'Entraînement Intermittent ; GCON : Groupe d'Entraînement Continu ; GIE : Groupe d'Entraînement d'Intensité Élevée ; GIM : Groupe d'Entraînement d'Intensité Modérée ; GIF : Groupe d'Entraînement de Faible Intensité ; PMT : Puissance Maximal Tolérée ; PMA : Puissance Maximale Aérobie ; VO_{2pic} : Pic de Consommation d'Oxygène ; SV₁ : Premier Seuil Ventilatoire ; sem : semaine ; ↑ : augmentation significative ; ↓ : diminution significative ; ↔ : aucune différence significative.

2. Les bénéfiques plus récemment démontrés

a) APTE et performances cognitives : prévention primaire

Pour certains auteurs, en prévention primaire il a été montré depuis plusieurs années déjà dans des études de cohorte de sujets indemnes de troubles cognitifs avec des suivis, une diminution du risque de développer une démence incidente chez les sujets qui pratiquent de l'APTE (132).

Il semble exister un effet dose-réponse avec un effet protecteur plus important sur les performances cognitives quand l'intensité de l'APTE est plus élevée (133). Cet effet protecteur cérébral serait lié à la fois au meilleur contrôle des facteurs de risque vasculaires, une action neurotrophique par la BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), une protéine déterminante dans la plasticité cérébrale, les apprentissages et la neurogenèse hippocampique. En effet, elle favorise la survie neuronale, soutient la croissance, la survie et la différenciation des neurones, et induit une plasticité synaptique, accroît les connections synaptiques et le développement dendritique et module la formation de la mémoire à long terme en aidant à restaurer les circuits neuronaux dysfonctionnels favorisant la plasticité neuronale, les connections synaptiques et le développement dendritique, mais aussi au maintien des liens sociaux et du contrôle du stress psychologique (86, 134, 135).

En effet, chez des seniors en bonne santé par ailleurs, Albinet et *al.*, ont évalué que 720 METs min/sem d'APTE permet de diminuer le nombre d'erreurs effectuées lors du *Wisconsin card sorting test* en comparaison à des exercices de stretching (-28,0 % vs. 12,0 %, $p < 0,05$) (136). De façon similaire, Hiyama et *al.*, ont rapporté une amélioration significative de certaines fonctions exécutives (flexibilité mentale et capacités visuo-motrices) évaluées avec le TMT-A et TMT-B dans le groupe intervention vs. groupe contrôle ($p < 0,001$), après une APTE de 693 METs min/sem chez des seniors sédentaires souffrant d'une arthrose (137).

Dans une petite étude non-randomisée conduite chez 16 seniors sans trouble cognitif connu, Koo et *al.*, ont montré qu'une APTE de 360 METs min/sem réalisée sur ergocycle a amélioré le score total de la version Coréenne du MMSE (K-MMSE) ($p < 0,016$) et plus particulièrement les sous-tests de mémorisation (28,0 %, $p < 0,025$) et d'habilité au calcul et d'attention (20,0 %, $p < 0,046$) (138). Aucun changement significatif n'était observé dans le groupe contrôle.

D'autres études ont également étudié le bénéfice de l'APTE sur les fonctions cognitives de personnes âgées non atteinte de démences. Au sein d'une cohorte de 18 700 femmes âgées de 70 à 81 ans, une association positive a été relevée entre le niveau d'APTE exprimé en METs, et les fonctions cognitives. En effet, la pratique d'une APTE de 297 METs min/sem est associée à un déclin cognitif inférieur de 20 % (139). Une étude rétrospective a confirmé aussi que la pratique d'une APTE trois fois par semaine au minimum d'une intensité supérieure à la marche était associée à une diminution du risque de déclin des fonctions cognitives de 42 %, une diminution du risque de survenue de la maladie d'Alzheimer de 50 % et une diminution du risque d'apparition des autres types de démences de 37 % chez des personnes âgées en bonne santé (132). La même tendance a été observée dans une autre étude de cohorte incluant des femmes ne présentant pas de démence mais atteintes de maladies vasculaire (140). Une autre étude de cohorte a été menée par Yaffe et *al.*, (141) auprès de femmes âgées vivant à domicile et en bonne santé. Durant les six à huit ans de suivi, plus les femmes avaient un niveau d'APTE élevé à la base, évalué à l'aide d'un questionnaire d'auto-évaluation, elles étaient moins sujettes à un déclin des fonctions cognitives déterminées par le MMSE. Une méta-analyse incluant six études prospectives, dont deux citées précédemment, a confirmé une protection significative de tous niveaux d'APTE (faible, modéré ou élevé) dans l'apparition d'un déclin cognitif chez des personnes âgées de plus de 70 ans non démentes (142).

D'un point de vue épidémiologique, ce bénéfice cognitif de l'APTE semble s'intégrer dans l'effet protecteur plus global du « *life engagement* » où l'APTE, l'activité intellectuelle et l'interaction sociale ont pu être associés à une diminution du risque de développer une démence incidence, en particulier une maladie d'Alzheimer.

b) APTE et performances cognitives : prévention secondaire

En prévention secondaire, les bénéfices de l'APTE sur les performances cognitives ont été largement investigués chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer ou pathologie apparentée mais aussi en prévention primaire à travers 12 études (143-154) (Tableau 8). La grande majorité des résultats concorde sur une amélioration des performances cognitives globales et spécifiques comme le montre le tableau 8. Par contre, les populations ciblées et les tests considérés sont très hétérogènes. Palleschi et *al.*, ont retrouvé une augmentation significative des capacités d'attention (*Attentional Matrices* – 22,0 %, $p < 0,0001$), de la mémoire visuo-spatiale (*Verbal span test* – 34,0 % ; *Supra verbal test* – 71,0 %, $p < 0,0001$), et des capacités cognitives globales (*Mini-Mental State Examination* (MMSE) – 12,0 %, $p < 0,0001$) après 240 METs/min d'APTE sur ergocycle chez des patients avec une démence de type Alzheimer (145). Dans un essai non-randomisé, Rolland et *al.*, ont également trouvé après 297-990 METs min/sem une amélioration significative du score global du MMSE ($p < 0,001$) chez 23 patients avec une maladie d'Alzheimer (146).

Un essai clinique randomisé a également étudié le lien entre un entraînement physique (de 720 METs min/sem) et les fonctions cognitives de personnes âgées souffrant de démence et a montré une diminution du déclin cognitif à travers une amélioration significative du score globale de la version française de l'Évaluation Rapide des Fonctions Cognitives (ERFC) dans le groupe d'intervention (31,0 % vs. -5,4 %, $p < 0,01$) (143).

Nagamatsu et *al.*, ont observé chez des femmes canadiennes âgées de 70 à 80 ans, vivant à domicile et présentant une légère déficience cognitive évaluée de manière subjective à l'aide de questionnaires, que la pratique d'exercices d'endurance d'une heure, deux fois par semaine pendant six mois avait un impact positif sur les fonctions cognitives dont la mémoire. En effet, une amélioration de la mémoire verbale ($p = 0,04$) et spatiale ($p = 0,05$) a été constatée chez les sujets pratiquant une APTE de 396 METs min/sem, comparé à des sujets qui ont pratiqué des exercices de stretching et d'équilibre. De plus, pour les sujets qui ont effectué les exercices d'endurance, à la fin des six mois de suivi, une corrélation significative entre la mémoire spatiale et la capacité physique générale a été relevée (147). Winchester et *al.*, (148) ont investigué de manière subjective la relation entre la pratique d'une APTE (marche, évaluée à l'aide d'un questionnaire) et le déclin cognitif, sur une période d'une année, chez 104 Américains au stade précoce de la maladie d'Alzheimer. Ils ont trouvé une relation dose-réponse entre la pratique de la marche et le déclin cognitif. En effet, l'absence d'APTE est corrélée à un déclin cognitif chez les sujets sédentaires à travers une diminution significative du score du MMSE (-15,0 %, $p < 0,01$), alors que la pratique d'une heure ou plus de marche hebdomadaire sur une année (> 198 METs min/sem), permettait d'atténuer le déclin cognitif sans toutefois de significativité (MMSE : -3,0 %, $p > 0,05$). Par contre, la pratique de deux heures de marche ou plus chaque semaine (> 396 METs min/sem) a entraîné une amélioration des fonctions cognitives (MMSE : +0,5 %, $p < 0,01$). Dans un essai randomisé, Baker et *al.*, ont inclus 33 personnes avec un *mild cognitive impairment* (MCI – déficit cognitif léger) amnésique. Les performances cognitives ont été évaluées à l'aide du *Symbol-Digit Modalities*, la fluence verbale, le *Stroop*, le *Trail-Making test* (TMT) B, le *Task Switching*, le *Story Recall*, et le *List Learning*. Le groupe intervention (n=23) suivait un programme d'endurance de 990-1320 METs min/sem alors que les 10 sujets contrôles ont participé à des exercices de stretching sur la même période. Une amélioration des

performances aux *Symbol-Digit Modalities*, à la fluence verbale, au *Stroop*, au TMT-B, et au *Task Switching* (tous les $p = 0,04$) a été mesurée dans le groupe intervention malgré le petit effectif considéré (149).

Chez des patients atteints d'une maladie à corps de Lewy, après 297 METs min/sem d'APTE, Scherder et *al.* ont rapporté une amélioration des performances de certaines fonctions exécutives dans le groupe intervention (Category Naming test – $p < 0,02$; TMT-A et TMT-B – $p < 0,07$) (150). Ces résultats ont été confirmés après un essai randomisé par Bossers et *al.* chez des patients déments de 85 ans ou plus après un programme d'entraînement de 396 METs min/sem (151). En analysant les fonctions cognitives de façon globale avec le MMSE, il a été montré qu'une activité de marche sur une durée de 6 mois chez des seniors avec une maladie d'Alzheimer a ralenti l'évolution (groupe d'entraînement : -13,0 % vs. groupe contrôle : -47,0 %, $p < 0,05$) (152). Dans une étude randomisée récente, Varela et *al.*, n'ont montré aucune différence significative sur le score du MMSE entre une APTE de 360 METs min/sem et celle de 450 METs min/sem chez 48 patients atteints d'une MCI (153).

Des résultats négatifs ont également été rapportés, notamment lors de 2 études randomisées chez des seniors déments dont les performances ont été évaluées avec le MMSE et l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-Cog)* après 480 et 495 METs min/sem respectivement pour les deux études (144, 154).

Tableau 8 : APTE en endurance et performances cognitives : principales études chez les personnes âgées de plus de 70 ans

| Références | Population et interventions | Résultats |
|--------------------------------|---|--|
| Palleschi et al., (1996) (145) | Étude non-randomisée 15 hommes atteints d'une MA Âge moyen : 74,0 ± 1,5 ans Ergocycle à 70 % de la FC _{max} 20 min/session, 3 fois/sem, 3 mois | ↑ du score du test attentional matrix (de 35,9 ± 3,8 à 43,9 ± 6,3) ↑ du score du verbal span test (de 2,8 ± 0,6 à 3,8 ± 0,6). ↑ du score du supravébal span test (de 7,4 ± 0,9 à 12,6 ± 2,6) ↑ du score du MMSE (de 19,4 ± 1,1 à 21,7 ± 1,3) |
| Rolland et al., (2000) (146) | Étude non-randomisée 13 hommes et 10 femmes atteintes d'une MA, âge moyen : 78 ans Ergocycle et marche, 7 sem | ↑ du score du MMSE ($p < 0,001$) |
| Scherder et al., (2005) (150) | Étude randomisée 30 patients âgés de plus de 70 ans GE : n = 15 : Marche, 3 × 30 min/sem, 6 sem GC : n = 15 : des activités sociales | ↑ du score du <i>Category Naming</i> pour le GE vs. GC (de 22,6 ± 9,7 à 24,8 ± 11,4 vs. de 21,6 ± 8,6 à 20,3 ± 9,5) ↔ pour les scores du TMT A et B entre le GE vs. GC ↔ pour les scores du VLMT entre le GE vs. GC ↔ pour les scores du mémoire le GE vs. GC |
| Oken et al., (2006) (155) | Étude randomisée 91 patients GE : (âge moyen : 73,6 ± 5,1 ans), n = 47, marche : 1 × 60 min/sem à 70 % de la FC _{max} , 6 mois CG : (âge moyen : 71,2 ± 4,4 ans) : n = 44, pas d'AP | ↔ pour les scores des différents tests cognitifs entre GE et GC |
| Miu et al., (2008) (144) | Étude randomisée 85 patients atteints d'une DC GE : âge moyen : 75,0 ± 7,0 ans Tapis roulant, ergocycle et ergomètre des bras, 45-60 min/session, 2 fois/sem, 3 mois CG : âge moyen : 78,0 ± 6,0 ans, un traitement médical conventionnel | ↔ entre le GE et le GC au niveau du score du MMSE (-1,1 vs. -0,04 ; respectivement, $p = 0,055$). ↔ entre le GE et le GC au niveau du score du ADAS-Cog (1,6 vs. -0,14, respectivement, $p = 0,24$) |

Tableau 8 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|--|---|--|
| Eggermont et <i>al.</i> , (2009) (154) | Étude randomisée 97 patients, âge moyen : 85,4 ans GE : n = 51, marche, 5 × 30 min, 6 semaines CG : n = 46, des activités sociales | ↔ pour la fonction exécutive, la mémoire et le plan cognitif total |
| Kemoun et <i>al.</i> , (2010) (143) | Étude randomisée 31 patients, âge moyen : 81,8 ± 5,3 ans GE : marche à 60-70 % de la FC _{réserve} 60 min/session, 3 fois/sem, 15 sem CG : pas d'AP | ↑ du score total de l'ERFC ($p < 0,001$) pour le GE vs. GC |
| Baker et <i>al.</i> , (2010) (149) | Étude randomisée 19 patients, âge moyen > 70 ans GE : tapis roulant, ergocycle ou elliptique à 75-85 % de la FC _{réserve} 45-60 min/session, 4 fois/sem, 6 mois CG : des exercices de stretching à 50 % de la FC _{réserve} 45-60 min/session, 4 fois/sem, 6 mois | ↑ du TMT B ($p < 0,05$) pour le GE vs. GC ↔ pour le test de codes, la fluence verbale, le <i>Stroop</i> , la commutation de tâches et le rappel différé |
| Albinet et <i>al.</i> , (2010) (136) | Étude randomisée 24 patients, âge moyen : 70,7 ± 4,2 ans GE : marche, des circuits d'endurance, et course progressive à 40-60 % de la FC _{réserve} , 60 min/session, 3 fois/sem, 12 sem CG : des exercices de flexibilités et d'équilibre, 60 min/session, 3 fois/sem, 12 sem | ↑ du score total du WCST pour le GE vs. GC (de 34,5 ± 17,8 à 26,9 ± 17,6 vs. de 25,4 ± 15,1 à 28,9 ± 15,7) |
| Hiyama et <i>al.</i> , (2011) (137) | Étude randomisée 40 patients, âge moyen : 85,4 ans GE : n = 20, 71,9 ± 5,2 ans, marche > à 3000 pas par jours, 4 semaines, CG : n = 20, 73,8 ± 5,7 ans, pas d'AP | GE : ↑ le TMT B – TMT A score (de 63,4 ± 43,1 sec à 48,3 ± 29,6 sec) ↔ pour le GC |

Tableau 8 : Suite

| Références | Population et interventions | Résultats |
|--------------------------------|---|---|
| Varela et al., (2012) (153) | Étude randomisée 48 patients : âge moyen : $78,3 \pm 9,5$ ans Groupe A : n = 17 : ergocycle à 40 % de la FC _{réserve} , 3 × 30 min/sem, 12 sem Groupe B : n = 16 : ergocycle à 60 % de la FC _{réserve} , 3 × 30 min/sem, 12 sem Groupe C : n = 15 : AP de loisirs, 3 × 30 min/sem, 12 sem | ↔ pour le MMSE entre le groupe A, B et C Group A : ↑ MMSE (4 %, $p < 0,05$) |
| Koo et al., (2012) (138) | Étude non-randomisée 16 patients, âge moyen : $72,0 \pm 4,6$ ans Ergocycle à 65-75 % de la FC _{max} 30 min/session, 3 fois/sem, 9 sem | ↑ du score total du K-MMSE (de $24,1 \pm 1,9$ à $26,6 \pm 1,2$) ↑ du score d'enregistrement du K-MMSE (de $2,2 \pm 0,5$ à $2,9 \pm 0,3$) ↑ du score d'attention et de calcul du K-MMSE (de $2,5 \pm 0,5$ à $3,0 \pm 0,5$) ↔ pour le score d'orientation, de rappel, de langage et visuo-spatial du K-MMSE |
| Nagamatsu et al., (2013) (147) | Étude randomisée 58 femmes, âge moyen : 75 ans GE : n = 30 : marche : 2 × 60 min/sem à 40-80 % de la FC _{réserve} , 26 sem GC : n = 28 : des exercices de stretching et d'équilibre : 2 × 60 min/sem, 26 sem | ↑ du score de la mémoire verbale ($p = 0,04$) et spatiale ($p = 0,05$) entre le GE vs. GC |
| Bossers et al., (2015) (151) | Étude randomisée 72 patients, âge moyen : 85 ans GE : n = 36, marche, 30 min 9 semaines CG : n = 36, des activités sociales | ↑ de la fonction exécutive pour le GE vs. GC (0,183; IC 95 % : 0,005-0,360) ↔ pour le score du test cognitif global et pour les tests de la mémoire verbale et visuelle |

APTE : Activité Physique de Type Endurance ; AP : Activité Physique ; MA : Maladie d'Alzheimer ; DC : Déficience Cognitif ; FC : Fréquence Cardiaque ; GE : Groupe d'Entraînement ; GC : Groupe Contrôle ; MMSE : Mini Mental State Examination ; ADAS-cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale ; K-MMSE : Korean Mini-Mental State Examination ; TMT : Trail Making Test ; WCST : Wisconsin Card Sorting Test ; ERFC : Évaluation Rapide des Fonctions Cognitives ; VLMT : Verbal Learning and Memory Test ; IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 % ; sem : semaine ; ↑ : augmentation significative ; ↓ : diminution significative ; ↔ : aucune différence significative.

3. Remarques méthodologiques

L'évaluation de l'effet de l'APTE 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'APTE) à des sujets non exposés (absence d'APTE) 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 APTE ont probablement des profils différents des participants qui pratiquent peu ou pas d'APTE. 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'APTE, en termes 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'APTE pratiquée et des critères de jugement évalués.

Par ailleurs, le vieillissement s'accompagne d'une importante hétérogénéité interindividuelle 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 polyopathologiques, polymédiqués et présentant des syndromes gériatriques).

4. Implications pratiques

Au vu des bénéfices pour la santé chez les seniors tant en prévention primaire que secondaire, le défi actuel est de promouvoir la pratique d'activités physiques et sportives en développant des programmes de réentraînement structurés chez les seniors les plus fragiles dans une société, rappelons-le, de plus en plus sédentaire. Un modèle porteur est venu sous l'impulsion de l'Agence Régional de Santé (ARS) d'Alsace (156) en 2012. Avec le double objectif de favoriser la pratique d'une activité physique régulière, modérée et adaptée à l'état de santé des patients atteints de maladies chroniques, et de réduire les inégalités sociales et territoriales en matière de santé, les médecins généralistes de la région de Strasbourg ont signé la Charte d'engagement « sport-santé sur ordonnance ». Ainsi, depuis le 5 novembre 2012, ils peuvent prescrire à leurs patients une AP modérée et régulière dans le cadre d'un dispositif spécifique. Muni de leur ordonnance, les patients prennent contact avec une équipe d'éducateurs sportifs de la Ville, dédiée au développement et au suivi de l'expérimentation. Ces agents ont alors pour mission d'orienter les patients vers l'AP qui leur convient le mieux, en fonction des recommandations du médecin, d'une évaluation du niveau de sédentarité et des habitudes en matière de pratique d'activité physique et sportive. Les patients y sont suivis régulièrement, afin de s'assurer de leur motivation et leur satisfaction par rapport à l'activité physique proposée et les réorienter le cas échéant. Des contacts réguliers sont prévus après 1,6 et 12 mois. De plus, un médecin, mis à disposition par le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Strasbourg, est en charge de la coordination et du suivi médical de l'action. Il a également la responsabilité de la formation/sensibilisation des médecins partenaires en matière de sport/santé. Les personnes concernées par le dispositif sont des personnes adultes sédentaires, majoritairement atteintes d'une maladie chronique (obésité, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires stables, cancers du sein et du côlon en rémission ≥ 6 mois). Le cadre de la

pérennisation et l'extension à l'ensemble du territoire du dispositif a été voté à l'unanimité par l'Assemblée nationale le 10 avril 2015 (amendement 137 à l'article 35 de la loi Santé de Marisol Touraine). Ce dispositif se place également ainsi comme un complément intéressant aux programmes de réentraînement en permettant aux participants ainsi ré-entraînés de continuer, sous surveillance et supervision, la pratique régulière d'une AP adaptée (157). Plus spécifiquement pour les personnes et les malades âgées, les dernières recommandations formulées par l'OMS (158) et les *Centers for Disease Control and Prevention* (159) sont :

- Pratiquer dans la semaine, 150 minutes d'APTE d'intensité modérée (marche rapide) ou 75 minutes d'activité soutenue (jogging), ou une combinaison équivalente. Ces activités devraient être pratiquées par périodes ≥ 10 minutes.
- Pour obtenir les bénéfices attendus pour la santé, il faut pratiquer 300 minutes d'APTE d'intensité modérée ou 150 d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente.
- En cas de mobilité réduite, les activités visant à améliorer l'équilibre et à prévenir les chutes devraient être pratiquées 3 fois/semaine au moins. Les exercices de renforcement musculaire impliquant les principaux groupes musculaires devraient être pratiqués 2 fois/semaine au moins.

Les recommandations en matière d'AP chez l'adulte âgé ne sont finalement pas très différentes de celles destinées à l'adulte plus jeune. Les deux messages principaux sont qu'il n'y a, *à priori*, pas de contre-indication à pratiquer une AP pour autant qu'elle soit adaptée ; et que toute occasion de bouger est bonne à saisir. Les activités physiques intégrées à la vie quotidienne (déplacements à pied ou à vélo, activités ménagères, jardinage) constituent une base. Les activités qui sollicitent l'endurance, mais aussi la force ou l'équilibre doivent venir les compléter. Toute activité physique, même de courte durée ou peu intense (monter 1-2 étages à pieds, marcher 10 à

15 minutes), est déjà profitable. Ainsi au-delà des recommandations chiffrées, il convient déjà tout simplement d'encourager les seniors à être plus actifs ou rester actifs dans leur vie quotidienne. Autrement dit, il est important de valoriser les petits changements dans la vie quotidienne en favorisant l'accumulation de périodes d'AP durant la journée, tout en explicitant de manière pratique et concrète à quoi peuvent correspondre 30 minutes d'AP par jour. En matière de promotion, il convient aussi d'identifier, comprendre et surmonter les obstacles à la pratique d'une activité physique chez les seniors parmi lesquels la crainte d'aggraver une pathologie chronique occupe une place prépondérante. Cependant, hors des phases d'exacerbation, les pathologies chroniques ne contre-indiquent que très rarement une activité physique modérée (160). En revanche, il est impératif d'adapter l'intensité de l'effort de manière individuelle.

Il est également recommandé de passer préalablement un bilan de santé en présence de facteurs de risque, d'antécédents ou de symptômes cardiovasculaires, ou lorsqu'une activité d'intensité élevée est prévue. Globalement, les obstacles à l'AP, cités par les personnes âgées elles-mêmes, ont été très peu étudiés (160). Citons notamment l'impact de la facilité d'accès (transports publics, parking, transports facilités, voire les programmes à domicile pour les personnes dépendantes) et d'un coût abordable qui soulignent aussi que la capacité d'un individu à pratiquer une AP dépasse sa propre volonté.

5. Conclusion de la première partie

Les bénéfices de l'APTE ont clairement été suggérés sur la mortalité globale, la maladie coronarienne et neuro-vasculaire, le métabolisme du glucose, le diabète de type 2, le profil lipidique sanguin, la composition corporelle, la tension artérielle et les performances cardio-respiratoires des seniors de 70 ans ou plus. Plus récemment, des bénéfices en matière de prévention primaire et secondaire du déclin cognitif ont été confirmés après la pratique d'une APTE.

