



HAL
open science

Effets d'un programme de marche " rapide " sur le système nerveux autonome chez le sujet âgé en EHPAD : Effet additif de la neurostimulation transcutanée du SNA

Jérémy Raffin

► **To cite this version:**

Jérémy Raffin. Effets d'un programme de marche " rapide " sur le système nerveux autonome chez le sujet âgé en EHPAD : Effet additif de la neurostimulation transcutanée du SNA. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSES056 . tel-02899817

HAL Id: tel-02899817

<https://theses.hal.science/tel-02899817>

Submitted on 12 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre NNT : 2019LYSES056

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
L'Université Jean-Monnet

Ecole Doctorale n° 488
Sciences, Ingénierie, Santé

Spécialité de doctorat : Biologie et Physiologie de l'Exercice
Discipline : Biologie, Médecine, Santé

Soutenue publiquement le 29/10/2019, par :
M. Jérémie RAFFIN

Effets d'un programme de marche « rapide » sur le système nerveux autonome chez le sujet âgé en EHPAD. Effet additif de la neurostimulation transcutanée du SNA.

Devant le jury composé de :

Yves ROLLAND, Professeur, Université Paul-Sabatier, Toulouse	Rapporteur
Guido FERRETTI, Professeur, Université de Genève, Genève	Rapporteur
Claude MONTUY-COQUARD, Directrice M-S, Mutualité Fr. Loire	Examineur
Frédéric COSTES, Professeur, Université Clermont-Auvergne	Examineur
Thierry BUSSO, Professeur, Université Jean-Monnet, St-Étienne	Examineur
Patrice FLORE, Docteur, Université Grenoble Alpes, Grenoble	Examineur
Jean-Claude BARTHELEMY, Professeur, Université Jean-Monnet, St-E	Directeur
David HUPIN, Docteur, Université Jean-Monnet, St Etienne	Co-directeur

REMERCIEMENTS

A mes directeurs et co-directeurs de thèse,

Au Docteur David HUPIN,

Je t'adresse mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance pour m'avoir accompagné pendant ces trois années. J'ai beaucoup appris à tes côtés, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Merci pour ta patience, ta confiance et ta motivation à toute épreuve. Je suis fier d'avoir été ton élève. Sois certain de ma profonde gratitude.

Au Professeur Jean-Claude BARTHELEMY

Je vous remercie pour tout l'investissement et l'optimisme dont vous avez fait preuve durant ce projet, depuis son élaboration jusqu'à la rédaction des rapports scientifiques. Merci pour les nombreuses heures consacrées à examiner mes ECG et mes manuscrits dans les moindres détails. Votre excellence scientifique et votre enthousiasme ont illuminé mon parcours.

Au Professeur Frédéric ROCHE,

C'est un grand honneur pour moi d'avoir pu compter parmi les membres de votre laboratoire durant ces années de thèse. Merci de m'avoir accueilli dans votre équipe, de m'avoir soutenu, encouragé et éclairé tout au long de ce parcours. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A mes rapporteurs,

Au Professeur Yves ROLLAND,

Je suis honoré de vous compter parmi les membres de ce jury. Votre expertise dans le domaine du vieillissement vous offrait tout naturellement une place dans ce comité. C'est également un immense honneur de poursuivre mes travaux au sein de votre équipe au Gérotopôle de Toulouse.

Au Professeur Guido FERRETTI,

Je vous adresse ma sincère gratitude pour avoir accepté de juger mon travail. C'est un très grand honneur de bénéficier de votre regard d'expert dans le champ de la physiologie neuro-cardiovasculaire, comme d'autres doctorants du laboratoire SNA-EPIS ont pu en avoir la chance avant moi.

A mes examinateurs,

A Madame Claude MONTUY-COQUARD,

Votre position de directrice des établissements de la Mutualité Française Loire-Haute Loire rendait votre présence dans ce jury indispensable. Sans votre soutien, rien n'aurait été possible. Je vous remercie chaleureusement pour la confiance et l'énergie que vous avez consacrées au projet « Marche Rapide en EHPAD ».