Cette revue systématique montre que l'APTE est un déterminant majeur d'une bonne santé chez le senior, y compris à un âge très avancé et en présence de pathologies chronique quelle que soit l'importance de la sédentarité. La promotion de la pratique d'une APTE au sein de la population âgée doit s'inscrire dans la continuité des efforts entrepris chez les enfants, les adolescents et les adultes d'âge moyen, dans le but de modifier durablement les comportements. Ainsi, les personnes âgées devraient ainsi être plus activement motivées à participer aux programmes de réentraînement à l'effort actuellement très largement développés. Ils contribuent avec les bénéfices décrits à rompre le cercle vicieux de la sédentarité qui s'instaure à partir d'un certain âge, où l'absence d'APTE aggrave la sarcopénie observée au cours du vieillissement diminuant elle-même l'intensité et la fréquence des APTE.

Dans la population âgée, la promotion de l'APTE dépasse largement le cadre de la consultation médicale, elle concerne l'ensemble des décideurs et élus de notre pays. Une telle approche préventive pour être efficace doit être pérenne donc incitative et doit apporter une satisfaction et une valorisation personnelle. Pour mettre en place à large échelle de telles mesures d'incitation à la pratique des APTE chez les seniors il convient également de connaître à l'échelon individuel et sociétal les déterminants de la sédentarité

chez les personnes âgées. Il s'agit d'identifier les obstacles rencontrés par la personne pour modifier son comportement, de l'aider à imaginer des solutions et à définir des objectifs personnels, en mettant en place un suivi individualisé. L'utilisation de ce type d'approche peut être particulièrement utile aux médecins de premier recours, en raison de leur rôle de conseil important auprès de la population âgée. Un exemple est le programme PAPRICA élaboré en Suisse romande qui vise à renforcer leurs compétences en promotion de l'AP, via une approche de type entretien motivationnel, en suivant par exemple le canevas suivant :

- Qu'est-ce qui pourrait vous amener à imaginer d'augmenter votre activité ?**
- Quels seraient à votre avis trois avantages à augmenter votre AP habituelle ?**
- Sur une échelle de 0 à 10, à quel point pensez-vous que ce changement pourrait être important pour vous ?**
- Si vous décidiez d'augmenter votre AP, comment pourriez-vous vous y prendre pour réussir ?**

6. Publications et communications en rapport avec la première partie

a) Publications dans des revues indexées Pubmed

- **Bouaziz W**, Kanagaratnam L, Vogel T, Schmitt E, Dramé M, Kaltenbach G, Geny B, Lang PO.
Effect of aerobic training on peak oxygen uptake among seniors aged 70 or over: A meta-analysis of randomized controlled trials.
Rejuvenation Research, November 2017, doi: 10.1089/rej.2017.1988. **In press. IF : 2,82**
- **Bouaziz W**, Vogel T, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Lang PO.
Bénéfices de l'activité physique en endurance chez les seniors âgés de 70 ans ou plus : une revue systématique.
Presse Med 2017, 46: 794–807. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.028. **IF : 1,07**
- **Bouaziz W**, Vogel T, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Lang PO.
Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: a systematic review.
Arch Gerontol Geriatr 2017; 69:110-127. doi: 10.1016/j.archger.2016.10.012. **IF : 2,09**
- **Bouaziz W**, Lang PO, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.
Health benefits of multicomponent training programmes in seniors: a systematic review.
Int J Clin Pract 2016; 70: 520-36. **IF : 2,14**
- Vogel T, Lang PO, Schmitt E, Kaltenbach G, **Bouaziz W**.
La Consultation de l'Aptitude Physique pour la Santé (CAPS) du pôle de Gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. [The 'physical aptitude for health consultation' in a geriatric unit].
Soins Gerontol 2016; 21:20-3. **IF : 0,02**

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.

Health benefits of endurance training alone or combined with diet for obese patients over 60: a review.

Int J Clin Pract 2015; 69: 1032-49. **IF : 2,14**

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.

Health benefits of cycle ergometer training for older adults over 70: a review.

Eur Rev Aging Phys Act 2015; 12: 8. **IF : 2,15**

b) Publications dans des revues à comité de lecture

- **Bouaziz W**, Vogel T, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B and Lang PO.

Physical Activity Does Not Provide Health Benefits in Young Only: Advocating to Engage seniors to Get an Active Lifestyle.

OAJ Gerontol & Geriatric Med 2017; 1(1): 555552.

- **Bouaziz W**, Vogel T, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B and Lang PO.

Challenges to Successful Aging: Recommendation and New Trends in the Field of Aging and Physical Activity.

Austin Sports Med 2016; 1(2): 1009.

c) Chapitre d'ouvrage

- Vogel T, Schmitt E, **Bouaziz W**, Kaltenbach G.

Bénéfices pour la santé de la pratique d'une activité physique chez le sujet âgé. Guide pratique du vieillissement, 75 fiches pour la préservation de l'autonomie par les professionnels de santé.

Elsevier Masson 2016, pages 75–78. <http://doi.org/10.1016/B978-2-294-74904-9.00013-0>

d) Communications et Congrès

➤ *Participation à des congrès nationaux : Communications affichées*

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Lang PO, Lonsdorfer E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T. Étude de l'efficacité d'un programme de réentraînement à l'effort sur les paramètres d'endurance chez des femmes atteintes d'un cancer du sein.

10^{ème} congrès commun SFMES & SFTS, 21-23 Septembre 2017, Marseille - France.

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.

Bénéfices pour la santé de l'entraînement en endurance seul ou combiné avec un régime alimentaire chez les sujets obèses âgés de plus de 60 ans : une revue de la littérature.

8^{ème} congrès commun SFMES & SFTS, 17-19 Septembre 2015, Orléans - France.

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Lonsdorfer E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.

Effect of time-of-day on the efficiency of a short-term personalized Intermittent Work Exercise Program (IWEP) on endurance parameters and blood pressure among healthy seniors.

1st Congress of Physiology and Integrative Biology (CPBI) and 84th Congress of French Physiological Society (SFP), 4-6th May 2015, Strasbourg - France. Communication affichée publiée dans l'Acta Physiol, Volume: 214, DOI: 10.1111/apha.12523.

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Lonsdorfer E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.

Étude de l'efficacité d'un programme de réentraînement à l'effort sur les paramètres d'endurance et la tension artérielle chez les personnes âgées.

7^{ème} congrès commun SFMES & SFTS, 25-27 Septembre 2014, Paris - France.

➤ *Participation à des congrès internationaux : Communications affichées*

- **Bouaziz W**, Vogel T, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Lang PO.

Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: a systematic review.

17^{ème} Congrès de l'ACAPS, 29-31th October 2017, Dijon - France.

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.

Health benefits of cycle ergometer training for older adults over 70: a review.

21st Annual Congress of the European College of Sport Science (ECSS), 6-9th July 2016, Austria - Vienna.

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Lonsdorfer E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.

Effect of high versus moderate intensity of intermittent work exercise program (IWEP) on endurance parameters and blood pressure values among older adults.

The French Society of Physiology and the Federation of the European Societies of Physiology, June 29th - July 1st, 2016, Paris - France.

Communication affichée publiée dans l'Acta Physiol 2016, 217 (Suppl. 708), 3-158.

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Lonsdorfer E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T. Changes in endurance parameters and blood pressure among older adults with short-term personalized Intermittent Work Exercise Program (IWEP): Effect of time-of-day.

2^{ème} congrès international en Sciences du Sport, 28-30th April 2016, Hammamet - Tunisia.

- **Bouaziz W**, Schmitt E, Lonsdorfer E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T.

Effects of statins on endurance parameters after a short-term personalized Intermittent Work Exercise Program (IWEP) among older seniors.

9th European Congress on Sports Medicine: European Federation of Sports Medicine Association (EFSMA), 10-12th September 2015, Antwerp - Belgium.

III. Le Programme d'Entraînement Personnalisé sur ergoCycle à charge constante avec Récupération intermittente : le PEP'C-R

A. Contexte : Mise en place de la Consultation de l'Aptitude Physique pour la Santé (CAPS) au pôle de gériatrie

En 2012, il a été mis en place au Pôle de Gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, une Consultation de l'Aptitude Physique pour la Santé (CAPS) dont l'objectif est de proposer un programme d'endurance sur cycle à charge variable, le Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle (PEP'C).

Le Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle (PEP'C) dérive du « Square Wave Endurance Exercise Test (SWEET) » développé par Gimenez et *al.*, (161). Il s'agit d'un programme d'endurance en aérobic intermittent à charge variable, comprenant successivement des séquences à faible charge et des séquences à charge élevée.

Ce programme PEP'C comprend une consultation médicale initiale d'éligibilité et d'information où les contre-indications à la pratique d'un exercice physique intense sont systématiquement recherchées notamment une pathologie cardiaque sévère, une HTA mal contrôlée, un syndrome coronarien récent, des troubles du rythme cardiaque, une valvulopathie sévère, une chirurgie ou un stenting cardiaque récent, une pathologie respiratoire sévère, notamment une insuffisance respiratoire chronique oxygénodépendante, des métastases osseuses ostéolytiques sur un os porteur, une gonarthrose ou une coxarthrose invalidante ou douloureuse, des troubles cognitifs sévères, des troubles de la marche sévère, un diabète instable, une obésité supérieure à 160 kg). Cette première consultation est suivie d'une épreuve cardio-respiratoire maximale systématique réalisée, dans la plupart des cas, sur ergocycle dans le service d'explorations fonctionnelles des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Si cette épreuve

d'effort est litigieuse ou difficile à interpréter (FC_{max} trop basse par rapport à la $FC_{théorique}$, troubles conductifs, stimulateur cardiaque) des examens cardiologiques complémentaires sont demandés après avis cardiologique (scintigraphie myocardique, échographie cardiaque de stress, coroscanner notamment). Cette épreuve cardio-respiratoire maximale permet de s'assurer d'une part de l'absence de contre-indications d'ordre cardiorespiratoires à pratiquer un effort intense sous maximal chez le participant. Elle permet d'autre part de personnaliser le PEP'C en déterminant les seuils de pédalage des « Bases » correspondant au premier seuil ventilatoire et des « PICS » correspondant à 90 % de la Puissance Maximale Tolérée (PMT). Le cas échéant un bilan cardiologique complémentaire est demandé chez le cardiologue libéral (échographie cardiaque trans-thoracique, Holter tensionnel, Holter ECG, recherche d'une pathologie anévrysmale des grands axes artériels, échographie doppler des troncs supra-aortiques. En effet chaque PEP'C comprend 18 séances de 36 minutes, chaque séance comprenant successivement 4 minutes de pédalage à l'intensité de la « BASE » et 1 minute de pédalage à l'intensité du « PIC » (37). La personnalisation des charges de pédalage a lieu également au cours des 18 séances du programme, car toute baisse observée de la FC sous l'effet de l'entraînement pour une même intensité de charge de 10 bpm s'accompagne d'une augmentation de l'intensité des « BASES » et des « PICS » de 10 %, pour maintenir la FC à sa valeur initiale. Chaque participant, en fonction de ses capacités aérobies initiales et de ses possibilités de progression sous l'effet de l'entraînement bénéficie donc d'un PEP'C personnalisé. Le plateau technique où est réalisé le PEP'C dispose d'un chariot d'Urgence, d'un défibrillateur, d'un appareil de mesure de l'ECG, d'appareil de mesure de la glycémie capillaire et de la pression artérielle. Une procédure médicale d'intervention des médecins juniors et seniors du pôle de Gériatrie a été mise en place. En cas d'urgence médicale le 15 est contacté en urgences pour un transport médicalisé dans l'une des réanimations de l'établissement.

La population ciblée est une population sédentaire de tout âge (pas exclusivement des seniors) présentant des facteurs de risques cardiovasculaires et/ou des pathologies chroniques stabilisées. Les participants sont adressés par leur médecin (médecin traitant, médecin spécialiste) dans la majorité des cas.

Les bénéfiques du PEP'C ont été évalués sur les paramètres cardio-respiratoires maximaux et sur les paramètres d'endurance, dans une étude observationnelle incluant 150 jeunes seniors en bonne santé âgés de 55 à 70 ans, indemnes de pathologies cognitives, ostéo-articulaires et cardio-respiratoires symptomatiques ayant pratiqués aux 18 séances de PEP'C en 9 semaines (37, 162).

Ce programme a montré une amélioration significative des paramètres cardio-respiratoires maximaux : la PMT (de $82,9 \pm 21,5$ à $98,7 \pm 23,9$ watts), la VO_{2pic} (de $16,9 \pm 3,6$ à $19,7 \pm 3,6$ ml/kg/min) et la ventilation maximale minute (VMM) (de $44,9 \pm 13,1$ à $54,7 \pm 14,0$ l/min). Le PEP'C s'accompagne également d'une augmentation significative des paramètres d'endurance, comme le 1^{er} seuil ventilatoire (SV_1) (de $50,1 \pm 11,5$ à $64,1 \pm 14,4$ watts) et la FC à SV_1 d'avant le PEP'C (de 112 ± 18 à 105 ± 17 bpm) (37). De même, le PEP'C a contribué à une amélioration significative des paramètres de la fonction diastolique cardiaque, par contre il n'a pas apporté de bénéfices significatifs sur la vitesse de l'onde de pouls (VOP), une fois les ajustements à la PAM effectués (163).

L'adhésion au programme a été optimale grâce à la supervision des séances par des éducateurs médico-sportifs dédiés et formés. La tolérance a été excellente, aucun évènement indésirable (traumatique, cardiologique) n'étant survenu au cours des 18 séances. Cependant, ce programme a connu quelques limites rencontrées en particulier chez les participants les plus âgés comme l'absence de diminution de la FC observée pour une même intensité de charge de pédalage au cours des séances nous empêchant ainsi l'augmentation régulière du seuil d'endurance chez les participants. Les raisons potentielles de la non-diminution de la FC pour

une même intensité d'exercice sont nombreuses : sarcopénie périphérique trop marquée, atteinte ostéoarticulaire (polyarthrose), pathologie artérielle périphérique (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) voire limitation centrale (cardio-respiratoire). Afin de pouvoir proposer une augmentation de charges au cours des séances successives, nous proposons d'évaluer un nouveau protocole de réentraînement sur ergocycle alternatif simple et adapté aux sujets de plus de 70, mais à ce jour non validé scientifiquement : « le PEP'C à charge constante avec récupération intermittente » (PEP'C-R). D'un point de vue physiologique, ce protocole permet d'inclure des phases courtes de récupération qui favoriseraient la diminution de la FC, permettant ainsi d'augmenter les charges de pédalage et donc le seuil d'endurance.

B. Rédaction d'un Projet de Recherche Interne (PRI)

Ce travail de thèse a fait l'objet d'un Projet de Recherche Interne (PRI 2013 – HUS n° 5830) soumis en janvier 2014. Après sa rédaction initiale, le PRI est passé devant plusieurs instances, avec certaines corrections qui ont dû être apportés :

- 1- Accepté sous réserve de correction de la partie méthodologique (statistiques) : 15/03/2014.
- 2- PRI resoumis à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) après correction : 15/04/2014.
- 3- Avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) délivré le 30/07/2014.
- 4- Autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) délivrée le 01/10/2014.
- 5- Déclaration dans le « *clinicaltrials.gov* » : 01/10/2014.
- 6- Réunion de mise en place du protocole : 14/11/2014.

7- Première inclusion : 04/12/2014.

C. Étude PEP’C-R

1. Objectifs principaux

Les objectifs principaux de cette étude sont d’étudier la faisabilité du PEP’C-R chez les seniors de plus de 70 ans et de déterminer les effets de ce nouveau protocole de PEP’C-R sur les paramètres d’endurance et les paramètres cardio-respiratoires maximaux.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de déterminer les effets du PEP’C-R sur la fonction vasculaire (à la fois sur la pression artérielle, sur la vitesse de l’onde de pouls (VOP) et sur la dilatation flux-dépendante (FMD)), et sur les performances cognitives chez les seniors de plus de 70 ans.

3. Hypothèses

Nous émettons l’hypothèse que :

- Le PEP’C-R est faisable pour les seniors de plus de 70 ans.
- Le PEP’C-R améliore les paramètres d’endurance et les paramètres cardio-respiratoires maximaux.
- Le PEP’C-R améliore la fonction vasculaire et les performances cognitives.

4. Matériel et méthode

4.1 Critères d’inclusion

Pour être éligibles, les sujets devront satisfaire à l’ensemble des critères suivants :

- 1- Sujet volontaire de plus de 70 ans sans limite d'âge supérieure.
- 2- Activité physique faible (score < 2) déterminée à l'aide de l'*International physical activity questionnaire* (IPAQ) en METs.
- 3- Sujet informé des résultats des examens de la visite de sélection.
- 4- Sujet apte à comprendre l'objectif, les modalités et les risques liés à l'étude, et à donner un consentement éclairé écrit.
- 5- Sujet affilié à un régime de Protection Sociale.

4.2 Critères de non-inclusion

Pour être éligibles, les sujets ne devront présenter aucun des critères suivants :

- 1- Contre-indications à la réalisation de l'épreuve d'effort et du PEP'C-R :
 - Limitations ostéoarticulaires et/ou
 - Insuffisance cardiaque non stabilisée dont douleur thoracique à l'effort sous traitement médical maximal, et/ou
 - Troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire non stabilisés, et/ou
 - Syndrome coronarien aigu < 1 mois, et/ou
 - Insuffisance respiratoire non stabilisée ou oxygéo-dépendante.
- 2- Anomalies révélées à l'épreuve d'effort : anomalies cliniques (douleur thoracique) et/ou électriques (décelées sur l'ECG : troubles du rythme ou de la conduction) et/ou profil tensionnel inadapté (à l'appréciation de l'investigateur) et/ou anomalies significatives sur le plan ventilatoire (bronchospasme, hypoxémie, ...).
- 3- Pathologies chroniques non stabilisées.
- 4- Troubles cognitifs compromettant la réalisation du PEP'C-R.
- 5- Cancer sous chimiothérapie en cours.

- 6- Déficience visuelle compromettant la réalisation du PEP'C-R.
- 8- Présence d'une fibromyalgie.
- 9- Sujet traité par bêta-bloquants et autres molécules chronotropes négatives (amiodarone, digoxine, vérapamil, diltiazem, ivabradine).
- 10- Infection aiguë au moment de l'inclusion.
- 11- Sujet sous tutelle ou curatelle.

4.3 Population d'étude

Quatre-vingt-cinq sujets volontaires ont été initialement inclus après avoir été vus en consultation médicale à la CAPS. Ils ont tous bénéficiés d'un examen clinique, comprenant un interrogatoire complet (antécédents médicochirurgicaux, médicaments), et d'explications détaillées concernant le protocole de l'étude. Cinq patients ont refusé de participer à l'étude et 20 patients ont dû être exclus de l'étude en raison de contre-indications médicales à la réalisation d'exercices physiques intenses (anomalies révélées à l'épreuve d'effort (troubles du rythme), troubles cognitifs et troubles musculosquelettiques). Au total, 60 patients indemnes de pathologies cardio-vasculaires symptomatiques ainsi que de limitations ostéo-articulaires au pédalage sur ergocycle ont été inclus dans l'étude (44 femmes et 16 hommes, âge moyen : 73,82 ± 3,25 ans) (Figure 1). 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 9.

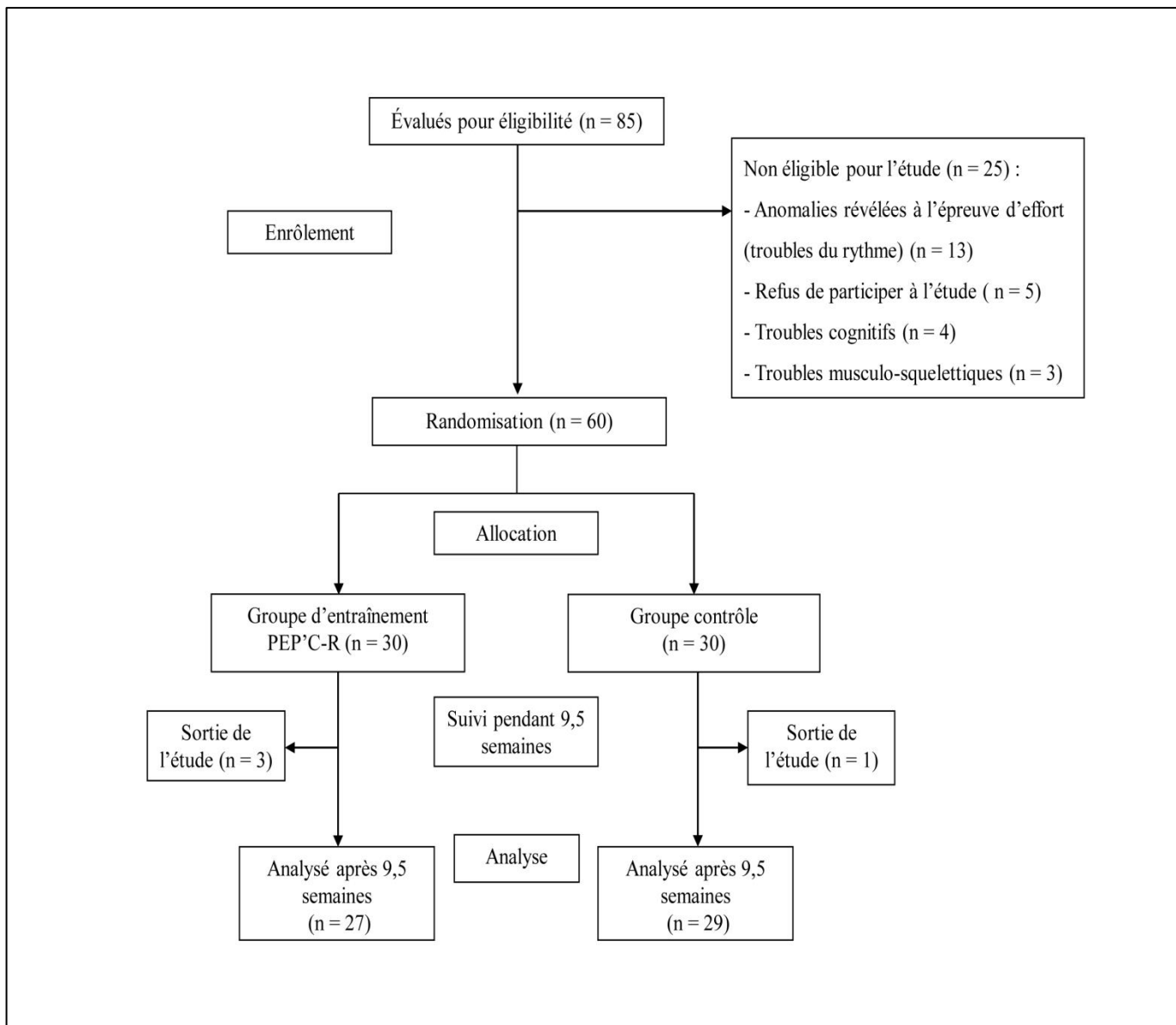


Figure 1 : Diagramme de flux

Tableau 9 : Caractéristiques générales des sujets à l'inclusion

| Variables | Groupe contrôle | Groupe PEP'C-R |
|---|-----------------|----------------|
| <i>N</i> | 30 | 30 |
| <i>Age moyen (ans ± DS)</i> | 74,31 ± 3,42 | 72,89 ± 2,53 |
| <i>Masse corporelle totale (kg ± DS)</i> | 77,7 ± 13,8 | 77,2 ± 15,2 |
| <i>IMC (kg/m² ± DS)</i> | 28,8 ± 5,0 | 28,7 ± 5,3 |
| <i>Paramètres spirométriques (%)</i> | | |
| - CV mesurée / CV théorique | 95,24 | 96,52 |
| - VEMS mesurée / VEMS théorique | 97,28 | 98,00 |
| <i>Épreuve cardio-respiratoire maximale initiale (%)</i> | | |
| - PMT mesurée / PMT théorique | 93,24 | 96,52 |
| - VO _{2pic} mesurée / VO _{2pic} théorique | 98,93 | 97,11 |
| - FC _{max} / FC _{théorique} | 88,55 | 94,44 |

IMC : Indice de Masse Corporelle = Poids (kg) / [taille (cm)]² ; DS : Déviation Standard ; CV : Capacité Vitale ; VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde ; PMT : Puissance Maximale Tolérée ; VO_{2pic} : Pic de Consommation d'Oxygène ; FC_{max} : Fréquence Cardiaque maximale.

4.4 Protocole expérimental

La recherche a été menée en conformité avec les principes de la déclaration d'Helsinki et les bonnes pratiques cliniques, et a été enregistré au *ClinicalTrials.gov* sous l'identifiant : NCT02263573.

Ce protocole a également reçu l'accord du comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes ou CPP) (N° IDRCB 2014-A00872-45) et celui de l'Autorité Compétente (AC) ainsi que l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

4.5 Randomisation

Les sujets inclus dans le protocole ont été randomisés soit dans le groupe d'entraînement (n = 30) soit dans le groupe contrôle (n = 30). Tous les sujets ont été randomisés en ligne sur le logiciel Cleanweb[®], d'après la liste de randomisation établie au préalable par le méthodologiste.

- Concernant le groupe expérimental : les sujets ont réalisé pendant 9 semaines ½ le PEP'C à charge constante avec récupération intermittente (PEP'C-R).

- Concernant le groupe contrôle : les sujets n'ont pas réalisé le programme de réentraînement.

Un sujet est considéré comme inclus dans l'étude à partir de sa randomisation (visite d'inclusion).

4.5.1 *Le PEP'C à charge constante avec Récupération intermittente : PEP'C-R*

- **Séance préliminaire de calibration et de tolérance** : évaluation subjective du ressenti à l'effort à l'aide de l'échelle de Borg (6-20) pendant un test sous maximal de 10 minutes, 3 min de pédalage à 25W, puis 20 minutes de pédalage au SV₁ déterminé pendant l'épreuve d'effort (EE) - 10 %.

- **Séance 1** : pédalage 36 min : 3 min d'échauffement, 30 min à charge constante au SV₁ déterminé pendant l'épreuve d'effort (EE) - 10 %, puis 3 min de récupération.

- **Séance 2 à séance 17** : pédalage 36 min : 3 min d'échauffement, 30 minutes avec successivement 4 minutes de pédalage à l'intensité de SV₁ « BASE » et 1 minute de récupération intermittente à 40 % de SV₁ « RECUP » (6 sessions de 5 min), puis 3 min de récupération. L'augmentation de la charge de la BASE de 10 % et la baisse en rapport de la charge de la RECUP, pour obtenir une charge cumulée de la séance identique, se fait en fonction de

l'évolution de la FC. Une diminution de 10 bpm de la FC entraîne une augmentation de 10 % de l'intensité de la base (charge de la RECUP reste constante).

- **Séance 18** = séance 1.

Pendant toute la durée des séances de PEP'C-R, la FC est enregistrée en continu grâce à un cardiofréquencemètre avec ceinture téléométrique (Suunto T6c, Vantaa, Finlande) (Figure 2).

Les séances se font à un rythme de deux par semaine (équivalant à 294 METs min/sem), espacées d'au moins 48 heures sur des bicyclettes ergométriques à freinage électromagnétique, toutes similaires (Ergoline, Bitz, Allemagne) (Figure 3). Les participants sont autorisés à interrompre leur réentraînement une semaine au maximum, soit pas plus de deux séances. Les séances manquées devront être rattrapées.



Figure 2 : Cardiofréquencemètre avec ceinture téléométrique (Suunto T6c, Vantaa, Finlande)



Figure 3 : Bicyclettes ergométriques utilisées pour le PEP'C-R

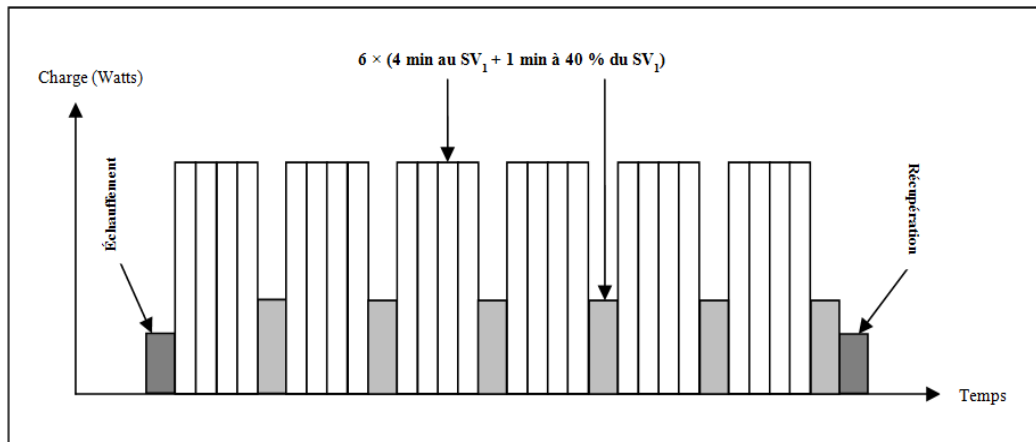


Figure 4 : Déroulement d'une séance de PEP'C-R alternant 4 min (rectangles blanc) au 1^{er} Seuil Ventilatoire (SV₁) et 1 min à 40 % du SV₁ (rectangles gris)

4.5.2 Groupe Contrôle

Les participants du groupe contrôle ne suivront pas le PEP'C-R. Ils ont poursuivi leurs activités habituelles pendant 9 semaines ½ et ont été évalués avant et après ce laps de temps. Après leur sortie d'étude, il a été proposé à ces sujets de bénéficier, dans le cadre du soin courant, du programme de réentraînement PEP'C conventionnel.

4.6 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 (Ergoselect 2, MSE®), dans une pièce climatisée à température constante ($22,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$).

Lors de chaque test, les fractions en oxygène (O₂) et en gaz carbonique (CO₂) dans l'air inspiré (FiO₂ et FiCO₂) et expiré (FeO₂ et FeCO₂) ainsi que la Ventilation Minute (VE), 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 (MEDGRAPHICS, MSE®) sur une période de 20 sec sont calibrés à partir de gaz de référence dont les concentrations en O₂ et CO₂ sont connues (O₂ : 12 % et CO₂ : 5 %).

À partir de ces informations, la consommation en O₂ (VO₂) peut être calculée pour chaque cycle respiratoire selon la formule suivante : $VO_2 = VE \times (FiO_2 - FeO_2)$.

Avant chaque test, le pneumotachographe est calibré avec une seringue de trois litres. La fréquence cardiaque est enregistrée en continue pendant toute la durée du test par un ECG T12, Mortara®. Chaque participant réalise un effort maximal selon les critères de Howley et *al.*, (164) pour déterminer la PMT, la VO_{2pic}, la Ventilation Minute (VE) et la FC_{max}.

Le SV₁ est déterminé graphiquement en utilisant les courbes de la VO₂, la VCO₂ et la VE, par la méthode de Beaver et *al.*, (165) (Figure 5). Le SV₁, 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⁺ associés, lesquels sont tamponnés par les ions bicarbonates (HCO₃⁻) entraînant un excès de production de CO₂, responsable d'une augmentation de la concentration sanguine de CO₂ détectée par les chémorécepteurs qui vont stimuler la ventilation (166). Ce modèle est cependant remis en question par certains auteurs (167).

Après une période d'échauffement de 3 min à 25 W, les charges sont progressivement augmentées de 0,5 W kg corporel⁻¹ min⁻¹ jusqu'à l'épuisement du sujet. La consommation maximale de l'oxygène (VO_{2max}) correspond à la VO₂ obtenue lorsque le sujet atteint l'épuisement, et plus exactement, elle correspond à une stabilité de la VO₂ (plateau alors que l'intensité de l'exercice continue d'augmenter). Chez les sujets qui n'arrivent pas à atteindre le plateau, on peut s'aider d'autres critères : Quotient respiratoire (VCO₂/VO₂) ≥ 1,1, une FC_{max} > 90 % de la FC_{max} théorique (FC_{max-théorique} = 220-âge ou 210-0,65 × âge), une lactatémie > 8 mmol/l, une VE_{max} ≥ 70-80% du VMM et une perception d'effort supérieur à 17 selon

l'échelle de Borg ou échelle RPE (*Rating of Perceived Exertion scale*) (168, 169). À l'inverse, chez certains sujets déconditionnés, comme c'est souvent le cas chez nos seniors volontaires, l'arrêt de l'exercice par épuisement peut survenir en l'absence de l'ensemble de ces critères : on parle alors de la VO_{2pic} .

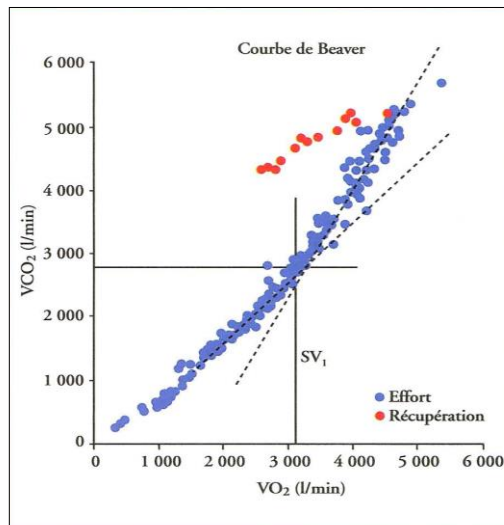


Figure 5 : La méthode de « Beaver » représentant l'évolution de la consommation de l'oxygène (VO_2) en fonction du rejet de gaz carbonique (VCO_2)

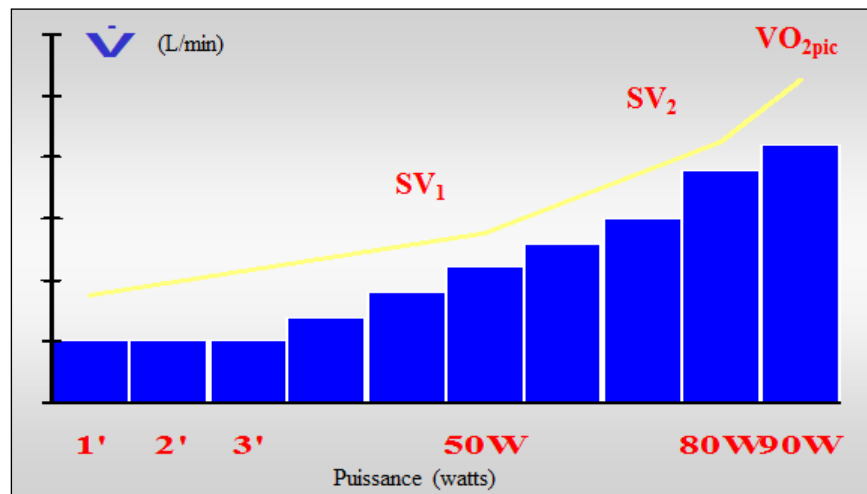


Figure 6 : L'épreuve cardio-respiratoire maximale

SV_1 : 1^{er} Seuil Ventilatoire ; SV_2 : 2^{ème} Seuil Ventilatoire ; \dot{V} : Ventilation ; VO_{2pic} : Pic de Consommation d'Oxygène

4.7 La spirométrie

Pour uniformiser la pratique de l'examen, la spirométrie a été réalisée avant l'épreuve cardio-respiratoire maximale et selon les recommandations décrites par l'*American Thoracic Society* (ATS) (170) chez tous les patients à l'aide d'un spiromètre.

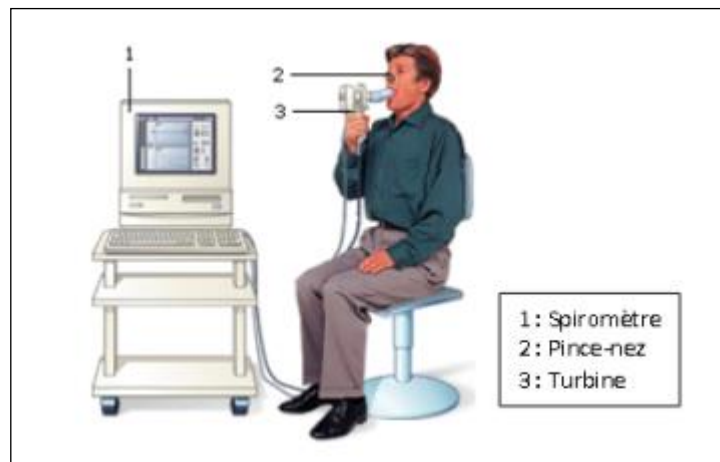


Figure 7 : La prise des mesures en spirométrie

Mesures effectuées :

La spirométrie permet de déterminer la capacité vitale (CV), la VMM et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de calculer le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF).

- **La Capacité Vitale Forcée (CVF)** : est le volume d'air expulsé avec force jusqu'au volume résiduel (VR) à partir de la capacité pulmonaire totale (CPT). La CVF se mesure de la manière suivante : le patient est assis ou debout, il inspire à fond et souffle le plus rapidement possible tout l'air de ses poumons dans le spiromètre. CVF est synonyme de « volume expiratoire forcé » (VEF), en anglais forced expiratory volume (FEV).
- **Le volume expiré maximal en une seconde (VEMS)** : Volume d'air expiré en une seconde au cours d'une expiration forcée effectuée après une inspiration maximale. Le

sujet gonfle ses poumons au maximum puis expire aussi fort et aussi rapidement qu'il le peut. Pendant la première seconde, un patient sain expire environ 80 % de sa CVF.

- **Le VEMS/CVF** : Chez un patient présentant une insuffisance respiratoire obstructive l'indice de Tiffeneau est en dessous de 70 %.
- **La VMM** : C'est la plus grande quantité d'air pouvant entrer et sortir du poumon pendant en moins de 12 secondes.

4.8 Mesure des fonctions diastoliques et systoliques cardiaques : Échocardiographie-Doppler Transthoracique

Mesures effectuées :

L'échocardiographie-doppler trans-thoracique a été 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 selon les recommandations de l'*American Society of Echocardiography* (171) chez tous les patients à l'aide d'un échocardiographe Philips IE33 (Andover, MA, USA) équipé d'un capteur S5-1 MHz (Figure 8).



Figure 8 : Échocardiographe Philips IE33 (Andover, MA, USA)

- L'échographie transthoracique inclut l'analyse des ventricules gauche et droit, des fonctions systolique et diastolique en utilisant plusieurs modes : l'image bidimensionnelle, le mode M, l'analyse doppler et doppler tissulaire (172).
- Le doppler des flux transmitral et transtricuspidien permet de déterminer les ondes E et A des cavités droite et gauche, les ratios E/A correspondants.
- L'échographie doppler permet de déterminer d'autres paramètres comme l'intervalle entre le maximum de la vitesse E et son extrapolation à la valeur de base ou le temps de décélération (TDE) et l'intervalle entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la valve mitrale ou le temps de relaxation isovolumique (TRIV). Les valeurs normales du temps de décélération sont situées entre 160 et 240 ms et celles du temps de relaxation isovolumique entre 70 et 120 ms.
- Les vélocités diastoliques précoces au niveau des anneaux mitral et tricuspide (e') sont mesurées par le doppler tissulaire en incidence apicale 4 cavités au niveau latéral, déterminant les pressions de remplissage pulmonaire et du ventricule droit de façon non invasive.
- La pression artérielle pulmonaire systolique est analysée par doppler continu au niveau du flux de régurgitation tricuspide (s'il existe).
- La pression auriculaire droite a pu être estimée par le diamètre de la veine cave inférieure.
- La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est calculée par la méthode de Teicholtz.
- Les surfaces du ventricule droit en fin de diastole et en fin de systole ont été mesurées en incidence apicale 4 cavités pour calculer le pourcentage de raccourcissement du ventricule droit. La fonction ventriculaire droite est déterminée par la mesure de l'excursion systolique de la valve tricuspide (TAPSE).

Chaque mesure a été réalisée sur trois cycles cardiaques consécutifs avec la détermination d'une valeur moyenne.

4.9 Mesure de la Vitesse de l'Onde de Pouls (VOP) par tonométrie d'aplanation

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 (173). 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 (174).

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. À nouveau, de manière simultanée à la mesure de la courbe de pression un tracé ECG est réalisé (Figure 9).

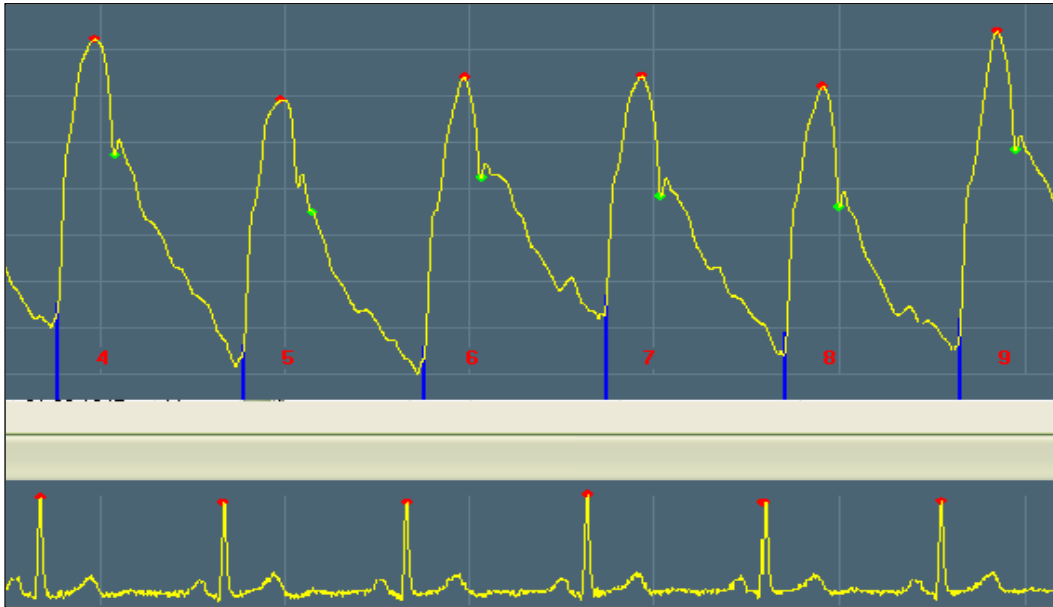


Figure 9 : Enregistrement PulsePen® : onde de pouls (en haut), ECG (en bas)

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 10).

Le calcul de la distance est effectué à l'aide d'un mètre 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.

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).

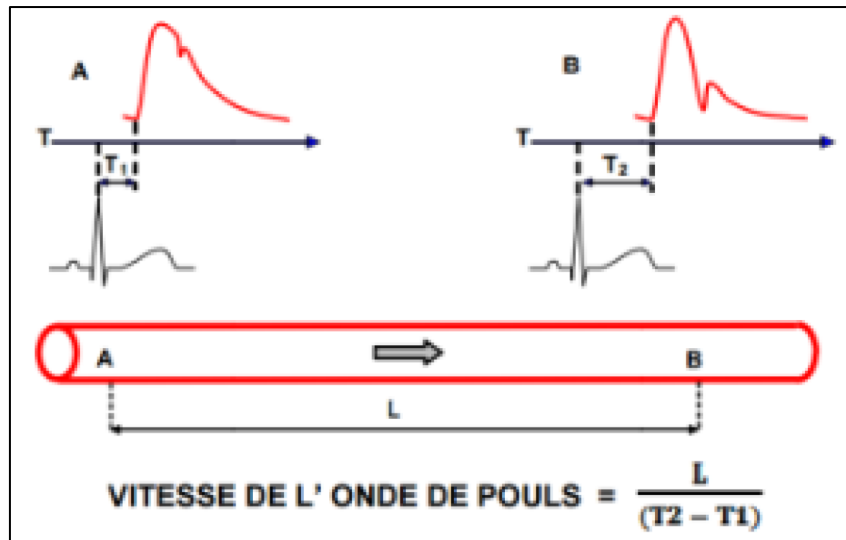


Figure 10 : Principe du calcul de la VOP avec le PulsePen® (d'après PulsePen.com)

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 ; T1 : temps écoulé entre l'onde R mesuré à l'ECG et le pied de l'onde de pouls mesuré au niveau proximal ; T2 : temps écoulé entre l'onde R mesuré à l'ECG et le pied de l'onde de pouls mesuré au niveau distal.

La sonde du tonomètre est reliée par une fibre optique à un ordinateur portable via un port USB, ne générant ainsi aucun champ électromagnétique (Figure 11). Les PAS et PAD 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 PAS et à la PAD. Ces données de PA sont entrées dans l'ordinateur portable, permettant grâce à un logiciel spécifique, le calibrage de l'onde de PA.

La pression pulsée est définie comme la différence entre la PAS et PAD. 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.

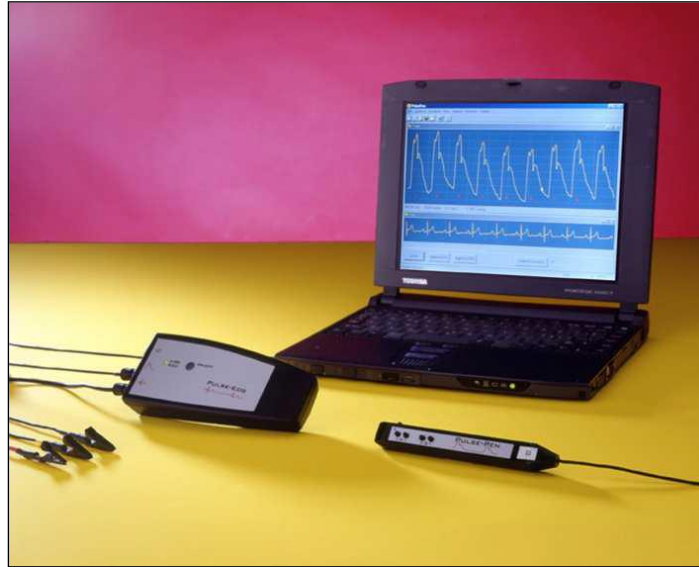


Figure 11 : Le PulsePen®

4.10 Évaluation de la fonction endothéliale par mesure de la Flow-Mediated Dilation (FMD)

La fonction endothéliale est souvent quantifiée par la *Flow-Mediated Dilation* (FMD), qui représente la relaxation endothélium dépendante de l'artère (notamment l'artère brachiale) due à une augmentation du flux sanguin. La réactivité de l'artère brachiale est fréquemment mesurée à l'aide d'un appareil échographique et de manière non invasive via la FMD, qui, à la réponse à un stress est un indicateur endothélium dépendant. Cette mesure est un marqueur de risque cardiovasculaire accru, et est corrélée à l'altération de la relaxation endothéliale dépendante dans les artères coronaires.

Méthode

La FMD décrit l'augmentation du diamètre d'un vaisseau sanguin, généralement l'artère brachiale, qui en réponse à un stress provoque brusquement une augmentation du flux sanguin. Le dégonflage rapide après une stimulation (un stress : occlusion de l'artère de l'avant-bras avec un brassard pneumatique) de l'endothélium entraîne une augmentation du flux qui va générer la libération de monoxyde d'azote (NO) responsable, en majeure partie, de la dilatation de l'artère humérale et cette dilatation quand elle est insuffisante signe de la dysfonction endothéliale. L'augmentation du diamètre de l'artère (dilatation) peut être mesurée de manière non invasive à l'aide de l'échographie, et ceci avant et après l'ischémie provoquée par l'occlusion temporaire de l'avant-bras. L'ampleur de la dilatation, exprimée en pourcentage peut varier entre 30 et 90 secondes après libération de l'occlusion (donc du garrot).