Au Professeur Frédéric COSTES,

Je suis honoré par votre présence en tant qu'examineur de mes travaux. A plusieurs reprises, j'ai pu être témoin de votre expertise scientifique en assistant à des soutenances de thèses que vous avez présidées et à certains de vos enseignements lors de mes études. Pouvoir en bénéficier à mon tour représente pour moi une immense chance.

Au Professeur Thierry BUSSO,

C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Depuis vos enseignements au STAPS de Saint-Etienne jusqu'à notre collaboration au sein du projet « Marche Rapide », vous avez sans nul doute nourri mon goût pour la recherche scientifique. Votre présence à ce jury est une évidence.

Au Docteur Patrice FLORE

C'est un plaisir sincère de vous compter parmi les examinateurs de mon travail de thèse. Votre expertise en physiologie de l'exercice et physiopathologie feront sans doute l'objet de critiques et de débats très enrichissants. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde considération.

Aux membres de Mutualité Loire Haute-Loire et de la Fondation de l'Avenir pour la recherche médicale,

J'adresse mes remerciements les plus sincères à **Monsieur Remi BOUVIER**, directeur de la Mutualité Française Loire Haute-Loire, à **Monsieur Dominique LETOURNEAU**, président de la Fondation de l'Avenir, à **Monsieur Rémi POILLERAT** et **Monsieur Marc THILLAYS**, responsables de la division Innovation, Soins et Accompagnement au sein de la Fondation de l'Avenir, ainsi qu'au **Professeur Paul CALMELS**, du CHU de Saint-Etienne, pour leur soutien financier et leur expertise scientifique.

Je remercie également l'association **AIRE** et la **Fondation de l'Université Jean-Monnet** pour leur soutien financier, ainsi que le **Gérontopôle AURA** pour son soutien scientifique.

Aux acteurs du projet « Marche rapide »,

Je remercie chaleureusement les médecins coordinateurs de l'étude, **Monsieur le Docteur Philippe TERRAT** et **Madame le Docteur Marie-Christine DIANA**, pour leur aimable contribution au projet. Je remercie **Madame le Docteur Diana RIMAUD**, **Monsieur Arnaud GARCIN**, **Madame Lallia FAVERJON** ainsi que l'ensemble des directeurs d'établissements, cadres, infirmiers et personnel soignant pour leur implication, et sans qui ce projet aurait été impossible. J'exprime aussi mes remerciements à **Madame le Professeur Pascale DUCHE** pour le prêt du matériel et **Monsieur Romain TRUCHANT** pour l'encadrement des séances, son sérieux et son dynamisme. J'adresse également toute ma gratitude aux neuropsychologues impliquées dans ce projet, **Madame Marion BESSY**, **Madame Zineb BOUAZZA**, **Madame Marion FERRER**, **Madame Léa LONGO** et **Madame le Docteur Céline BORG** pour leur précieuse contribution à la passation des bilans cognitifs. Je pense également à tous les étudiants ayant participé à l'encadrement des séances, aux expérimentations ainsi qu'à la saisie et l'analyse des données, **Kelly BLANC**, **Mélissa AKLI-CARDIN**, **Clémence CHARROIN**, et **Julien MICHEL**. J'adresse enfin ma plus profonde gratitude à l'ensemble des participants impliqués dans l'étude. Merci à tous pour votre investissement.

Aux membres du CETAF,

Mes remerciements vont au **Docteur Bienvenu BONGUE**, à **Madame Caroline DUPRE**, au **Docteur Nathalie BARTH**, et au **Professeur Alain COLVEZ**. Tous avez contribué à votre façon au bon déroulé du projet, qu'il s'agisse de sa construction, de l'évaluation de son avancée ou du traitement statistique des données.