Procédure

La mesure a été établie conformément aux recommandations de l'*American College of Cardiology* (ACC) publiées en 2002 (175). Après 6h de jeûne (aliments, caféine et tabac), chaque patient est confortablement installé en décubitus dorsal sur une table d'échographie dans une salle climatisée maintenue à une température de 24°C. Le membre supérieur droit est maintenu immobile sur un appui-bras latéral. Un brassard pneumatique adapté est positionné autour de l'avant-bras droit à mi-distance entre le coude et le poignet. Une sonde linéaire à barrettes d'échographie doppler vasculaire de 7,5 Mhz a été fixée sur un support confectionné pour les besoins de l'étude. La sonde avec du gel est posée sur le grand axe de l'artère humérale droite. Un échographe Prosound SSD-5500 (Aloka, Tokyo, Japan) en mode vasculaire a été utilisé pour l'acquisition et l'enregistrement des images avec synchronisation électrocardiographique (Figure 12). Toutes les procédures ont été effectuées par le même opérateur. Au sommet de l'onde R de

l'ECG, Le diamètre de l'artère humérale est mesuré à l'état de base (Diam0) de média à média sur une moyenne de 3 repères différents et la vitesse moyenne (VM0) ainsi que l'indice de résistance (IR0) sont mesurés par doppler pulsé à porte large. Le brassard est alors gonflé au niveau de l'avant-bras à une pression occlusive de 220 mmHg (pression suprasystolique) durant 5 min. Les mesures (VM1, IR1) sont reprises de la même manière 15 secondes après dégonflage rapide du brassard et le diamètre moyenné de l'artère (Diam1) mesuré entre 45 à 120 secondes. La dilatation de l'artère humérale médiée par le flux (FMD) est définie par le diamètre maximum après occlusion divisé par le diamètre de base. La dysfonction endothéliale a été classée en sévère, modérée et absente en fonction des FMD : inférieur à 5 % (sévère), entre 5 et 10 % (modérée) et supérieur à 10 % (absente).



Figure 12 : Échographe Prosound SSD-5500 (Aloka, Tokyo, Japan)

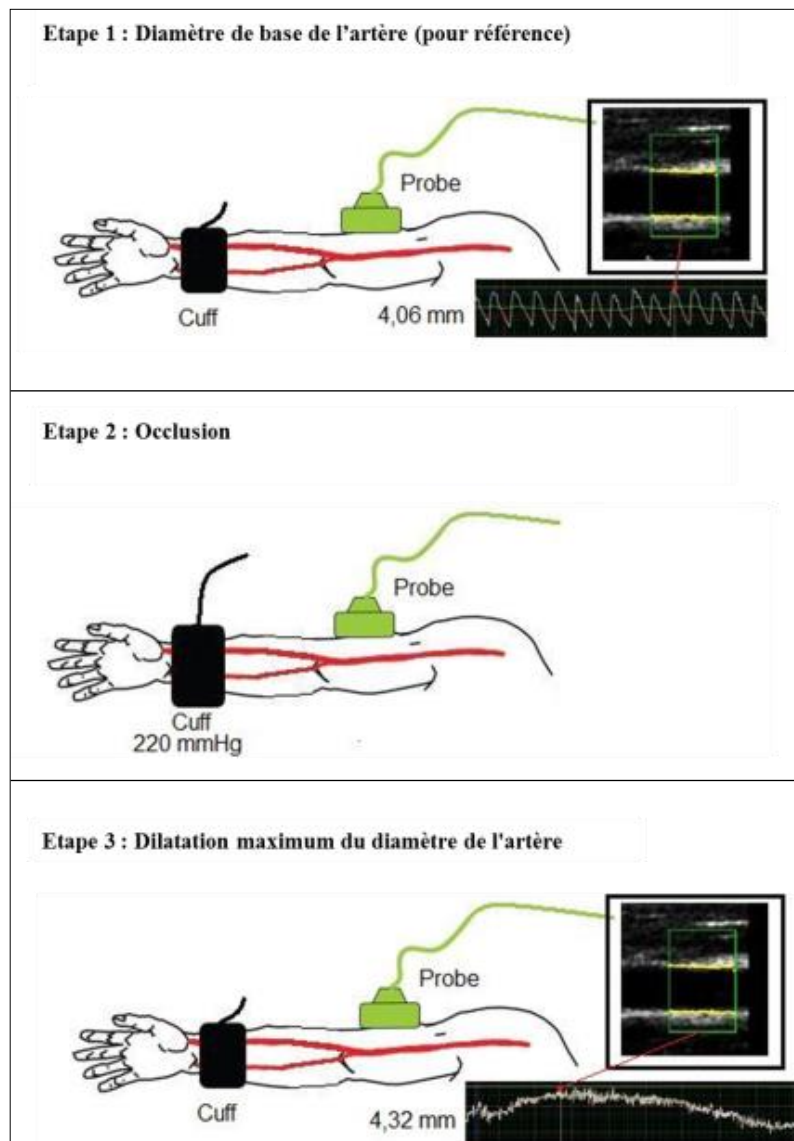


Figure 13 : Différentes étapes de la mesure de la FMD

4.11 Mesure de la pression artérielle (PA)

Les pressions artérielles systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM) ont été mesurées au repos à l'aide d'un tensiomètre (Panasonic EW-BW10) (Figure 14) avant et après 9 semaines ½ pour les deux groupes, et entre la 29^{ème} et 33^{ème} min à l'aide d'un brassard Ergoline

couplé avec l'ergocycle (Figure 15), à l'arrêt du PEP'C-R et après 10 min de repos, uniquement pour le bras expérimental.

La PAM a été calculée à l'aide de la formule suivante : $PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3$.

La PP a été calculée à l'aide de la formule suivante : $PP = PAS - PAD$.



Figure 14 : Tensiomètre de type Panasonic EW-BW10



Figure 15 : Brassard Ergoline couplé avec l'ergocycle

4.12 Évaluation neuro-psychologique

4.12.1 *Le Montreal cognitive assessment MOCA*

Le *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) a été conçu pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères (176). Il évalue les fonctions suivantes : l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, les capacités visuoconstructives, les capacités d'abstraction, le calcul et l'orientation.

Le temps d'exécution est de dix minutes approximativement. Le nombre de points maximum est de 30 ; un score de 26 et plus est considéré comme normal.

4.12.2 *Test de fluence verbale*

Les épreuves de fluence verbale permettent d'évaluer l'intégrité du stock sémantique et les processus stratégiques de récupération de l'information en mémoire sémantique (177, 178). Compte tenu de leur rapidité d'exécution et de la facilité de leur mise en œuvre, ces tâches sont très souvent employées en neuropsychologie clinique. Classiquement, le sujet est invité à évoquer, dans un intervalle de temps défini (deux minutes), le maximum de mots répondant à un critère fixé. Selon le critère utilisé, on distingue les tâches de fluence sémantique et celles de fluence phonémique. Dans la première (appelée aussi catégorielle), le sujet doit produire des mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (animaux, fruits, meubles), alors que dans la seconde (appelée aussi formelle, littérale ou orthographique), le sujet doit produire le plus de mots de la langue commençant par une lettre donnée (P, R, V). Classiquement, les tâches de fluence sémantique sont considérées comme faisant davantage appel à la mémoire sémantique, alors que les tâches de fluence phonémique seraient plus dépendantes des fonctions exécutives. Toutefois, la réalisation de ces deux tâches nécessite, d'une part, de disposer d'un stock de connaissances sémantiques suffisamment riche et, d'autre part, de récupérer activement les mots

en mémoire et de contrôler les productions afin d'éviter la survenue d'erreurs. Dans la pathologie neurodégénérative, les deux types de fluence peuvent être affectés principalement soit par des troubles sémantiques et dépendre d'un dysfonctionnement du lobe temporal externe (dans la démence sémantique), soit par des déficits exécutifs, sous-tendus par un dysfonctionnement du cortex frontal (dans la démence fronto-temporale) (179).

4.12.3 *Trail Making Test (TMT)*

Le *Trail Making Test* est un test des fonctions exécutives qui évalue les capacités de flexibilité mentale et les capacités visuo-motrices (180). Cette épreuve est constituée de 2 parties : A et B. Dans la partie A, le sujet doit relier au crayon des nombres par ordre croissant, les nombres étant disséminés aléatoirement sur une page. Dans la partie B, le sujet doit relier alternativement un nombre à une lettre de manière croissante (1-A-2-B-3-C-4-D...). On demande au sujet d'aller le plus vite possible sans lever le crayon. Si l'expérimentateur voit que le sujet se trompe, il doit lui faire remarquer.

4.12.4 *Empan de chiffres (endroit et envers)*

L'empan de chiffres évalue la mémoire séquentielle auditivo-verbale, tâche impliquant également attention et concentration. Elle est composée de 2 tâches, un rappel de chiffres « à l'endroit » (181) et un rappel de chiffres « à l'envers » (182). Il y a 11 items pour chaque empan, chacun composé de 2 essais. La longueur des items est croissante (de 2 à 8 chiffres).

Pour l'empan endroit, il s'agit de répéter des séries croissantes de chiffres donnés par l'examineur jusqu'à l'échec dans le but de tester la mémoire à court terme verbale, appelée également mémoire immédiate. Exemple avec 2 chiffres (ex : si vous entendez 2-9, vous répétez : 2-9), puis ça continue avec 3 (ex : 1-5-3), puis 4, etc. La dernière série de chiffres réussie

détermine l'empan endroit, c'est-à-dire le nombre d'informations qu'une personne peut retenir à court terme, la moyenne étant de 7 ± 2 .

Pour l'empan envers, il s'agit de répéter des séries croissantes de chiffres dans l'ordre inverse afin d'évaluer la mémoire de travail verbale. Deux échecs consécutifs au sein d'un même item entraînent l'arrêt de la tâche (ex : si vous entendez : 2-9, vous répondez : 9-2), puis avec une série de 3 chiffres, 4, etc. Ceci détermine l'empan envers qui est souvent inférieur à l'empan endroit d'un ou deux points (la moyenne étant de 5 à 6 chiffres).

4.12.5 *Figure de Rey*

C'est une épreuve perceptivo-mnésique qui a été inventée en 1941 par Rey (183), il consiste à copier dans un premier temps puis à reproduire de mémoire un tracé géométrique complexe.

Ces 2 étapes permettent de tester l'activité perceptive (via la copie) et la mémoire visuelle (via la reproduction de mémoire, ce qui nous en donne des informations sur l'étendue et la fidélité).

L'objectif général du test est de mesurer la mémoire épisodique sous une modalité visuelle et les habiletés visuo-constructives. Il sert également à mesurer plus indirectement une variété de processus cognitifs tels que la planification, les habiletés d'organisation, les stratégies de résolution de problème ainsi que les fonctions perceptuelles et motrices (184).

Dans ce travail de thèse nous avons opté d'évaluer juste l'activité perceptive (via la copie du tracé géométrique).

4.12.6 *4 seconds Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*

Le *4 seconds Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*, aussi appelé test des additions en série (185), a montré sa capacité à détecter des atteintes cognitives chez des sujets présentant

différents syndromes neuropsychologiques. Il est maintenant reconnu comme une mesure permettant d'évaluer plusieurs composantes cognitives comme la mémoire de travail, la concentration, la vitesse de traitement de l'information, l'attention soutenue, la capacité d'inhibition d'une réponse automatique. Le PASAT possède de bonnes propriétés métriques (consistance interne, reproductibilité) et est largement utilisé dans le cadre de la recherche clinique.

4.13 Analyse statistique

4.13.1 Analyse descriptive

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile). Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk et par des diagrammes quantiles-quantiles.

Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. Chaque fois que cela a été utile, des tableaux croisés ont été donnés avec effectifs, proportions par ligne, proportions par colonne et proportions par rapport au total, pour chaque case du tableau.

4.13.2 Analyse inférentielle

Cette étude a été menée et analysée statistiquement suivant les principes bayésiens. Le niveau de significativité statistique retenu était de 5 %, ce qui implique que les estimations ont été données avec des intervalles de crédibilité à 95 % et que l'effet d'un facteur a été considéré

comme présent si la probabilité que l'effet soit supérieur à la valeur de référence ou à la valeur du groupe de référence est supérieure à 0,975 ou inférieure à 0,025.

L'analyse statistique du critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un modèle mixte, incluant un effet groupe (PEP'C-R ou contrôle), un effet temps (binaire, avant et après les 19 séances) et un effet sujet. Une interaction entre le groupe de traitement et le temps a également été incluse dans l'analyse. L'effet sujet a été traité comme un effet aléatoire. Les autres effets sont des effets fixes. Le modèle est donc :

$$Y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{traitement}_i + \beta_2 \times \text{temps}_j + \beta_3 \times (\text{traitement}_i \times \text{temps}_j) + \beta_4 \times \text{sujet}_k + \varepsilon_{ijk}$$

La statistique d'intérêt a porté sur l'interaction entre le groupe de traitement et le temps, qui estime si l'intensité au SV₁ est plus importante dans le groupe PEP'C-R que dans le groupe contrôle. Cette interaction estime donc l'effet traitement.

Le modèle mixte utilisé pour le critère de jugement principal était un modèle linéaire, le critère étant continu et sa distribution pouvant être assimilée en première approximation à une variable aléatoire gaussienne.

Les données répétées dans le temps ont été étudiées par des modèles mixtes avec un effet temps. Une interaction entre le temps et le groupe de traitement a été à chaque fois recherchée. Les modèles mixtes utilisés pour les critères de jugement secondaire ont été des modèles linéaires généralisés utilisant soit une fonction identité comme fonction de lien, quand le critère était continu et que sa distribution pouvait être assimilée en première approximation à une variable aléatoire gaussienne soit une fonction logit si le critère était binaire.

Les analyses ont utilisé des lois a priori faiblement informatives, centrées sur un effet nul et limitant les écarts non-pertinents puis avec des lois à priori informatives dans le cadre d'une analyse de sensibilité.

4.13.3 Logiciels

Les analyses étaient réalisées avec le logiciel R avec tous les packages requis et avec le logiciel WinBUGS, dans leur version la plus à jour au moment de l'analyse des données.

4.13.4 Nombre de sujets nécessaires ou puissance attendue

L'analyse du critère de jugement principal consiste en la comparaison de l'intensité en watts au SV_1 de chaque groupe entre l'inclusion et la fin des 19 séances de PEP'C-R ou de la période d'observation pour le groupe contrôle. L'analyse du critère de jugement principal repose sur un modèle hiérarchique mixte (avec effets fixes et aléatoires). Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé par simulations, avec un risque alpha de 0,05, une différence d'intensité moyenne entre les deux temps de 15 unités dans le groupe PEP'C-R et de 0 unité dans le groupe contrôle, des écarts-types des valeurs de douleur à chaque temps et pour chaque groupe de 30 unités et une covariance de 15 unités entre les temps dans un modèle linéaire hiérarchique, avec une loi Gaussienne, avec un effet sujets aléatoire, un effet temps fixe et un effet traitement fixe.

Avec ces paramètres, un nombre de sujets de 65 par groupe donne une puissance empirique de 81 %. L'effectif total est donc de 130 sujets. Les simulations ont été réalisées avec le progiciel HGLM du logiciel R 3.0.3. Cependant, une analyse statistique intermédiaire effectuée avec un nombre de sujet de 30 par groupe, montre que ce nombre est suffisant pour avoir un effet significatif entre les deux groupes au niveau du critère de jugement principal SV_1 .

5. Résultats

Parmi les 60 sujets qui ont été inclus dans l'étude et qui ont été randomisés que ce soit dans le groupe PEP'C-R (n = 30, âge moyen : $72,89 \pm 2,53$) ou le groupe contrôle (n = 30, âge moyen : $74,31 \pm 3,42$), 56 participants ont complété l'étude.

Aucune complication médicale ou traumatologique n'est survenue pendant toute la durée du PEP'C-R. Cependant, trois sujets du groupe PEP'C-R ont abandonné l'étude, le premier a refusé volontairement de continuer de participer à l'étude et les deux autres ont été arrêtés devant des sensations de dyspnée et une péricardite observée pendant la période d'entraînement (Figure 1). Pour le groupe témoin, un sujet a abandonné l'étude du fait d'une hernie discale.

5.1 Taux d'adhésion et événements indésirables

Parmi les sujets initialement inscrits dans le groupe PEP'C-R, 27/30 ont terminé les 19 séances. Deux participants n'ont pas terminé le programme d'entraînement avec respectivement l'achèvement de 10/19 et 5/19 séances. Un participant a finalement annulé sa participation après avoir été informé et signé le formulaire de consentement. Au total, le taux d'observance, défini comme le pourcentage moyen des séances d'entraînement sur une période donnée (c'est à dire les 19 séances sur la période de 9 semaines ½) rempli par les sujets du groupe PEP'C-R, était de 94,7% et le taux d'attrition était de 5,3 %. Ce dernier est défini comme le pourcentage des participants au groupe d'entraînement qui n'ont pas terminé l'étude. Au cours des 528 séances de PEP'C-R, aucun événement indésirable ou problème de santé n'a été signalé.

5.2 Effet du PEP'C-R sur les paramètres d'endurance, les paramètres cardio-respiratoires maximaux et les paramètres de la fonction pulmonaire

Au départ les deux groupes étaient homogènes et aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes que ce soit pour les paramètres d'endurance, les paramètres cardio-respiratoires maximaux ou pour les paramètres de la fonction pulmonaire (Tableau 10).

5.2.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la détermination de l'intensité en watts au SV_1 avant et après les 19 séances de PEP'C-R (1 séance préliminaire + 18 séances de travail) pour le bras expérimental et avant et après 9 semaines ½ (à partir de la randomisation) pour le bras contrôle.

Le SV_1 est significativement augmenté de 17,3 % chez le groupe PEP'C-R par rapport à une diminution de 4,6 % chez le groupe contrôle (Figure 16).

5.2.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient les paramètres cardio-respiratoires maximaux (PMT, VO_{2pic} , et la FC_{max}), le paramètre d'endurance (la FC à SV_1 pré-intervention) et les paramètres de la fonction pulmonaire (VMM, CV, VEMS et le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV)).

En ce qui concerne le paramètre d'endurance, on constate une diminution significative concernant la FC mesurée à SV_1 obtenu lors de l'épreuve cardio-respiratoire initiale (FC à SV_1 à l'inclusion) chez le groupe PEP'C-R par rapport au groupe contrôle (de $114,1 \pm 10,9$ à $107,3 \pm 12,1$ bpm vs. $109,1 \pm 13,1$ à $110,8 \pm 12,6$ bpm) (Figure 17).

En ce qui concerne les paramètres cardio-respiratoires maximaux, on note une augmentation significative chez le groupe PEP'C-R par rapport au groupe contrôle pour la PMT (19,2 % vs. -

2,3%) (Figure 18), la VO_{2pic} (14,1 % vs. -2,7 %) (Figure 19), ainsi que la FC_{max} (1,6 % vs. -1,7 %) (Figure 20).

Quant aux paramètres de la fonction pulmonaire, on ne note aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne la VMM, la CV, le VEMS ainsi que le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV).

Tableau 10 : moyennes \pm écarts types, différences absolues (Δ) et différences relatives ($\Delta\%$) des paramètres d'endurance, cardio-respiratoires maximaux et de la fonction pulmonaire avant et après 9 semaines $\frac{1}{2}$ pour les deux groupes

| Paramètres | Groupe contrôle (N = 29) | | | Groupe d'entraînement (N = 27) | | |
|---|--------------------------|------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------|
| | Avant | Après | Δ ($\Delta\%$) | Avant | Après | Δ ($\Delta\%$) |
| Paramètres d'endurance | | | | | | |
| SV_1 (Watts \pm DS) | 58,2 \pm 17,6 | 55,5 \pm 16,9 | -2,7 (-4,6 %) | 62,5 \pm 21,5 | 73,3 \pm 24,5* | 10,8 (17,3 %) # |
| FC à SV_1 à l'inclusion (bpm \pm DS) | 109,1 \pm 13,1 | 110,8 \pm 12,6 | 1,7 (1,5%) | 114,1 \pm 10,9 | 107,3 \pm 12,1* | -6,8 (-6,0 %) # |
| Paramètres cardio-respiratoires maximaux | | | | | | |
| VO_{2pic} (ml/kg/min \pm DS) | 18,7 \pm 3,8 | 18,2 \pm 4,7 | -0,5 (-2,7 %) | 19,9 \pm 4,3 | 22,7 \pm 4,7* | 2,8 (14,1 %) # |
| PMT (Watts \pm DS) | 92,8 \pm 24,3 | 90,7 \pm 24,8 | -2,1 (-2,3 %) | 98,5 \pm 30,5 | 117,4 \pm 31,5* | 18,9 (19,2 %) # |
| FC_{max} (bpm \pm DS) | 137,6 \pm 17,5 | 135,3 \pm 16,8 | -2,3 (-1,7 %) | 143,0 \pm 15,0 | 145,4 \pm 15,7* | 2,4 (1,6 %) # |
| Paramètres de la fonction pulmonaire | | | | | | |
| VMM (L/min \pm DS) | 73,4 \pm 18,5 | 73,6 \pm 20,6 | 0,2 (0,3 %) | 77,9 \pm 15,8 | 75,6 \pm 15,8 | -2,3 (-2,9 %) |
| VEMS (L \pm DS) | 2,1 \pm 0,5 | 2,1 \pm 0,6 | 0 (0 %) | 2,2 \pm 0,4 | 2,1 \pm 0,4 | -0,1 (-4,5 %) |
| CV (L \pm DS) | 2,8 \pm 0,7 | 2,8 \pm 0,8 | 0 (0 %) | 3,0 \pm 0,5 | 3,0 \pm 0,5 | 0 (0 %) |
| VEMS/CV (% \pm DS) | 76,1 \pm 7,9 | 75,5 \pm 7,8 | -0,6 (-0,8 %) | 74,3 \pm 5,8 | 73,1 \pm 6,4 | -1,2 (-1,6 %) # |

DS : Déviation Standard ; FC : Fréquence Cardiaque ; VO_{2pic} : Pic de Consommation d'Oxygène ; bpm : battement par minute ; PMT : Puissance Maximale Tolérée ; VMM : Ventilation Maximale Minute ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde ; CV : Capacité Vitale ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle.

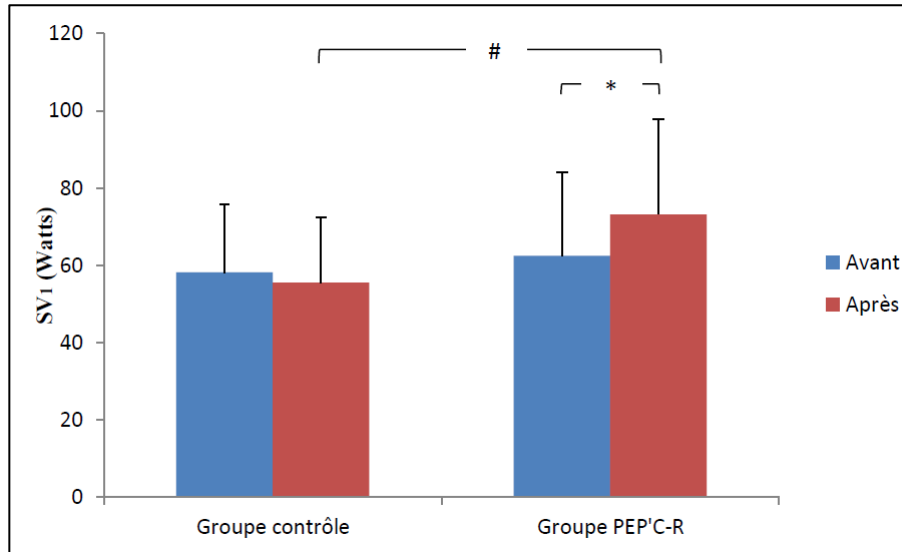


Figure 16 : Comparaison du 1^{er} seuil ventilatoire avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

SV₁ : 1^{er} Seuil Ventilatoire ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

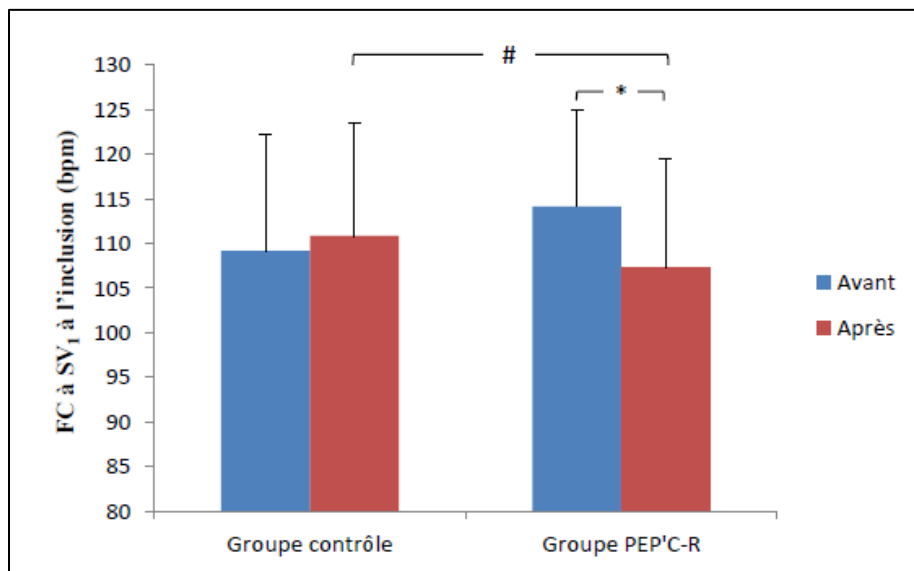


Figure 17 : Comparaison de la FC à SV₁ à l'inclusion avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

FC : Fréquence Cardiaque ; SV₁ : 1^{er} Seuil Ventilatoire ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

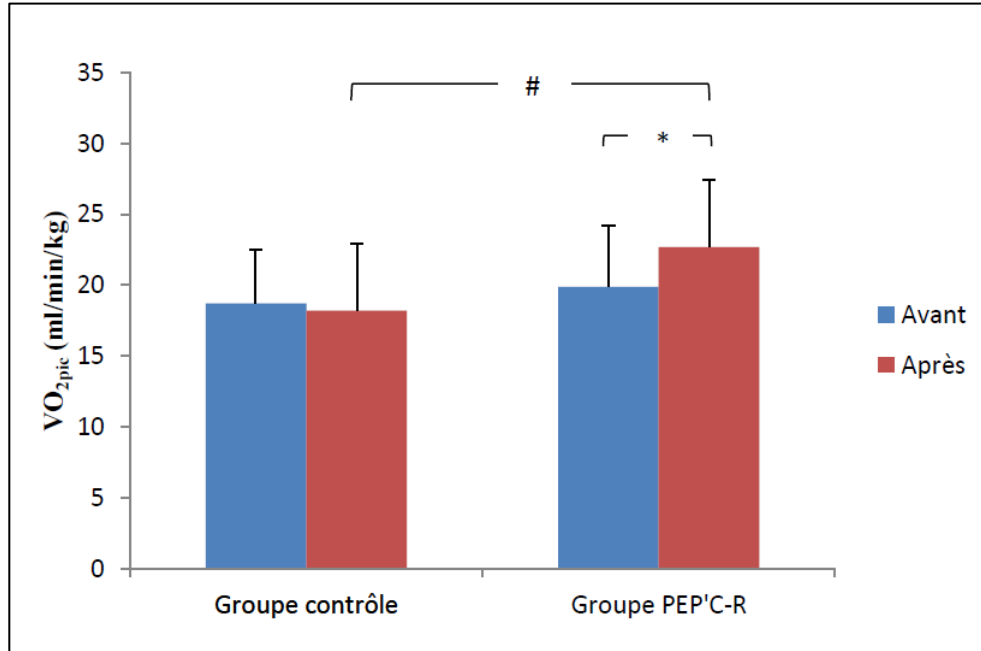


Figure 18 : Comparaison de pic de consommation d’oxygène avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP’C-R

VO_{2pic} : Pic de Consommation d’Oxygène ; * Significativement différent de l’inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

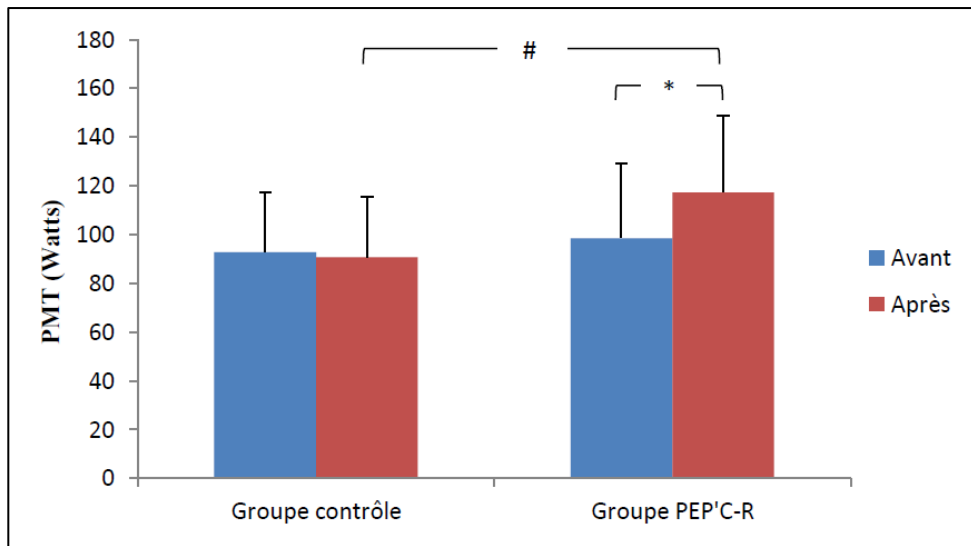


Figure 19 : Comparaison de la puissance maximale tolérée avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP’C-R

PMT : Puissance Maximale Tolérée ; * Significativement différent de l’inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

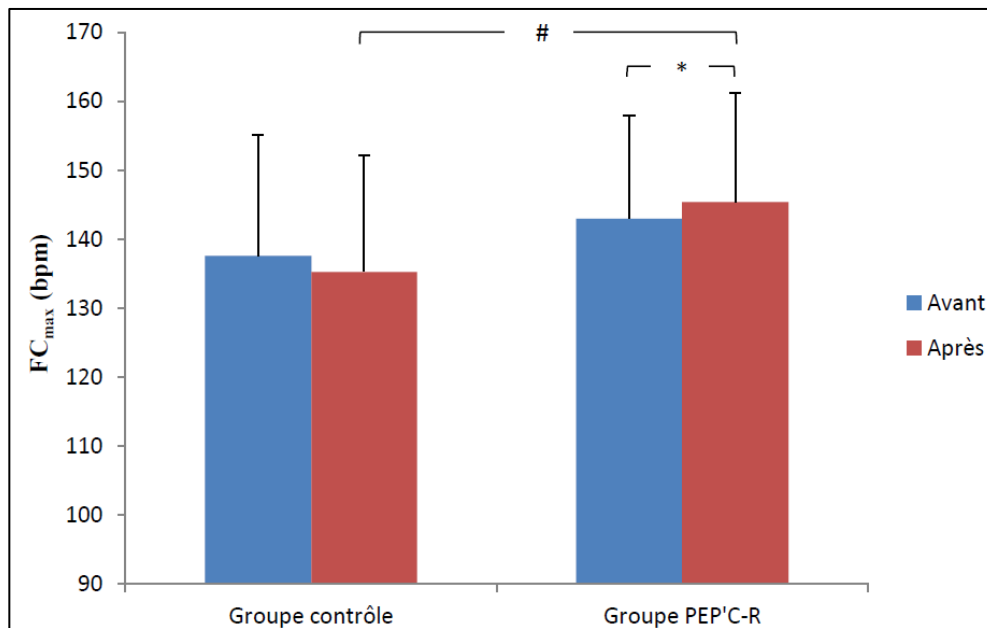


Figure 20 : Comparaison de la fréquence cardiaque maximale avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

FC_{max} : Fréquence Cardiaque maximale ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

5.3 Effet du PEP'C-R sur le vieillissement artériel

Au départ les deux groupes étaient homogènes et aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes que ce soit pour la pression artérielle (PA), la VOP ou la FMD (Tableau 11).

5.3.1 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la PA (PAS, PAD, PP et PAM), ainsi que la FMD et la VOP.

En ce qui concerne la PA, on constate une diminution significative dans le groupe PEP'C-R par rapport au groupe contrôle. En effet, la PAS baisse de $133,7 \pm 9,8$ mmHg à $122,6 \pm 9,4$ mmHg dans le groupe PEP'C-R, alors qu'elle est légèrement augmentée dans le groupe contrôle (de $128,9 \pm 12,5$ mmHg à $132,6 \pm 14,7$ mmHg). La PAD baisse de $80,2 \pm 7,0$ mmHg à $74,1 \pm 6,7$ mmHg dans le groupe PEP'C-R, alors qu'elle est légèrement augmentée dans le groupe contrôle (de $77,1 \pm 6,8$ mmHg à $80,3 \pm 7,5$ mmHg). De même, la PP baisse de $53,6 \pm 8,9$ mmHg à $48,5 \pm 8,3$ mmHg dans le groupe PEP'C-R, tandis qu'elle est légèrement augmentée dans le groupe contrôle (de $51,8 \pm 9,4$ mmHg à $52,3 \pm 11,7$ mmHg). Finalement, la PAM baisse de $115,9 \pm 7,9$ mmHg à $106,4 \pm 7,7$ mmHg dans le groupe PEP'C-R, tandis qu'elle est légèrement augmentée dans le groupe contrôle (de $111,6 \pm 10,0$ mmHg à $115,2 \pm 11,6$ mmHg) (Figure 21).

En ce qui concerne la VOP carotido-fémorale, on observe une diminution significative dans le groupe PEP'C-R (de $12,00 \pm 3,5$ m.s⁻¹ à $11,27 \pm 3,3$ m.s⁻¹) sans aucun changement significatif dans le groupe contrôle ($11,50 \pm 2,2$ m.s⁻¹ à $11,45 \pm 2,2$ m.s⁻¹) (Figure 22). Concernant la VOP carotido-radiale, on ne note aucune différence significative entre les deux groupes.

Concernant la FMD, on constate une différence significative entre les deux groupes après vs avant les 9 semaines ½. En effet, on note une augmentation dans le groupe PEP'C-R de 11,9 % et une diminution de l'ordre de 5,1 % dans le groupe contrôle (de $6,7 \pm 2,0$ % à $7,5 \pm 2,7$ % vs. de $7,9 \pm 2,7$ % à $7,5 \pm 2,5$ %) (Figure 23).

Tableau 11 : moyennes ± écarts types, différences absolues (Δ) et différences relatives ($\Delta\%$) de la VOP, la FMD et la PA avant et après 9 semaines ½ pour les deux groupes d'étude

| Paramètres | Groupe contrôle (N = 29) | | | Groupe d'entraînement (N = 27) | | |
|-------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|-------------------------|
| | Avant | Après | Δ ($\Delta\%$) | Avant | Après | Δ ($\Delta\%$) |
| VOP fémorale (m/s ± DS) | 11,50 ± 2,2 | 11,45 ± 2,2 | -0,05 (-0,4 %) | 12,00 ± 3,5 | 11,27 ± 3,3* | -0,73 (-6,1 %) |
| VOP radiale (m/s ± DS) | 8,8 ± 1,2 | 8,9 ± 1,7 | 0,1 (1,1 %) | 9,1 ± 1,7 | 8,7 ± 1,0 | -0,4 (-4,4 %) |
| FMD (% ± DS) | 7,9 ± 2,7 | 7,5 ± 2,5 | -0,4 (-5,1 %) | 6,7 ± 2,0 | 7,5 ± 2,7* | 0,8 (11,9 %)# |
| PAS (mmHg ± DS) | 128,9 ± 12,5 | 132,6 ± 14,7 | 3,7 (2,9 %) | 133,7 ± 9,8 | 122,6 ± 9,4* | -11,1 (-8,3 %)# |
| PAD (mmHg ± DS) | 77,1 ± 6,8 | 80,3 ± 7,5 | 3,2 (4,1 %) | 80,2 ± 7,0 | 74,1 ± 6,7* | -6,1 (-7,6 %)# |
| PP (mmHg ± DS) | 51,8 ± 9,4 | 52,3 ± 11,7 | 0,5 (1,0 %) | 53,6 ± 8,9 | 48,5 ± 8,3* | -5,1 (-9,5 %)# |
| PAM (mmHg ± DS) | 111,6 ± 10,0 | 115,2 ± 11,6 | 3,6 (3,2 %) | 115,9 ± 7,9 | 106,4 ± 7,7* | -9,5 (-8,2 %)# |

DS : Déviation Standard ; VOP : Vitesse de l'Onde de Pouls ; FMD : Flow-Mediated Dilation ; PA : Pression artérielle ; PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; PP : Pression Pulsée ; PAM : Pression Artérielle Moyenne ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle.

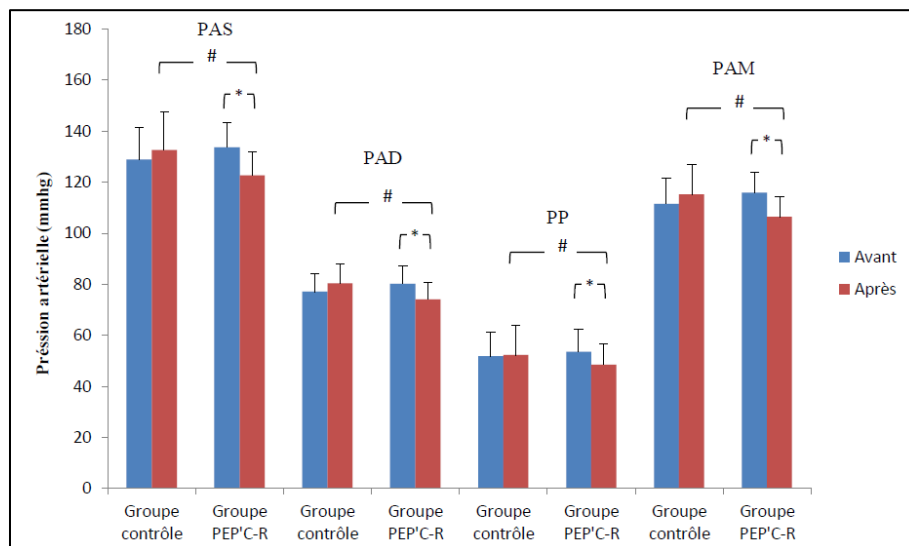


Figure 21 : Comparaison de la pression artérielle avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; PP : Pression Pulsée ; PAM : Pression Artérielle ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

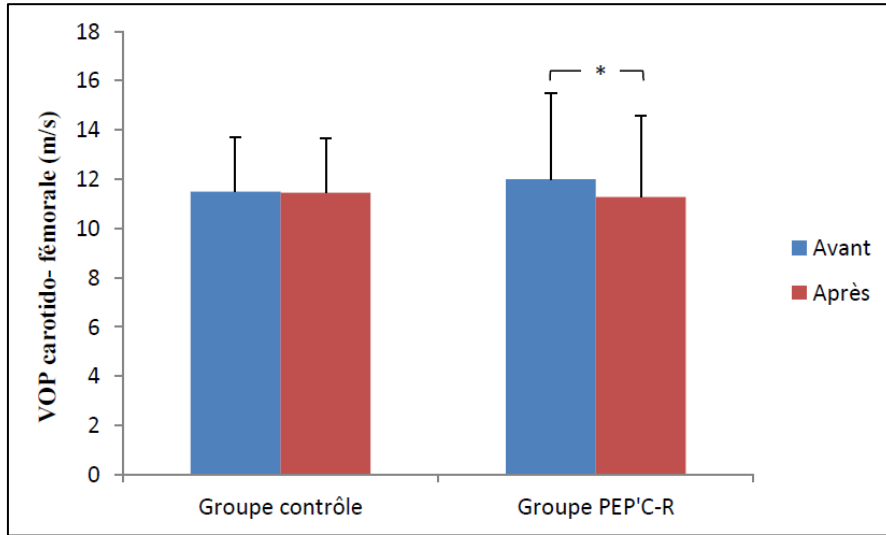


Figure 22 : Comparaison de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale avant et après 9 semaines 1/2 entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

VOP : Vitesse de l'Onde de Pouls ; * Significativement différent de l'inclusion

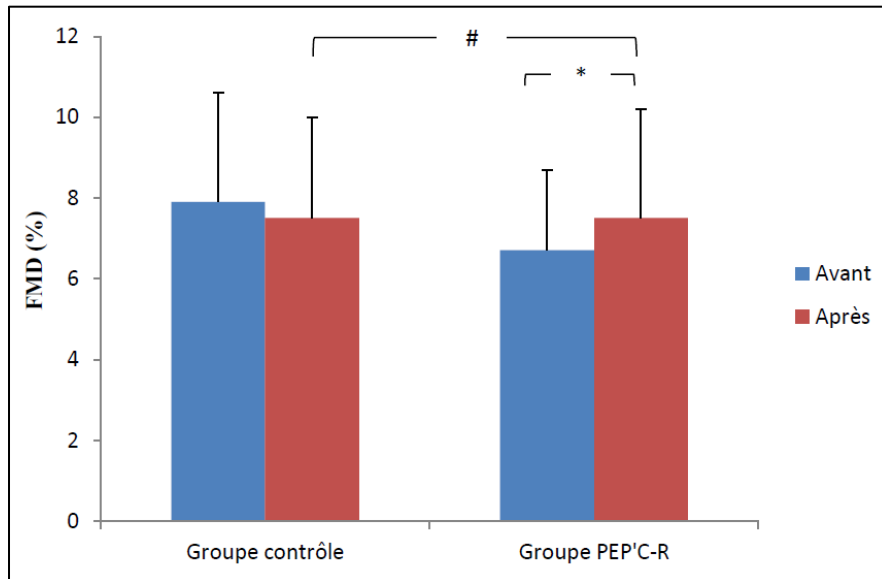


Figure 23 : Comparaison de Flow-Mediated Dilation avant et après 9 semaines 1/2 entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

FMD : Flow-Mediated Dilation ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

5.4 Effet du PEP'C-R sur les performances cognitives

Au départ, les deux groupes étaient homogènes et aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes au niveau des différents tests cognitifs (Tableau 12).

5.4.1 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient le MOCA, TMT A et TMT B, empan chiffré, figure de Rey, PASAT et les fluences verbales.

Concernant, la figure de Rey et l'empan chiffré, l'analyse statistique ne montre aucune différence significative entre les deux groupes après les 9,5 semaines d'intervention.

En ce qui concerne le MOCA, on trouve une amélioration significative dans le groupe PEP'C-R par rapport au groupe contrôle après 9,5 semaines (7,4 % vs. -1,1 %) (Figure 24).

Pour le TMT A et le TMT B, on observe que le PEP'C-R a permis une diminution significative du temps mis pour effectuer le TMT A (-21,5 % vs. 1,5 %) (Figure 25) et le TMT B (-13,3 % vs. 0,9 %) (Figure 26) dans le groupe entraîné en comparaison au groupe contrôle.

Il en est de même pour le PASAT où on observe une augmentation significative du nombre des réponses justes de 14,6 % dans le groupe PEP'C-R contre une diminution de 1,4 dans le groupe contrôle (Figure 27).

En ce qui concerne la fluence verbale, on trouve une amélioration significative dans le groupe PEP'C-R (11,8 % vs. -1,1 %) en comparaison au groupe contrôle et cela uniquement pour la fluence sémantique (Figure 28), sans aucune différence significative entre les deux groupes pour la fluence lexicale.

Tableau 12 : moyennes \pm écarts types, différences absolues (Δ) et différences relatives ($\Delta\%$) des paramètres cognitifs avant et après 9 semaines ½ pour les deux groupes

| Paramètres | Groupe contrôle (N = 29) | | | Groupe d'entraînement (N = 27) | | |
|---------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------|
| | Avant | Après | Δ ($\Delta\%$) | Avant | Après | Δ ($\Delta\%$) |
| MOCA | 27,0 \pm 2,2 | 26,7 \pm 1,9 | -0,3 (-1,1 %) | 27,0 \pm 1,8 | 29,0 \pm 0,9* | 2,0 (7,4 %) # |
| TMT A (sec \pm DS) | 47,0 \pm 23,4 | 47,7 \pm 17,7 | 0,7 (1,5 %) | 40,5 \pm 14,5 | 35,5 \pm 12,4* | -10,0 (-12,3 %) # |
| TMT B (sec \pm DS) | 110,1 \pm 35,6 | 111,1 \pm 33,8 | 1 (0,9 %) | 84,2 \pm 30,9 | 73,0 \pm 31,0* | -11,2 (-13,3 %) # |
| Empan chiffré à l'endroit | 7,7 \pm 1,3 | 7,5 \pm 1,5 | -0,2 (-2,6 %) | 10,1 \pm 11,3 | 10,4 \pm 4,5 | 0,3 (3,0 %) |
| Empan chiffré à l'envers | 4,6 \pm 1,5 | 4,3 \pm 1,4 | -0,3 (-6,5 %) | 7,4 \pm 13,9 | 7,9 \pm 7,4 | 0,5 (6,7 %) |
| Figure de Rey | 35,0 \pm 1,5 | 34,3 \pm 4,7 | -0,7 (2,0 %) | 35,6 \pm 0,7 | 35,9 \pm 0,4 | 0,3 (0,8%) |
| PASAT | 37,1 \pm 13,6 | 36,6 \pm 14,4 | -0,5 (-1,4 %) | 41,2 \pm 12,1 | 47,3 \pm 10,7* | 6,1 (14,8 %) # |
| Fluence sémantique | 28,3 \pm 8,4 | 28,0 \pm 8,2 | 0,3 (-1,1 %) | 29,8 \pm 5,3 | 33,3 \pm 7,4* | 3,5 (11,8 %) # |
| Fluence lexicale | 19,3 \pm 7,0 | 19,9 \pm 6,9 | -0,6 (3,1 %) | 21,4 \pm 7,7 | 24,4 \pm 8,3 | 3 (14,0 %) |

DS : Déviation Standard ; MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; TMT : Trail Making Test ; PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test ; SF : Short Form ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle.

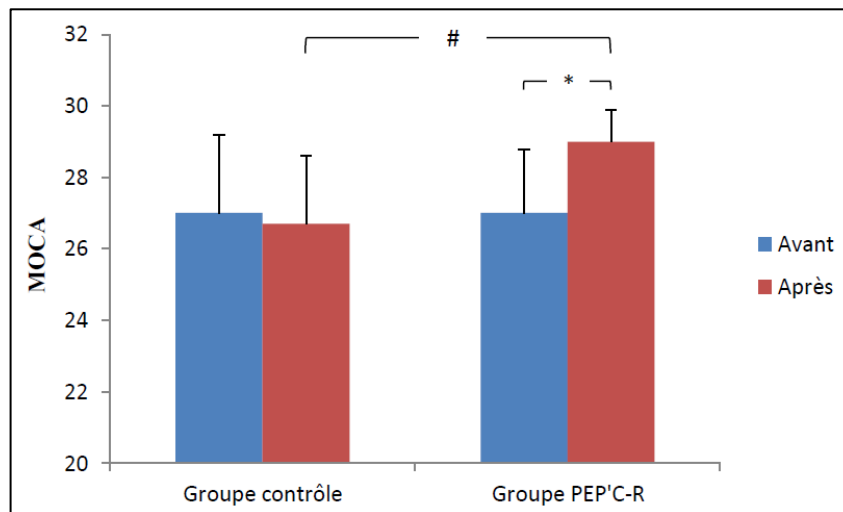


Figure 24 : Comparaison du score de MOCA avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

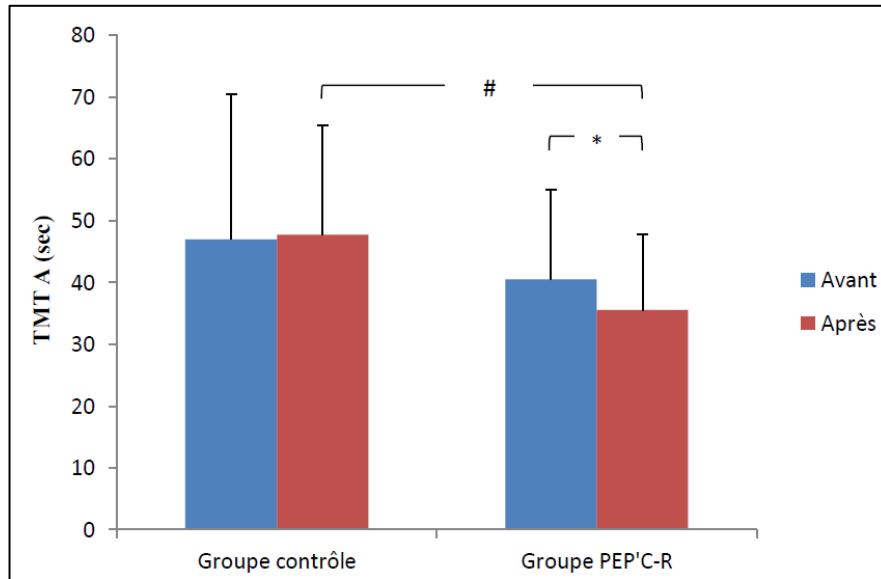


Figure 25 : Comparaison du temps mis pour le TMT A avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

TMT : Trail Making Test ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

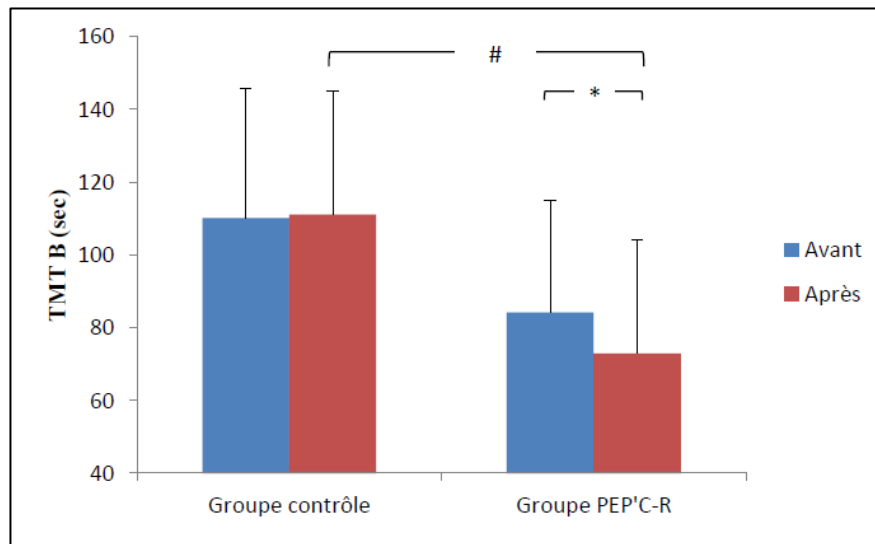


Figure 26 : Comparaison du temps mis pour le TMT B avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

TMT : Trail Making Test ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

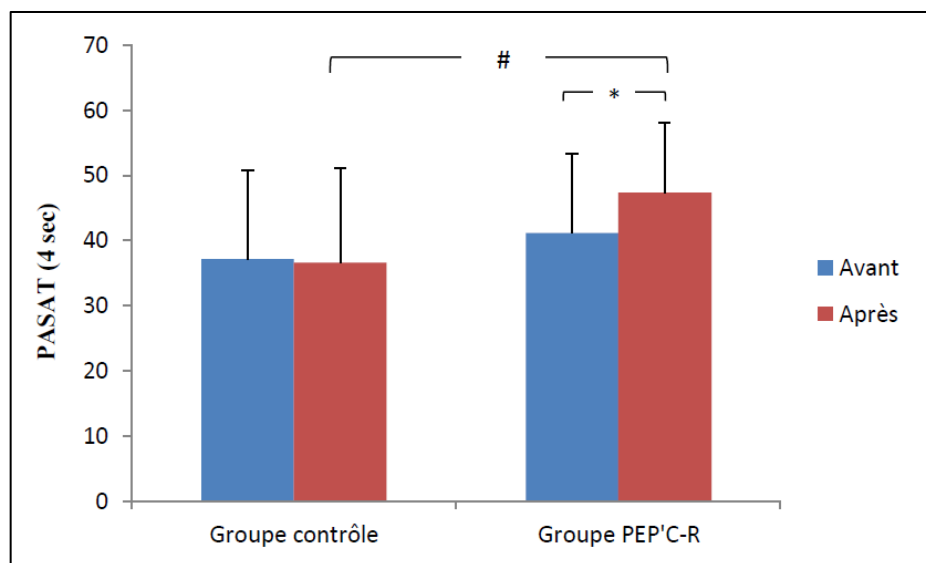


Figure 27 : Comparaison du score de PASAT avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test ; * Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

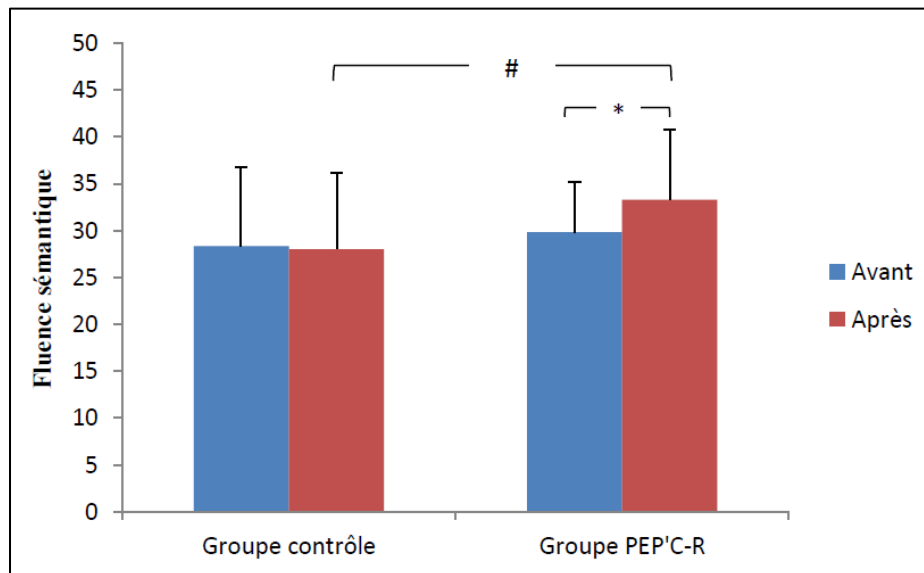


Figure 28 : Comparaison de la fluence sémantique avant et après 9 semaines ½ entre le groupe contrôle et le groupe PEP'C-R

* Significativement différent de l'inclusion ; # Significativement différent du groupe contrôle

IV. Discussion générale

- *Principaux résultats*

Plusieurs résultats importants ressortent de cette étude. En premier lieu, le PEP'C-R est faisable chez les seniors de plus de 70 ans avec un taux d'adhésion de 94,7 %.

Le deuxième message est, qu'en seulement 9 semaines ½, les 19 séances du PEP'C-R améliorent significativement les paramètres d'endurance (la charge en watts à SV₁ et FC à SV₁ à l'inclusion) et les paramètres cardio-respiratoires maximaux (PMT, VO_{2pic} et FC_{max}) chez le groupe d'entraînement par rapport au groupe contrôle.

Le troisième message est que le PEP'C-R améliore de manière significative la fonction vasculaire (PA et FMD) chez le groupe d'entraînement par rapport au groupe contrôle.

Enfin, le PEP'C-R améliore significativement les performances cognitives (la capacité cognitive globale [MOCA], la fonction exécutive [fluence sémantique et TMT A+B], la mémoire de travail et la concentration [PASAT]) chez le groupe d'entraînement par rapport au groupe contrôle.

- *Analyse des résultats et données de la littérature*

À notre connaissance, il s'agit d'un premier essai randomisé qui montre l'efficacité d'un protocole de réentraînement à l'effort en endurance sur période courte de seulement 9 semaines et ½ avec une amélioration significative des paramètres cardio-respiratoires maximaux et des paramètres d'endurance chez des seniors âgées de plus de 70 ans.

Le bon taux d'adhésion observé dans cette étude est expliqué en partie par le caractère supervisé et personnalisé du PEP'C-R. Généralement, un programme d'entraînement est considéré comme faisable lorsque le taux d'adhésion est supérieur à 75% (186). La conception du PEP'C-R avec des périodes de récupération active qui correspondent à des périodes de travail en-

dessous du seuil lactique a probablement facilité l'élimination du lactate et donc réduit la fatigue associée à ce type d'entraînement (187). Ce taux d'observance était beaucoup plus élevé par rapport à des taux d'observance précédemment rapportés par des programmes de réentraînement en endurance sans l'inclusion des périodes de récupération (87, 119-121, 143).

En effet, le PEP'C-R permet d'obtenir une amélioration quasi-similaire sur une période sensiblement plus courte avec une quantité totale d'entraînement par semaine plus basse par rapport à d'autres programmes de reconditionnement physique de longue durée et avec une quantité totale d'entraînement par semaine plus importante.

Concernant les protocoles d'entraînement en endurance de courte durée (de 6 à 12 semaines), Vogel et *al.*, (37) ont observé, dans une étude non-randomisée, une amélioration significative des paramètres d'endurance (SV_1 : +20 % et FC à SV_1 à l'inclusion: -5,7 %, $p < 0,05$) et des paramètres cardio-respiratoires maximaux (VO_{2pic} : +12,7 % et PMT: +16,3 %, $p < 0,05$), après 18 séances de PEP'C chez des seniors sédentaires en bonne santé. En effet, il s'agit de résultats quasi-similaires voire inférieurs par rapport au PEP'C-R et ceci malgré la différence au niveau de la quantité totale d'entraînement par semaine (340 vs. 294 METs min/sem). Ce bénéfice obtenu à l'issue de PEP'C-R peut être expliqué par une meilleure adaptation des seniors de plus de 70 ans au PEP'C-R à travers une inclusion de phases courtes de récupération active qui pourront faciliter l'élimination de l'acide lactique par les bicarbonates (HCO_3^-) (187) en diminuant ainsi le risque de fatigue et de douleurs musculaires observé par les seniors de plus de 70 ans lors du PEP'C.

Dans une petite étude incluant 16 femmes, Foster et *al.*, (129) ont observé un gain de la VO_{2pic} de 15 % après 10 semaines de reconditionnement à une intensité correspondant à 40-60 % de la FC_{max} . Perini et *al.*, (115) ont montré une augmentation de 17 % de la VO_{2pic} après 24 séances d'ergocycle. De manière similaire, Warren et *al.*, ont observé une amélioration de 12,6 % de la VO_{2pic} après 12 semaines de reconditionnement chez 42 femmes (131). Chez des

insuffisants cardiaques, Beale et *al.*, (130) ont trouvé une augmentation significative de la VO_{2pic} et de SV_1 (17,0 % et 21,0 % respectivement, $p < 0,05$) après 6 semaines d'entraînement continu sur tapis roulant et ergocycle à 40-70 % de la $FC_{réserve}$. De plus, dans une étude randomisée, Coker et *al.*, (92) ont observé une augmentation de la VO_{2pic} de 17,5 % après 48-60 séances d'entraînement en endurance.

Cependant, on observe des discordances de résultats entre les études. Ainsi, dans un essai non-randomisé mené sur 7 femmes, Harber et *al.*, (109) ont observé une amélioration significative de 29,0 % de la VO_{2pic} ($p < 0,05$), après 12 semaines d'entraînement en endurance sur ergocycle à 60 % de la PMA. L'effectif réduit de la population de cette étude peut expliquer en grande partie ce gain très élevé en VO_{2pic} (presque le double comparé à notre étude). De plus, l'absence de groupe contrôle est une autre limite de ce travail. D'autre part, Wisloff et *al.*, (128) ont montré que 12 semaines de reconditionnement physique ont été efficace pour améliorer la VO_{2pic} de 46 % chez 9 patients souffrants d'une insuffisance cardiaque. L'effectif réduit et l'état de santé des patients inclus dans cette étude peuvent expliquer la grande discordance avec nos résultats.

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.

Concernant les protocoles d'entraînement en endurance de moyenne durée (14 à 24 semaines), on peut citer l'étude de Malbut et *al.*, (125) qui ont observé une augmentation de la VO_{2pic} de 15,0 % chez 26 seniors. De même, Lovell et *al.*, ont montré dans une petite série de 24 sujets une augmentation de 15,0 % de la VO_{2pic} (108). Dans une étude randomisée récente, Villareal et *al.*, (112) ont trouvé après 6 mois d'APTE à 65–85 % de la FC_{max} une augmentation significative de la VO_{2pic} de 18,7 % ($p < 0,001$) chez des seniors. Cependant, Vaitkevicius et *al.*,

(119) ont observé uniquement une amélioration significative de la VO_{2pic} de 6,5 %, après 6 mois de réentraînement à l'effort chez 22 seniors fragiles (âge moyen 84 ans). Ceci peut être expliqué par le type de population choisie dans cette étude où les sujets sont des seniors fragiles avec des réserves fonctionnelles généralement diminuées et qui sont à haut risque de dépendance en comparaison à notre population.

De manière similaire, d'autres études ont constaté les mêmes tendances mais avec des protocoles d'intervention plus longs que celui de notre étude, comme Deley *et al.*, (188) et Cress *et al.*, (189) qui ont constaté une augmentation significative de la VO_{2pic} de 14,8 % et 16,0 % respectivement, chez des sujets entraînés pendant un an avec des exercices en endurance et en résistance, et Evans *et al.*, (87) qui ont trouvé 15,0 % de gain en VO_{2pic} , après 108 séances d'entraînement en endurance.

En ce qui concerne la fonction vasculaire, le PEP'C-R est associé à une diminution significative des valeurs de PAS, PAD, PP et PAM après 9 semaines ½ et ceci en comparaison avec le groupe contrôle. Le bénéfice de l'APTE sur la PA sont bien documentés dans la population générale comme il est rapporté par Whelton *et al.*, dans une méta-analyse (190). Le bénéfice de l'APTE chez les seniors de plus de 70 ans est moins bien établi avec des résultats plutôt divergents d'études avec des effectifs réduits (notions qui sont détaillées dans la première partie de la thèse et résumées dans le tableau 6). 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 Perini *et al.*, (115) un bénéfice de l'APTE sur la PA est observé après 10 semaines. Des résultats similaires sont aussi observés dans l'étude de Vogel *et al.*, (37) à l'issue du PEP'C mais chez des seniors de moins de 70 ans (âge moyen $66,0 \pm 6,6$ ans).

D'après l'analyse de la littérature, on remarque que la relation entre la pratique d'APTE et la rigidité artérielle demeure complexe. 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'APTE (estimation par questionnaires, estimation des METs, programme de reconditionnement spécifique, études d'intervention, études d'observation), et le volume de pratique des APTE. L'ensemble de ces éléments rend l'interprétation des résultats des études prudente.

Tenant compte de toutes ces précautions, notre étude a montré que 9 semaines ½ de PEP'C-R sont suffisantes pour diminuer la VOP carotido-fémorale dans le groupe PEP'C-R, sans aucune modification dans le groupe contrôle. Ceci est conforme à d'autres résultats où la pratique d'APTE régulière est associée à une diminution de la rigidité artérielle avec l'âge (191, 192).

La distribution de la VOP en fonction de l'âge n'apparaît pas similaire entre la VOP carotido-radiale et la VOP carotido-fémorale. En effet, 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 (36, 193). Un résultat qui a été montré par Benetos *et al.*, (194) qui ont constaté que la VOP aortique, mais pas la VOP périphérique, augmente significativement avec l'âge chez les seniors.

Dans notre étude, nous avons constaté une diminution significative de la VOP uniquement au niveau carotido-fémorale et non au niveau carotido-radiale après 19 séances de PEP'C-R. Dans un essai non-randomisé, Vogel *et al.*, (36) ont rapporté des résultats similaires chez 71 sujets âgés après 9 semaines de PEP'C. Ils ont montré une diminution significative de la VOP carotido-fémorale de 5,9 % (de $10,2 \pm 2,8$ à $9,6 \pm 2,5$ m/s, $p < 0,001$) sans aucune modification de la VOP carotido-radiale. Dans une étude récente, Fujie *et al.*, (195) ont trouvé une diminution

significative de la VOP fémorale ($p < 0,05$) chez des seniors obèses. De même, Hayashi et al., (196) ont trouvé dans une petite étude incluant 17 hommes d'âge moyen (50 ± 3 ans), une diminution significative de la VOP carotido-fémorale de 7,0 % (de $9,37 \pm 3,4$ à $8,71 \pm 3,2$ m/s, $p < 0,05$) après une période d'entraînement en endurance (marche et jogging) à une intensité modérée de 16 semaines. Cependant, chez des personnes âgées présentant des comorbidités (diabète, hypertension, dyslipidémie), Madden et al., (93) ont observé dans une étude randomisée une diminution significative chez le groupe d'entraînement par rapport au groupe contrôle à la fois de la VOP fémorale ($-13,9 \pm 6,7$ % vs. $4,4 \pm 3,3$ %, $p = 0,015$) et radiale ($-20,7 \pm 6,3$ % vs. $8,5 \pm 6,6$ %, $p = 0,005$) après 3 mois de programme de reconditionnement. De même, dans une étude plus récente, Madden et al., (197) ont retrouvé les mêmes résultats chez 52 seniors après 3 mois d'entraînement en endurance de 60 à 75 % de la $FC_{\text{réserve}}$. En effet, les auteurs ont constaté une diminution significative de $21,7 \pm 6,7$ % pour la VOP radiale et $22,8 \pm 7,2$ % pour la VOP fémorale (pour les deux, $p = 0,002$), toutefois cette diminution n'a pas été atténuée tout au long de la durée de l'entraînement (6 mois).

La différence au niveau du résultat obtenu concernant la VOP radiale peut être expliquée par les comorbidités soulignées dans les études de Madden et al., qui représentent à la base un facteur déterminant de l'augmentation de la rigidité artérielle observée au cours du vieillissement, avec un effet est plus accentué après la pratique d'une APTE. Or, d'après *the Framingham Heart Study*, seule la VOP fémorale est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaire chez le sujet âgé (198). De même, selon *the Rotterdam Study*, la VOP fémorale est un facteur indépendant de maladies coronariennes et d'AVC chez des sujets âgés en bonne santé (199).

Certaines études n'ont toutefois pas observé de bénéfices de l'APTE sur la rigidité artérielle chez des sujets présentant une insuffisance cardiaque (121) ou hypertendus (200-202).

Avec l'avancée en âge, en présence ou non d'une HTA, il existe une altération de la fonction endothéliale (203) via une altération de la voie du NO et une production de radicaux libres qui compromettent secondairement la disponibilité en NO (204) ainsi qu'un état inflammatoire chronique de bas grade qui modifie également la libération de NO (205).

L'AP pourrait également avoir un effet bénéfique sur la dysfonction endothéliale observée au cours du vieillissement en augmentant la biodisponibilité du NO (206, 207).

La présente étude a révélé que 9 semaines ½ de PEP'C-R étaient associées à une amélioration de la FMD dans le groupe PEP'C-R en comparaison au groupe contrôle. Ces résultats indiquent les effets bénéfiques du PEP'C-R sur l'endothélium vasculaire, principalement chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Nos résultats sont importants pour la santé publique, car ils soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'AP peut améliorer les effets dévastateurs du vieillissement, ce qui compromet l'effet restrictif de la fonction endothéliale sur l'athérosclérose.

L'effet bénéfique de l'entraînement en endurance sur la FMD est largement étendu chez des sujets atteints d'une insuffisance cardiaque (128, 208), des maladies coronariennes (209), ou des maladies métaboliques (210-212). Cependant, à notre connaissance seule l'étude Kitzman *et al.*, (121) n'a pas trouvé d'effet significative sur la FMD, chez des seniors avec une insuffisance cardiaque après 16 semaines d'APTE.

Néanmoins, peu nombreuses sont les études qui se sont intéressées à l'effet de l'entraînement en endurance chez les seniors sédentaires en bonne santé et plus particulièrement chez les sujets de plus de 70 ans. Dans notre étude, le PEP'C-R a fourni des résultats généralement adéquats avec les données décrites dans la littérature. Tout d'abord, il est intéressant de remarquer que l'APTE n'a pas besoin d'être pratiqué trop longtemps pour avoir de tels effets. Ainsi, il a été prouvé qu'un entraînement en endurance de longue durée a permis une amélioration de la FMD de seniors sédentaires (213, 214). Toutefois, ces résultats ont été démontrés dans des études de

courte durée. Par exemple, DeSouza et *al.*, ont trouvé après 3 mois d'entraînement en endurance à base de la marche, une amélioration significative de la FMD de 30 % ($p < 0,01$) chez des seniors sédentaires. Par ce travail, ils ont constaté aussi que cette amélioration est largement suffisante pour atteindre un niveau similaire de la FMD observée chez des seniors déjà entraînés (215). De manière similaire, Pierce et *al.*, ont observé dans une petite étude incluant 11 seniors masculins une augmentation de 50,0 % de la FMD (de $4,6 \pm 0,6$ à $7,1 \pm 0,6$ %, $p < 0,01$) après 8 semaines de marche rapide, sans aucune amélioration significative chez les femmes (216).

Concernant les fonctions cognitives, il est bien admis que certaines facultés telles que l'attention, la mémoire ou encore la concentration déclinent avec l'âge (217). Chez les personnes âgées, la démence constitue l'une des causes principales de handicap et de dépendance et l'une des premières causes d'entrée en institution d'EHPAD (Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes) (218, 219). Elle est particulièrement éprouvante que ce soit pour les malades, et les aidants. Cette pathologie représente un défi de santé publique, un enjeu médico-économique majeur, et quotidiennement elle constitue « un drame » que pour le malade atteint de cette pathologie, mais également pour son aidant naturel.

Malgré les discordances de résultats des différentes études, l'APTE aurait un effet préventif sur le déclin des fonctions cognitives. En effet, notre étude a montré une influence bénéfique sur les performances cognitives à travers le MOCA et en particulier sur les fonctions exécutives, la concentration, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail. Il apparaît que cet effet bénéfique soit non seulement assez spécifique du sujet âgé mais aussi proportionnel au degré de vieillissement cognitif. Les déficits cognitifs observés chez les sujets âgés pourraient résulter des effets cumulatifs de l'altération de l'état de santé, du bas niveau d'éducation et du

vieillesse, qui sont des variables affectant le niveau d'AP (46). L'APTE pourrait ainsi servir de variable intermédiaire entre ces déterminants et l'état cognitif.

En effet, la grande majorité des études concorde vers une amélioration des performances globales et spécifiques et ce malgré l'hétérogénéité des populations étudiées [maladie d'Alzheimer (145, 146, 152), maladie à corps de Lewy diffus (150) ou apparentée (143, 151), *mild cognitive impairment* de type amnésique (149) ou des sujets sains non déments (136-138)]. Nos résultats vont dans ce sens.

Cependant, nos résultats sont en désaccord avec quelques résultats négatifs qui étaient rapportés chez des sujets déments (144, 154) et non déments (155).

Une méta-analyse a montré que les performances cognitives sont supérieures chez des sujets entraînés comparés à des sujets non entraînés. Cet effet n'est pas dû à une différence de forme physique mais résulte de l'augmentation de la capacité aérobie (220). Les résultats préliminaires d'essais suggèrent que les modifications du style de vie constituent une approche qui permettrait de réduire la prévalence des problèmes cognitifs et de démence à un âge avancé. Un environnement plus riche et une AP sont associés à une baisse des pathologies du cerveau associées à la démence. Plusieurs études permettent d'affirmer que l'AP a des effets bénéfiques sur le déclin cognitif (221), avec un effet principal sur le processus de contrôle exécutif. Le suivi de femmes âgées de 65 ans ou plus pendant 6 à 8 ans a montré un déclin cognitif de 34 % plus faible (IC 95 % [18 - 46]) dans le groupe de sujets le plus actif comparé au moins actif (141).

Une pratique d'AP supérieure ou égale à 3 h par semaine est associée à une baisse de 61 % (IC 95 % [22 - 81]) de la probabilité de déclin cognitif significatif à 2 ans (222). Dans l'étude FINE, les hommes les moins actifs ont 1,8 à 3,5 fois plus de risque d'avoir un déclin cognitif après 10 ans comparés aux sujets des autres quartiles. De plus, les sujets qui maintiennent ou augmentent leur AP au cours du suivi ont une probabilité 3,6 fois moindre de subir un déclin

cognitif comparés à ceux qui réduisent leur AP (223). Chez des femmes âgées de 70 à 81 ans suivies pendant 8 à 15 ans (*Nurses' Health Study*), les sujets appartenant au quintile le plus élevé ont 20 % de risque en moins de connaître un déclin cognitif en comparaison au quintile le plus bas (139). Il est important de souligner que les sujets qui ont un déclin cognitif s'engagent moins fréquemment dans des AP que les sujets « sains ».

- *Hypothèses explicatives*

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer l'obtention rapide des bénéfices du PEP'C-R en seulement 9 semaines ½.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude randomisée contrôlée où la différence observée est probablement due à l'intervention et non aux facteurs potentiels de confusion. Le tirage au sort a permis d'éviter un biais de sélection des participants et notamment l'attribution de patients plus malades ou plus actifs dans un groupe plutôt que dans l'autre. Ensuite, le PEP'C-R est un programme de reconditionnement physique personnalisé. Cette personnalisation intervient à l'inclusion des participants, les charges de la « BASE » et de la « RECUP » dépendent des résultats individuels de l'épreuve cardio-respiratoire maximale initiale réalisée par chaque sujet. La personnalisation du PEP'C-R existe également au cours des 19 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 bpm va s'accompagner systématiquement d'une augmentation de 10 % des charges de la « BASE ».

Le PEP'C-R est ensuite un programme de reconditionnement supervisé. Lors des 19 séances, les participants sont systématiquement encadrés et encouragés. L'adhésion aux séances est ainsi optimale (94,7 %) 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 9 semaines ½. Les participants sont incités à progresser tout au long du PEP'C-R.

Enfin le PEP'C-R est un programme d'entraînement en endurance « intermittent » et non « continu ». Cette spécificité du PEP'C-R 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 à travers une augmentation à la fois du débit cardiaque maximal (augmentation du volume d'éjection systolique maximal (VES_{max}) et de la FC_{max}) et au niveau périphérique à travers une amélioration de la différence artério-veineuse ($Da-vO_2$), alors que les programmes d'entraînement continus n'induiraient que des modifications au niveau périphérique (224).

En effet, nous avons observé une augmentation significative de la FC_{max} de 1,6 % après les 19 séances de PEP'C-R. Ce résultat est en accord avec les études de Beere et *al.*, 1999 (225) ; McGuire et *al.*, 2001 (226) et Daussin et *al.*, 2007 (227) qui concluent aussi que cette augmentation de la FC_{max} est combinée par une augmentation du VES_{max} , résultat d'une interaction entre un plus grand remplissage ventriculaire pendant la diastole (grâce à un retour veineux accru lié à l'action du muscle du membre inférieur actif qui joue le rôle d'une pompe) et un plus complet vidage systolique (diminution de la résistance à l'éjection ventriculaire) (228).

Il semble donc que l'intensité sous-maximale du PEP'C-R (au niveau du SV_1) soit suffisante pour l'organisme pour induire une meilleure adaptation centrale en augmentant le Q_{max} . Néanmoins on ne peut exclure que la FC_{max} initialement mesurée lors de l'épreuve d'effort triangulaire ne soit pas maximale en raison d'une limitation musculaire périphérique.

L'amélioration des paramètres d'endurance après 9 semaines ½ de PEP'C-R apparaît particulièrement intéressante chez les personnes âgées. C'est en effet, à de telles intensités

largement sous-maximales, que les seniors 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).

En effet, le PEP'C-R a permis une « *économie* » de la FC à une même charge d'entraînement à travers une diminution significative de 6,0 % de la FC à SV₁ à l'inclusion après le PEP'C-R, associée à un gain en endurance expliqué par un retard d'apparition du SV₁ qui signe la fin de la phase aérobie [le SV₁ est passé de 62,5 à 73,3 watts après le PEP'C-R (+ 17,3 %)]. Il semble que l'amélioration de ces paramètres d'endurance dépendait d'une meilleure adaptation périphérique expliquée par une augmentation de la capacité maximale d'extraction de l'O₂ par le muscle en activité (en particulier les muscles du membre inférieur) en favorisant une augmentation de la Da-vO₂ (229).

Selon Tanaka et *al.*, 2008 (230), cette augmentation de la Da-vO₂ peut être expliquée par des bénéfices quantitatifs et qualitatifs observés au niveau musculaire périphérique chez le sujet âgé. En effet, ces auteurs ont trouvé une augmentation de la masse musculaire et du pourcentage de fibres aérobie ainsi qu'une augmentation de la densité capillaire et de la conductance qui favorise l'extraction de l'O₂ par le muscle chez les seniors après un entraînement en endurance. L'augmentation du nombre de capillaires par fibre et la sinuosité des capillaires augmentent la surface d'échange entre les compartiments sanguins et musculaires (231). Au final, les distances entre les capillaires et le site d'utilisation de l'O₂ (mitochondries) sont diminuées permettant un meilleur apport local de l'O₂ au muscle en activité (232, 233). De plus, Gibala et *al.*, (224) et Daussin *al.*, (234) ont montré une augmentation significative des capacités oxydatives musculaires et du nombre et de la taille des mitochondries seulement après un entraînement à charge variable. Or, pendant les séances du PEP'C-R, les sujets alternent la charge entre 4

minutes au niveau du SV_1 et 1 minute de récupération active à 40 % du SV_1 . Au vu de nos résultats, il semble que la variation de la demande énergétique durant les séances d'entraînements active la voie de signalisation de la biogenèse mitochondriale (234).

Au niveau vasculaire, les adaptations semblent être expliquées principalement par une baisse des résistances périphériques totales (RPT) (loi de Poiseuille) induisant une meilleure redistribution du sang en faveur des muscles en activité.

En effet, cette diminution de la RPT est consécutive à la vasodilatation des artères responsable d'une augmentation du flux sanguin vers le muscle actif, augmentant ainsi la disponibilité de l' O_2 et des nutriments (235). Cette vasodilatation peut être décrite par l'augmentation de 11,9 % de la FMD observée après le PEP'C-R. Selon différentes études, l'amélioration de la fonction endothéliale via la FMD peut être expliquée par une augmentation des vitesses d'écoulement sanguin et du *shear stress* (la force de cisaillement que le déplacement du sang exerce sur l'endothélium) qui à son tour stimule la production endothéliale de NO et de prostacycline (substances à action vasodilatatrice), entraînant de ce fait une augmentation de diamètre du vaisseau (236-239).

Il semble que cette vasodilatation des artères puisse contribuer à la diminution de la pression artérielle observée après les 19 séances du PEP'C-R (240-242). Ainsi, cette amélioration du profil tensionnel des seniors peut expliquer en partie la diminution de la rigidité de la paroi des grosses artères élastiques centrales observée par la diminution de 6,1 % de la VOP carotido-fémorale à l'issue du PEP'C-R (243).

Par conséquent, l'ensemble de ces adaptations centrales et périphériques peuvent expliquer en grande partie l'amélioration significative des paramètres cardio-respiratoires maximaux mesurés (+14,1% de VO_{2pic} et +19,2% de la PMT) observée après le PEP'C-R.

L'amélioration du statut cardio-vasculaire et respiratoire a pu contribuer à l'amélioration des performances cognitives observée après les 19 séances du PEP'C-R (244, 245). Ainsi, les mécanismes physiopathologiques associés à de tels bénéfices cognitifs de l'APTE sont mal connus. Plusieurs pistes sont évoqués : un effet positif sur l'anxiété, le stress psychologique et la dépression par la synthèse dans le système nerveux central (SNC) de certaines hormones telles que la sérotonine (amélioration de l'humeur et contrôle de l'anxiété), l'ocytocine (contrôle de l'anxiété et de la peur, amélioration de l'humeur) et la norépinéphrine (amélioration de l'attention, de la perception et de la motivation), mais aussi des changements physiologiques liés à l'APTE et les *feedback* positifs associés à l'environnement et aux contacts sociaux (246).

L'APTE pourrait exercer son effet bénéfique en améliorant l'utilisation de l'O₂, en augmentant le débit sanguin cérébral et peut-être via une action neurotrophique par la BDNF. En effet, elle favorise la survie neuronale, soutient la croissance, la survie et la différenciation des neurones, et induit une plasticité synaptique, accroît les connections synaptiques et le développement dendritique et module la formation de la mémoire à long terme en aidant à restaurer les circuits neuronaux dysfonctionnels (135).

De plus, l'AP favorise un meilleur capital verbal, une rétention visuelle plus importante, une bonne structuration spatiale, un tonus mental plus élevé et contribue également au développement de la mémoire et des habiletés intellectuelles (247). Ainsi, le PEP'C-R se pratiquant souvent en groupe, le lien social est renforcé et les échanges interindividuels, qui forment la cognition sociale, sont prouvés comme étant fondamentaux dans la prévention des troubles cognitifs (134).

- *Points faibles, points forts de l'étude*

Cette étude comporte quelques faiblesses. Il s'agit d'abord d'une population non démente 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-R 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-R. 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-R.

Ce travail présente des points forts. Tout d'abord, c'est un essai randomisé contrôlé ce qui donne une plus grande valeur scientifique et une fiabilité aux résultats trouvés. En effet, les biais sont réduits au maximum. Ensuite, le PEP'C-R est un programme standardisé, individualisé, protocolisé, supervisé, sur (toujours sous-maximal), bien toléré, permettant une adhésion optimale. Il permet en seulement 9 semaines ½ aux seniors « *de quitter* » la sédentarité.

Ce cours délai d'efficacité optimise l'observance des participants et diminue le coût du PEP'C-R. 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.

V. Conclusion générale

Une AP insuffisante et un état de sédentarité sont associés chez le senior à un certain nombre de maladies chroniques (maladie coronarienne, AVC, HTA, cancer, diabète de type 2, dyslipidémie, ostéoporose, chutes, fractures, dépression, différentes maladies de la mémoire, dépendance pour les activités de la vie quotidienne...) en altérant considérablement la qualité de vie. Dans telles conditions, le maintien à domicile du sénior peut être compromis, surtout en cas d'isolement social, et l'entrée en EHPAD, peut alors devenir la seule solution possible, parfois non souhaitée.

Il est aujourd'hui bien montré que la pratique régulière d'une APTE est associée à de nombreux bénéfices pour la santé, même si elle est débutée tardivement dans la vie et/ou si la personne présente de nombreuses pathologies chroniques. La pratique d'une APTE, même de faible intensité doit être encouragée, même si elle ne respecte pas les recommandations officielles.

De nos jours, optimiser le vieillissement réussi des seniors et limiter l'apparition de certaines pathologies par la pratique d'une APTE régulière est donc un défi majeur de santé publique. Pour les personnes âgées, l'APTE inclut les activités récréatives ou de loisirs, les déplacements, les activités professionnelles, les tâches ménagères, les activités ludiques, les sports ou l'exercice planifié, dans le contexte quotidien, familial ou communautaire. Ces APTE doit être adaptée dans leurs modalités (intensité, durée et fréquence) à l'état physiologique de la personne et à ses comorbidités. Un avis médical est indispensable (compte tenu de la polypathologie liée au vieillissement) ainsi qu'une éducation thérapeutique (échauffement, hydratation et chaussage en particulier). Pour qu'elles soient pérennes, les APTE doivent également répondre aux motivations et aux

souhait de la personne âgée. Chez certains sujets âgés, présentant une polypathologie, une fragilité, une sarcopénie sévère, ou un déconditionnement physique majeur, la pratique d'APTE doit être encadrée.

La CAPS est une réponse, à une échelle régionale, à cette nécessité de promouvoir l'AP chez le senior présentant une ou plusieurs pathologies chroniques stabilisées. En effet, l'absence de cardiologue sur le plateau technique de la CAPS ne nous permet de proposer un réentraînement à l'effort dans des conditions de sécurité optimale en présence de certaines pathologies à risque de décompensation.

Le CHRU de Strasbourg est le seul centre universitaire en France à disposer d'une CAPS. Il s'agit donc d'une expérience innovante en France de réentraînement à l'effort protocolisé, personnalisé, individualisé et supervisé par des EMS dont nous avons montré chez des jeunes séniors, une efficacité sur les paramètres physiologiques grâce à un programme spécifique, le PEP'C. Ces résultats ont été obtenus en seulement 18 séances. Ce programme c'est cependant montré inadapté chez les séniors de plus de 70 ans. Nous avons donc réalisé un essai randomisé, évaluant un nouveau protocole dont la charge totale d'entraînement par semaine est inférieure. Il s'agit du PEP'C-R qui lui aussi a montré son efficacité chez des seniors de plus de 70 ans volontaires en bonne santé, déconditionnés, en permettant une amélioration significative des différentes paramètres physiologiques. Comme nous l'avons largement détaillé, l'originalité de ce travail est d'obtenir des bénéfices importants en un temps réduit, neuf semaines et demi et seulement 19 séances de réentraînement à l'effort, pour un coût financier global raisonnable (environs 800 euros par participant). Au-delà de l'amélioration des paramètres physiologiques (les paramètres d'endurance et les paramètres cardio-respiratoires maximaux), nous avons mis en évidence

d'autres améliorations significatives de la fonction vasculaire et des performances cognitives.

L'évaluation cardiorespiratoire à l'effort pratiquée avant le PEP'C-R est un préalable, garant de sécurité, qui permet de détecter des contre-indications à la pratique d'un exercice physique, d'une part et de personnaliser les charges du PEP'C-R, d'autre part. Notons qu'à l'issue du PEP'C-R, l'importante motivation de la plupart des participants de cette étude qui souhaitent poursuivre ce nouveau programme et bénéficier d'un second cycle de PEP'C-R avec un coût réduit (environ 734,2 euros) dans la mesure où la deuxième épreuve cardiorespiratoire maximale, n'est pas réalisée hors protocole d'étude. C'est les résultats du PEP'C-R qui vont nous permettre de proposer dorénavant aux plus de 70 ans le PEP'C-R à la CAPS. Au vu de ces résultats, il convient d'effectuer une étude dont l'objectif est d'évaluer l'impact thérapeutique du PEP'C-R chez des populations de seniors de plus de 70 ans présentant plus de comorbidités et plus déconditionnées physiquement, afin d'élargir les bénéfices du PEP'C-R à l'ensemble de la population des seniors.

Au-delà du PEP'C-R, il convient d'insister sur le plan de la santé publique de pérenniser la pratique des APTE où tous les acteurs (professionnels de santé, responsables politiques, responsables de structures associatives en particulier) doivent être mobilisés.

Enfin, il est essentiel de sensibiliser les catégories de la population les plus enclin à la sédentarité, tout particulièrement les personnes habitant dans les quartiers défavorisés et les personnes âgées. Une réflexion doit mener sur le plan national quant aux types de campagnes de communication à mettre en place pour cibler au mieux ces populations. Pour les personnes âgées spécifiquement, il est essentiel de les encourager à pratiquer des APTE, associées à des exercices de renforcement musculaire, d'équilibre et

d'assouplissement, même si leurs fréquences et leurs intensités demeurent en deçà des références officielles.

Face à tous ces défis de santé publique, de nombreux travaux de recherche sont indispensables dans la sphère de la promotion et la diffusion de l'AP chez les seniors tant sur le plan épidémiologique, que macro-économique compte tenu du vieillissement actuel et attendu de notre population.

VI. Références bibliographiques

1. Vogel T, Kiesmann M, Berthel M, Lonsdorfer J, Kaltenbach G. La pratique de l'activité physique peut-elle prévenir la survenue de la dépendance chez la personne âgée? Cah année gérontol. 2011; 3: 44-7.
2. Brutel C. Insee - Population - Projections de population à l'horizon 2050 - Un vieillissement inéluctable. INSEE-Première, 762, mars 2001. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=IP762
3. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906668?sommaire=1906743>.
4. Robert-Bobée I. Projections de population 2005-2050 Vieillissement de la population en France métropolitaine. Économie et statistique N° 408-409. 2007.
5. Raynaud-Simon A, Mareschal J. Prévention de la fragilité-sédentarité : quelles actions ? Cah année gérontol. 2015; 7: 13-16.
6. Ben Hamida A, Fakhfakh R, Miladi W, Zouari B, Nacef T. [Health transition in Tunisia over the past 50 years]. East Mediterr Health J. 2005; 11: 181-91.
7. Les Cercles de la Population et de la Santé de la Reproduction « Projection et perspectives de la population : quel avenir pour la Tunisie ? » [Internet]. 2009. Disponible sur : <http://www.onfp.nat.tn/cercles/TR4/index.html>
8. National Institute of Statistics, Tunisia. Yearly Statistics Report: N° 52; 2009. Disponible sur : http://www.ins.nat.tn/publication/Anunaire_2009.pdf.

9. Institut National de la Statistique (INS). Données démographiques et sociales. Projection de la population (2009). Disponible sur : [Site internet : <http://www.ins.nat.tn>]
10. OMS, Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44436/1/9789242599978_fre.pdf.
11. Lang PO, Dramé M. Le vieillissement démographique : comment peut-on mesurer la qualité de notre avenir ? *Neur Psychiatr Geriatr.* 2013; 13: 256-66.
12. Aspinall R, Lang PO. Vaccine responsiveness in the elderly: best practice for the clinic. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13: 885-94.
13. Lang PO, Proust J, Vogel T, Aspinall R. Saurons-nous jamais ce qui provoque le vieillissement? *Neur Psychiatr Geriatr.* 2013; 13: 337-43.
14. Brown WJ, McLaughlin D, Leung J, McCaul KA, Flicker L, Almeida OP, et al. Physical activity and all-cause mortality in older women and men. *Br J Sports Med.* 2012; 46: 664-8.
15. Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res.* 2013; 2013: 657508.
16. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol.* 2012; 22: R741-752.
17. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012; 380: 219-29.

18. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Paris : DREES ; 2011. Disponible sur : drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er805.pdf
19. Vuillemin A. Bénéfices de l'activité physique sur la santé des personnes âgées. *Sci Sports*. 2012; 27: 249-53.
20. Poortmans JR. Vieillesse, exercice et médecine préventive. *Sci Sports*. 2006; 21: 181-3.
21. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet*. 2012; 380: 294-305.
22. Hui EKH, Rubenstein LZ. Promoting physical activity and exercise in older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2006; 7: 310-4.
23. Lefèvre K. Intérêt de l'exercice physique régulier en prévention chez le sujet âgé. *Faisabilité en pratique de médecine générale. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2009; 9: 72-8.
24. Escalon H, Bossard C, Beck F. Baromètre santé nutrition 2008. Saint-Denis: Inpes, 2009.
25. Pratique de l'activité physique ou sportive: comment faire bouger les Français. Synthèse des résultats de la deuxième enquête nationale 2013. Disponible sur : http://www.onvabouger.fr/images/pages/ChiffresCles/SyntheseResultats2ndeEnqueteAPS_2013maj.pdf

26. Plan Bien vieillir 2007-2009. Ministère délégué à la Sécurité sociale, aux Personnes âgées, aux Personnes handicapées et à la Famille, janvier 2007.
27. Toussaint JF. Retrouver sa liberté de mouvement. Rapport remis à la ministre de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Plan national de prévention par l'activité physique ou sportive. 2008; 289.
28. Programme national nutrition-santé. Disponible sur : <http://www.mangerbouger.fr>. 2011-2015.
29. Ben Romdhane H, Ben Ali S, Skhiri H, Traissac P, Bougatef S, Maire B, et al. Hypertension among Tunisian adults: results of the TAHINA project. *Hypertens Res.* 2012; 35: 341-7.
30. [La pratique physique et sportive chez la population Tunisienne. Résultat du premier recensement en Tunisie] 2010. Disponible sur : http://www.leaders.com.tn/uploads/FCK_files/file/sport.pdf.
31. L'OMS et le ministère de la Santé Publique définissent les interventions prioritaires pour 2012-2013. Disponible sur : <http://www.emro.who.int/fr/tun/tunisia-news/oms-ministere-sante-interventions-prioritaires/Pour-plus-d-impact-sur-les-priorites-sanitaires-de-la-Tunisie.html>.
32. Cosco TD, Prina AM, Perales J, Stephan BCM, Brayne C. Operational definitions of successful aging: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2014; 26: 373-81.

33. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/7._activite_physique_adaptee_as_v2.pdf.
34. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003; 34: 2475-81.
35. Li CL, Chen SY, Lan C, Pan WH, Chou HC, Bai YB, et al. The effects of physical activity, body mass index (BMI) and waist circumference (WC) on glucose intolerance in older people: a nationwide study from Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 52: 54-9.
36. 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.
37. Vogel T, Leprêtre PM, Brechat PH, Lonsdorfer E, Benetos A, Kaltenbach G, et al. Effects of a short-term personalized Intermittent Work Exercise Program (IWEP) on maximal cardio-respiratory function and endurance parameters among healthy young and older seniors. *J Nutr Health Aging*. 2011; 15: 905-11.
38. 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.

39. Kuiper JG, Phipps AI, Neuhouwer ML, Chlebowski RT, Thomson CA, Irwin ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2012; 23: 1939-48.
40. Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, George K, Cable NT, Reilly T, et al. 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.
41. Otto SJ, Korfage IJ, Polinder S, van der Heide A, de Vries E, Rietjens JA, et al. Association of change in physical activity and body weight with quality of life and mortality in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 1237-50.
42. Omorou YA, Erpelding ML, Escalon H, Vuillemin A. Contribution of taking part in sport to the association between physical activity and quality of life. *Qual Life Res*. 2013; 22: 2021-9.
43. Chase JAD. Physical activity interventions among older adults: a literature review. *Res Theory Nurs Pract*. 2013; 27: 53-80.
44. Vogel T, Benetos A. Activité physique et mortalité cardiovasculaire chez le senior. *Cah année gérontol*. 2010; 2: 59-66.
45. Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Health benefits of physical activity in older patients: a review. *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 303-20.
46. Blain H, Vuillemin A, Blain A, Jeandel C. [The preventive effects of physical activity in the elderly]. *Presse Med*. 2000; 29: 1240-8.

47. Almeida OP, Khan KM, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. 150 minutes of vigorous physical activity per week predicts survival and successful ageing: a population-based 11-year longitudinal study of 12 201 older Australian men. *Br J Sports Med.* 2014; 48: 220-5.
48. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Panagiotakos DB, Doulmas M, Pittaras A, et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation.* 2010; 122: 790-7.
49. Stessman J, Maaravi Y, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A. The effects of physical activity on mortality in the Jerusalem 70-Year-Olds Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48: 499-504.
50. 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.
51. Paganini-Hill A, Kawas CH, Corrada MM. Activities and mortality in the elderly: the Leisure World cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66: 559-67.
52. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1998; 279: 585-92.
53. Aijö M, Parkatti T. Independent and combined association of physical activity and cardiac disease on mortality risk in the very old. *J Aging Health.* 2011; 23: 70-85.

54. 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.
55. 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.
56. Stenholm S, Koster A, Valkeinen H, Patel KV, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Association of Physical Activity History With Physical Function and Mortality in Old Age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71: 496-501.
57. Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M, et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA.* 2006; 296: 171-9.
58. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 959-67.
59. Rakowski W, Mor V. The association of physical activity with mortality among older adults in the Longitudinal Study of Aging (1984-1988). *J Gerontol.* 1992; 47: M122-129.
60. Xue Q-L, Bandeen-Roche K, Mielenz TJ, Seplaki CL, Szanton SL, Thorpe RJ, et al. Patterns of 12-year change in physical activity levels in community-dwelling older women: can modest levels of physical activity help older women live longer? *Am J Epidemiol.* 2012; 176: 534-43.

61. 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.
62. Patel K, Sui X, Zhang Y, Fonarow GC, Aban IB, Brown CJ, et al. Prevention of heart failure in older adults may require higher levels of physical activity than needed for other cardiovascular events. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 1905-9.
63. Knoops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D, Perrin A-E, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 2004; 292: 1433-9.
64. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA.* 2003; 289: 2379-86.
65. Rosness TA, Strand BH, Bergem ALM, Engedal K, Bjertness E. Associations between Physical Activity in Old Age and Dementia-Related Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2014; 4: 410-8.
66. Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Ross GW, et al. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1999; 100: 9-13.
67. Ottenbacher AJ, Snih SA, Karmarkar A, Lee J, Samper-Ternent R, Kumar A, et al. Routine physical activity and mortality in Mexican Americans aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 1085-91.

68. Martínez-Gómez D, Guallar-Castillon P, Mota J, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Physical Activity, Sitting Time and Mortality in Older Adults with Diabetes. *Int J Sports Med.* 2015; 36: 1206-11.
69. Park S, Lee J, Kang DY, Rhee CW, Park B-J. Indoor physical activity reduces all-cause and cardiovascular disease mortality among elderly women. *J Prev Med Public Health.* 2012; 45: 21-8.
70. Sherman SE, D'Agostino RB, Cobb JL, Kannel WB. Does exercise reduce mortality rates in the elderly? Experience from the Framingham Heart Study. *Am Heart J.* 1994; 128: 965-72.
71. Schultz-Larsen K, Rahmanfard N, Holst C. Physical activity (PA) and the disablement process: a 14-year follow-up study of older non-disabled women and men. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55: 25-30.
72. Ueshima K, Ishikawa-Takata K, Yorifuji T, Suzuki E, Kashima S, Takao S, et al. Physical activity and mortality risk in the Japanese elderly: a cohort study. *Am J Prev Med.* 2010; 38: 410-8.
73. Brown RE, Riddell MC, Macpherson AK, Canning KL, Kuk JL. The association between frequency of physical activity and mortality risk across the adult age span. *J Aging Health.* 2013; 25: 803-14.
74. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43: 1575-81.

75. Morris JN. Exercise in the prevention of coronary heart disease: today's best buy in public health. *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26: 807-14.
76. Gayda M, Juneau M, Levesque S, Guertin MC, Nigam A. Effects of long-term and ongoing cardiac rehabilitation in elderly patients with coronary heart disease. *Am J Geriatr Cardiol.* 2006; 15: 345-51.
77. Stahle A, Mattsson E, Rydén L, Uden A, Nordlander R. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1 year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J.* 1999; 20: 1475-84.
78. Oerkild B, Frederiksen M, Hansen JF, Simonsen L, Skovgaard LT, Prescott E. Home-based cardiac rehabilitation is as effective as centre-based cardiac rehabilitation among elderly with coronary heart disease: results from a randomised clinical trial. *Age Ageing.* 2011; 40: 78-85.
79. Marchionni N, Fattirolli F, Fumagalli S, Oldridge N, Del Lungo F, Morosi L, et al. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2003; 107: 2201-6.
80. Askim T, Dahl AE, Aamot IL, Hokstad A, Helbostad J, Indredavik B. High-intensity aerobic interval training for patients 3-9 months after stroke: a feasibility study. *Physiother Res Int.* 2014; 19: 129-39.

81. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Yoshita M, Decarli C, Sacco RL, et al. Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2011; 76: 2112-8.
82. Michael K, Goldberg AP, Treuth MS, Beans J, Normandt P, Macko RF. Progressive adaptive physical activity in stroke improves balance, gait, and fitness: preliminary results. *Top Stroke Rehabil*. 2009; 16: 133-9.
83. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1998; 29: 380-7.
84. Raguso CA, Spada A, Jornayvaz FR, Philippe J. [Physical activity in the prevention and control of diabetes]. *Rev Med Suisse*. 2007; 3: 1442, 1445-8.
85. Lang PO, Trivalle C, Vogel T, Proust J, Papazian J-P. Markers of metabolic and cardiovascular health in adults: Comparative analysis of DEXA-based body composition components and BMI categories. *J Cardiol*. 2015; 65: 42-9.
86. Lang PO, Mitchell WA, Lapenna A, Pitts D, Aspinall R. Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty: Role of immunosenescence. *Eur geriatr Med* 2010; 1: 112-21.
87. 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 (1985)*. 2005; 98: 40-5.

88. Hersey WC, Graves JE, Pollock ML, Gingerich R, Shireman RB, Heath GW, et al. Endurance exercise training improves body composition and plasma insulin responses in 70- to 79-year-old men and women. *Metabolism*. 1994; 43: 847-54.
89. DiPietro L, Seeman TE, Stachenfeld NS, Katz LD, Nadel ER. Moderate-intensity aerobic training improves glucose tolerance in aging independent of abdominal adiposity. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46: 875-9.
90. Finucane FM, Sharp SJ, Purslow LR, Horton K, Horton J, Savage DB, et al. The effects of aerobic exercise on metabolic risk, insulin sensitivity and intrahepatic lipid in healthy older people from the Hertfordshire Cohort Study: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010; 53: 624-31.
91. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neuffer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol* (1985). 2006; 100: 142-9.
92. Coker RH, Hays NP, Williams RH, Brown AD, Freeling SA, Kortebein PM, et al. Exercise-induced changes in insulin action and glycogen metabolism in elderly adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38: 433-8.
93. 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.

94. Madden KM, Lockhart C, Potter TF, Cuff D. Aerobic training restores arterial baroreflex sensitivity in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Clin J Sport Med.* 2010; 20: 312-7.
95. Sung K, Bae S. Effects of a regular walking exercise program on behavioral and biochemical aspects in elderly people with type II diabetes. *Nurs Health Sci.* 2012; 14: 438-45.
96. Shanmugasundaram M, Rough SJ, Alpert JS. Dyslipidemia in the elderly: should it be treated? *Clin Cardiol.* 2010; 33: 4-9.
97. Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med.* 2004; 34: 371-418.
98. Bouaziz W, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T. Health benefits of endurance training alone or combined with diet for obese patients over 60: a review. *Int J Clin Pract.* 2015; 69: 1032-49.
99. Martins RA, Neves AP, Coelho-Silva MJ, Veríssimo MT, Teixeira AM. The effect of aerobic versus strength-based training on high-sensitivity C-reactive protein in older adults. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 110: 161-9.
100. Verissimo MT, Aragao A, Sousa A, Barbosa B, Ribeiro H, Costa D, et al. Effect of physical exercise on lipid metabolism in the elderly. *Rev Port Cardiol.* 2002; 21: 1099-112.
101. Fahlman MM, Boardley D, Lambert CP, Flynn MG. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57: B54-60.

102. Nieman DC, Warren BJ, O'Donnell KA, Dotson RG, Butterworth DE, Henson DA. Physical activity and serum lipids and lipoproteins in elderly women. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41: 1339-44.
103. Motoyama M, Sunami Y, Kinoshita F, Irie T, Sasaki J, Arakawa K, et al. The effects of long-term low intensity aerobic training and detraining on serum lipid and lipoprotein concentrations in elderly men and women. *Eur J Appl Physiol.* 1995; 70: 126-31.
104. Lang PO, Mahmoudi R, Novella JL, Tardieu E, Bertholon L-A, Nazeyrollas P, et al. Is obesity a marker of robustness in vulnerable hospitalized aged populations? Prospective, multicenter cohort study of 1 306 acutely ill patients. *J Nutr Health Aging.* 2014; 18: 66-74.
105. Perkisas S, De Cock A, Verhoeven V, Vandewoude M. Physiological and architectural changes in the ageing muscle and their relation to strength and function in sarcopenia. *Eur Geriatr Med.* 2016; 7: 201-6.
106. Scott D, Hirani V. Sarcopenic obesity. *Eur Geriatr Med.* 2016; 7: 214-9.
107. Sipila S, Multanen J, Kallinen M, Era P, Suominen H. Effects of strength and endurance training on isometric muscle strength and walking speed in elderly women. *Acta Physiol Scand.* 1996; 156: 457-64.
108. Lovell DI, Cuneo R, Gass GC. Can aerobic training improve muscle strength and power in older men? *J Aging Phys Act.* 2010; 18: 14-26.

109. Harber MP, Konopka AR, Douglass MD, Minchev K, Kaminsky LA, Trappe TA, et al. Aerobic exercise training improves whole muscle and single myofiber size and function in older women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 297: R1452-1459.
110. Strasser B, Keinrad M, Haber P, Schobersberger W. Efficacy of systematic endurance and resistance training on muscle strength and endurance performance in elderly adults--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121: 757-64.
111. Sial S, Coggan AR, Hickner RC, Klein S. Training-induced alterations in fat and carbohydrate metabolism during exercise in elderly subjects. *Am J Physiol.* 1998; 274: E785-790.
112. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1943-55.
113. 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.
114. Motoyama M, Sunami Y, Kinoshita F, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, et al. Blood pressure lowering effect of low intensity aerobic training in elderly hypertensive patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30: 818-23.
115. Perini R, Fisher N, Veicsteinas A, Pendergast DR. Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34: 700-8.

116. Wanderley FAC, Oliveira J, Mota J, Carvalho J. Effects of a moderate-intensity walking program on blood pressure, body composition and functional fitness in older women: results of a pilot study. *Arch Exerc Health Dis.* 2010; 1: 50-7.
117. Huang G, Thompson C, Osness W. Influence of a 10-Week Controlled Exercise Program on Resting Blood Pressure in Sedentary Older Adults. *J Appl Res.* 2006; 6: 188.
118. Lee LL, Arthur A, Avis M. Evaluating a community-based walking intervention for hypertensive older people in Taiwan: a randomized controlled trial. *Prev Med.* 2007; 44: 160-6.
119. Vaitkevicius PV, Ebersold C, Shah MS, Gill NS, Katz RL, Narrett MJ, et al. Effects of aerobic exercise training in community-based subjects aged 80 and older: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 2009-13.
120. Cononie CC, Graves JE, Pollock ML, Phillips MI, Sumners C, Hagberg JM. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-yr-old men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 1991; 23: 505-11.
121. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 584-92.
122. Jackson AS, Sui X, Hébert JR, Church TS, Blair SN. Role of Lifestyle and Aging on the Longitudinal Change in Cardiorespiratory Fitness. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1781-7.

123. Social Security Administration. Disability evaluation under social security. Baltimore, MD: Social Security Administration Office of Disability Programs. SSA publication 64-039.
124. Bouaziz W, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T. Health benefits of cycle ergometer training for older adults over 70: a review. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2015; 12: 8.
125. 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.
126. Probart CK, Notelovitz M, Martin D, Khan FY, Fields C. The effect of moderate aerobic exercise on physical fitness among women 70 years and older. *Maturitas.* 1991; 14: 49-56.
127. Coker RH, Williams RH, Kortebein PM, Sullivan DH, Evans WJ. Influence of exercise intensity on abdominal fat and adiponectin in elderly adults. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009; 7: 363-8.
128. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007; 115: 3086-94.
129. Foster VL, Hume GJ, Byrnes WC, Dickinson AL, Chatfield SJ. Endurance training for elderly women: moderate vs low intensity. *J Gerontol.* 1989; 44: M184-188.
130. Beale L, McIntosh R, Raju P, Guy L, Brickley G. A Comparison of High Intensity Interval Training with Circuit Training in a Short-Term Cardiac Rehabilitation Programme for Patients with Chronic Heart Failure. *Int J Phys Med Rehabil.* 2013; 1: 151.

131. Warren BJ, Nieman DC, Dotson RG, Adkins CH, O'Donnell KA, Haddock BL, et al. Cardiorespiratory responses to exercise training in septuagenarian women. *Int J Sports Med.* 1993; 14: 60-5.
132. 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.
133. Vidoni ED, Johnson DK, Morris JK, Van Sciver A, Greer CS, Billinger SA, et al. Dose-Response of Aerobic Exercise on Cognition: A Community-Based, Pilot Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015; 10: e0131647.
134. Eggermont L, Swaab D, Luiten P, Scherder E. Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily better. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30: 562-75.
135. Enette L, Vogel T, Fanon JL, Lang PO. Effect of Interval and Continuous Aerobic Training on Basal Serum and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Values in Seniors: A Systematic Review of Intervention Studies. *Rejuvenation Res.* 2017; 20: 473-483.
136. Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA, Audiffren M. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 109: 617-24.
137. Hiyama Y, Yamada M, Kitagawa A, Tei N, Okada S. A four-week walking exercise programme in patients with knee osteoarthritis improves the ability of dual-task performance: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012; 26: 403-12.

138. Koo JP, Moon OK. Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Function in the Elderly persons. *J Int Acad Phys Ther Res.* 2012; 3: 453-7.
139. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MMB, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004; 292: 1454-61.
140. Vercambre M-N, Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Kang JH. Physical activity and cognition in women with vascular conditions. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 1244-50.
141. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1703-8.
142. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011; 269: 107-17.
143. Kemoun G, Thibaud M, Roumagne N, Carette P, Albinet C, Toussaint L, et al. Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 29: 109-14.
144. Miu DKY, Szeto SL, Mak YF. A randomised controlled trial on the effect of exercise on physical, cognitive and affective function in dementia subjects. *Asian J Gerontol Geriatr.* 2008; 3: 8-16.
145. Palleschi L, Vetta F, De Gennaro E, Idone G, Sottosanti G, Gianni W, et al. Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of Alzheimer type. *Arch Gerontol Geriatr.* 1996; 1: 47-50.

146. Rolland Y, Rival L, Pillard F, Lafont C, Rivère D, Albarède J, et al. Feasibility [corrected] of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging*. 2000; 4: 109-13.
147. Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, et al. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *J Aging Res*. 2013; 2013: 861893.
148. Winchester J, Dick MB, Gillen D, Reed B, Miller B, Tinklenberg J, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013; 56: 96-103.
149. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol*. 2010; 67: 71-9.
150. Scherder EJA, Van Paasschen J, Deijen JB, Van Der Knokke S, Orlebeke JFK, Burgers I, et al. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health*. 2005; 9: 272-80.
151. Bossers WJR, van der Woude LHV, Boersma F, Hortobágyi T, Scherder EJA, van Heuvelen MJG. A 9-Week Aerobic and Strength Training Program Improves Cognitive and Motor Function in Patients with Dementia: A Randomized, Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015; 23: 1106-16.

152. Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011; 26: 381-8.
153. Varela S, Ayán C, Cancela JM, Martín V. Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: a randomized pilot study. *Clin Rehabil.* 2012; 26: 442-50.
154. Eggermont LHP, Swaab DF, Hol EM, Scherder EJA. Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 802-4.
155. Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, Flegal K, Dehen C, Haas M, et al. Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. *Altern Ther Health Med.* 2006; 12: 40-7.
156. Les 1ères assises Européennes du sport sur ordonnance. Disponible sur : <http://www.strasbourg.eu/vie-quotidienne/solidarites-sante/sante/sport-sante-sur-ordonnance-a-strasbourg>.
157. Lang PO, Leprêtre PM, Vogel T, Lebreton C, Bellanger M, Rivière D, Regnard J, Bréchat PH, Lonsdorfer J. Programme d'entraînement personnalisé (PEP'C) aux seniors : Qui a participé au projet pilote et pour quels bénéfices ? *Neurol Psychiatr Geriatr* 2016; 16: 107-16.
158. OMS. Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. Disponible sur : http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789242599978_fre.pdf.

159. <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/adults/index.htm>.
160. Santos-Eggiman B, Seematter-Bagnoud L, Lenoble-Hoskovec C, Büla C. Promotion de l'activité physique chez les aînés : enjeux et stratégies spécifiques. *Rev Med Suisse* 2012; 348: 1453-7.
161. 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*. 1982; 49: 359-68.
162. Vogel T, Brechat P. H, Leprêtre P-M, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Premiers résultats d'une étude pilote : Une 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). *Sci Sports*. 2009; 24: 21-26.
163. Vogel T, Leprêtre P-M, Brechat P-H, Lonsdorfer-Wolf E, Kaltenbach G, Lonsdorfer J, et al. Effect of a short-term intermittent exercise-training programme on the pulse wave velocity and arterial pressure: a prospective study among 71 healthy older subjects. *Int J Clin Pract*. 2013; 67: 420-6.
164. Howley ET, Bassett DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27: 1292-301.
165. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). 1986; 60: 2020-7.
166. Wasserman K. Dyspnea on exertion. Is it the heart or the lungs? *JAMA*. 1982; 248: 2039-43.

167. Péronnet F, Aguilaniu B. Lactic acid buffering, nonmetabolic CO₂ and exercise hyperventilation: a critical reappraisal. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006; 150: 4-18.
168. Coquart JB, Tourny-Chollet C, Lemaître F, Lemaire C, Grosbois JM, Garcin M. Relevance of the measure of perceived exertion for the rehabilitation of obese patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012; 55: 623-4169.
169. Vogel T, Lang PO, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B. Bénéfices pour la santé de la pratique d'une activité physique chez le sujet âgé. *Cah Année Gérontol.* 2013; 5: 257-267.
170. Celli BR, MacNee W, and commite members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: asummary of the ATS/ ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23: 932-46.
171. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16: 777-802.
172. Vogel T, Lang P-O, Schmitt E, Lepretre P-M, Kaltenbach G, Goette-Di Marco P, et al. Effects of a personalized nine weeks intermittent exercise working program on left ventricle filling function in middle-aged women with mild diastolic dysfunction. *Eur Geriatr Med.* 2014; 5: 165-71.
173. 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.

174. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2588-605.
175. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 257-65.
176. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 695-9. 177.
177. Spreen O. Prognosis of learning disability. *J Consult Clin Psychol*. 1988; 56: 836-42.
178. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goul P, Joannette Y. Évocation lexicale et sémantique chez des sujets normaux: performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge, et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*, 1990, 90: 207-217.
179. Laisney M, Matuszewski V, Mézenge F, Belliard S, de la Sayette V, Eustache F, et al. The underlying mechanisms of verbal fluency deficit in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol*. 2009; 256: 1083-94.
180. Arnett, James A; Seth S. Labovitz. Effect of physical layout in performance of the Trail Making Test. *Psychological Assessment*. 1995; 7: 220-221.

181. Baddeley AD. Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *Q J Exp Psychol.* 1966; 18: 362-5.
182. Baddeley AD. The influence of acoustic and semantic similarity on long-term memory for word sequences. *Q J Exp Psychol.* 1966; 18: 302-9.
183. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). [The psychological examination in cases of traumatic encepholopathy. Problems.]. *Archives de Psychologie.* 1941; 28: 215-285.
184. Waber DP, Holmes JM. Assessing children's copy productions of the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1985; 7: 264-80.
185. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills.* 1977; 44: 367-73.
186. Linke SE, Gallo LC, Norman GJ. Attrition and adherence rates of sustained vs. intermittent exercise interventions. *Ann Behav Med.* 2011; 42: 197-209.
187. Billat LV. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. *Sports Med.* 2001; 31: 13-31.
188. Deley G, Kervio G, Van Hoecke J, Verges B, Grassi B, Casillas J-M. Effects of a one-year exercise training program in adults over 70 years old: a study with a control group. *Aging Clin Exp Res.* 2007; 19: 310-5.

189. Cress ME, Thomas DP, Johnson J, Kasch FW, Cassens RG, Smith EL, et al. Effect of training on VO₂max, thigh strength, and muscle morphology in septuagenarian women. *Med Sci Sports Exerc.* 1991; 23: 752-8.
190. 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.
191. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993; 88: 1456-62.
192. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000; 102: 1270-5.
193. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 932-43.
194. Benetos A, Buatois S, Salvi P, Marino F, Toulza O, Dubail D, et al. 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.
195. Fujie S, Hasegawa N, Kurihara T, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M. Association between aerobic exercise training effects of serum adiponectin level, arterial stiffness, and adiposity in obese elderly adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017; 42: 8-14.
196. 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.

197. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Aerobic training-induced improvements in arterial stiffness are not sustained in older adults with multiple cardiovascular risk factors. *J Hum Hypertens*. 2013; 27: 335-9.
198. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121: 505-11.
199. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006; 113: 657-63.
200. 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.
201. 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.
202. Kraft KA, Arena R, Arrowood JA, Fei D-Y. High aerobic capacity does not attenuate aortic stiffness in hypertensive subjects. *Am Heart J*. 2007; 154: 976-82.
203. Muller-Delp JM. Aging-induced adaptations of microvascular reactivity. *Microcirculation* 1994. 2006; 13: 301-14.
204. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, aging, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006; 8: 84-9.

205. Payne GW. Effect of inflammation on the aging microcirculation: impact on skeletal muscle blood flow control. *Microcirculation* 1994. 2006; 13: 343-52.
206. Siasos G, Chrysohoou C, Tousoulis D, Oikonomou E, Panagiotakos D, Zaromitidou M, et al. The impact of physical activity on endothelial function in middle-aged and elderly subjects: the Ikaria study. *Hellenic J Cardiol*. 2013; 54: 94-101.
207. Pellegrin M, Mazzolai L, Berthelot A, Laurant P. Dysfonction endothéliale et risque cardiovasculaire. L'exercice protège la fonction endothéliale et prévient la maladie cardiovasculaire. *Sci Sports*. 2009; 24: 63-73.
208. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998; 98: 2709-15.
209. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000; 342: 454-60.
210. da Silva CA, Ribeiro JP, Canto JCAU, da Silva RE, Silva Junior GB, Botura E, et al. High-intensity aerobic training improves endothelium-dependent vasodilation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 95: 237-45.
211. Mestek ML, Westby CM, Van Guilder GP, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Regular aerobic exercise, without weight loss, improves endothelium-dependent vasodilation in overweight and obese adults. *Obes (Silver Spring)*. 2010; 18: 1667-9.

212. Xiang G, Wang Y. Regular aerobic exercise training improves endothelium-dependent arterial dilation in patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2004; 27: 801-2.
213. Franzoni F, Ghiadoni L, Galetta F, Plantinga Y, Lubrano V, Huang Y, et al. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 510-6.
214. Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *J Appl Physiol (1985)*. 2000; 88: 761-6.
215. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000; 102: 1351-7.
216. Pierce GL, Eskurza I, Walker AE, Fay TN, Seals DR. Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged and older adults. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 120: 13-23.
217. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, et al. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging*. 2001; 22: 581-94.
218. Organisation Mondiale de la santé. La démence. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/>.
219. Deboves P, Palazzolo J, Courgeon M. Soignants en EHPAD et démence à corps de Lewy : la souffrance de ne plus rien pouvoir faire. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2017; 17: 118-24.

220. Etner JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev.* 2006; 52: 119-30.
221. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003; 14: 125-30.
222. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004; 18: 57-64.
223. van Gelder BM, Tijhuis MA, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology.* 2004; 63: 2316-21.
224. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol.* 2012; 590: 1077-84.
225. 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.
226. McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, Snell PG, Blomqvist CG, Saltin B, et al. A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: II. Effect of age on cardiovascular adaptation to exercise training. *Circulation.* 2001; 104: 1358-66.

227. Daussin FN, Ponsot E, Dufour SP, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Geny B, et al. Improvement of VO₂max by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 101: 377-83.
228. Astorino TA, Edmunds RM, Clark A, King L, Gallant RA, Namm S, et al. High-Intensity Interval Training Increases Cardiac Output and VO₂max. *Med Sci Sports Exerc*. 2017; 49: 265-73.
229. Lonsdorfer J, Bréchat PH. La consultation de l'aptitude physique du sénior. Les Presses de l'EHESP. Rennes, 2010.
230. Tanaka H, Seals DR. Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *J Physiol*. 2008; 586: 55-63.
231. Hepple RT, Hogan MC, Sary C, Bebout DE, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Structural basis of muscle O₂ diffusing capacity: evidence from muscle function in situ. *J Appl Physiol* (1985). 2000; 88: 560-6.
232. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* (1985). 2004; 97: 1119-28.
233. Bouaziz W, Kanagaratnam L, Vogel T, Schmitt E, Dramé M, Kaltenbach G, et al. Effect of Aerobic Training on Peak Oxygen Uptake Among Seniors Aged 70 or Older: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rejuvenation Res*. 2018. doi: 10.1089/rej.2017.1988. [Epub ahead of print].

234. Daussin FN, Zoll J, Dufour SP, Ponsot E, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, et al. Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295: R264-272.
235. Aliya S. Effects of Vasodilation and Arterial Resistance on Cardiac Output. *J Clinic Experiment Cardiol*. 2011; 2: 170.
236. Thosar SS, Johnson BD, Johnston JD, Wallace JP. Sitting and endothelial dysfunction: the role of shear stress. *Med Sci Monit*. 2012; 18: RA173-180.
237. Laurindo FR, Pedro M de A, Barbeiro HV, Pileggi F, Carvalho MH, Augusto O, et al. Vascular free radical release. Ex vivo and in vivo evidence for a flow-dependent endothelial mechanism. *Circ Res*. 1994; 74: 700-9.
238. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*. 2009; 39: 797-812.
239. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1652-60.
240. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria APC, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press*. 2012; 21: 31-8.
241. Geny B, Saini J, Mettauer B, Lampert E, Piquard F, Follenius M, et al. Effect of short-term endurance training on exercise capacity, haemodynamics and atrial natriuretic peptide secretion in heart transplant recipients. *Eur J Appl Physiol*. 1996; 73: 259-66.

242. Corrick KL, Hunter GR, Fisher G, Glasser SP. Changes in vascular hemodynamics in older women following 16 weeks of combined aerobic and resistance training. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2013; 15: 241-6.
243. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. 1990; 15: 339-47.
244. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104: 5638-43.
245. Paumard C. Les bénéfices de l'activité physique dans les pathologies chroniques. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2014; 14: 201-8.
246. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015; 3: 1-72.
247. Bixby WR, Spalding TW, Haufler AJ, Deeny SP, Mahlow PT, Zimmerman JB, et al. The unique relation of physical activity to executive function in older men and women. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39: 1408-16.