Aux membres du laboratoire SNA-EPIS et du CHU de Saint-Etienne,

Je remercie chaleureusement le **Docteur Vincent PICHOT** pour tout le temps consacré à l'analyse des données, son expertise et ses conseils si précieux. Je remercie également le **Professeur Leonard FEASSON** pour ses conseils avisés concernant la rédaction des articles et sa participation à mes différents comités de suivi de thèse. Je tiens aussi à remercier le **Docteur David CHARIER**,

Monsieur Noël BORY, et les techniciennes **Madame Maryse VICTOIRE** et **Madame Delphine MAUDOUX** pour le prêt du matériel et leur aide aux manipulations expérimentales. Je salue également le **Docteur Laurent TORDELLA** et le **Docteur Edouard OLLIER** pour leur contribution au suivi et traitement statistique des données. Mes pensées vont enfin à mes aimables collègues qui ont bercé mon quotidien au sein du laboratoire, le **Docteur Mathieu BERGER**, le **Docteur Sébastien CELLE**, **Kelig NOEL**, **Manon BAYLE**, **Pierre LABEIX**, **Hayet IDDIR**, et **Marie FANGET**.

A mes parents, ma famille et mes amis,

Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnels. Je vous porte dans mon cœur.

RESUME

L'activité physique représente un moyen efficace pour retarder le déclin des fonctions physiologiques associé au vieillissement. En outre, la baisse d'activité du système nerveux autonome liée à l'âge s'accompagne d'une augmentation du risque de décès et d'événements cardiovasculaires qui pourrait être prévenue par l'exercice régulier. Par ailleurs, un champ grandissant de la recherche scientifique s'intéresse depuis quelques années aux bienfaits thérapeutiques de la neurostimulation vagale non invasive dans le traitement de nombreuses pathologies telles que l'inflammation, la douleur, la dépression ou encore les troubles du rythme cardiaque. Il a été montré que la stimulation auriculaire transcutanée du nerf vague (NSVt) permettait de rééquilibrer la balance sympatho-vagale et pourrait donc constituer un complément efficace à l'activité physique pour le maintien des fonctions végétatives chez la personne âgée.

Cette thèse s'intéresse aux effets chroniques et aigus de l'exercice aérobie et de la NSVt sur l'activité du système nerveux autonome du sujet âgé institutionnalisé. Elle s'inscrit dans le cadre de l'étude contrôlée et randomisée intitulée « Marche rapide en EHPAD » (ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT03302923) menée au sein du laboratoire SNA-EPIS (Système Nerveux Autonome – Epidémiologie, Prévention, Ingénierie, Santé, directeur : Professeur Frédéric Roche) via la Mutualité Française Loire Haute-Loire.

La première partie de ce travail est un état de l'art construit en six chapitres. Les trois premiers présentent les bases de la physiologie du système nerveux autonome cardiovasculaire et son exploration par la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la sensibilité baroréflexe. Les deux chapitres suivants dépeignent l'évolution du contrôle végétatif cardiaque au cours du vieillissement et les adaptations liées à l'exercice chronique et aigu. Enfin, un dernier volet porte sur les bénéfices de la neurostimulation vagale comme modalité de prise en charge d'une grande variété de pathologies, notamment cardio-végétatives.

La seconde partie présente les résultats de plusieurs études menées au sein du projet « Marche rapide en EHPAD ». La première est une méta-analyse compilant les données des protocoles d'entraînement aérobie publiés chez le sujet de plus de 60 ans. Elle démontre un effet atténué de l'exercice avec une réponse fréquence-dépendante sur la variabilité de la fréquence cardiaque. Une deuxième étude porte sur l'effet aigu d'une séance de marche rapide associée à de la neurostimulation vagale sur la récupération cardio-végétative chez la personne âgée. Elle met en évidence une amélioration de la résilience autonome sous l'effet de la neurostimulation du SNA. Une troisième étude explore les effets d'un programme de neuf mois en marche rapide, une fois et trois par semaine, chez le sujet institutionnalisé, et révèle un effet favorable de l'exercice régulier sur l'activité parasympathique et sur la fragmentation cardiaque (*article en préparation*). Cette étude corrobore les résultats d'un protocole similaire menée récemment chez des sujets apnéiques au sein du même laboratoire. Enfin, une étude ancillaire au protocole nous a également permis de modéliser les réponses fonctionnelles à l'entraînement et de déterminer chez le sujet âgé une durée journalière de 14 minutes de marche comme dose optimale pour l'amélioration des fonctions locomotrices et cardiorespiratoires évaluées par le test de marche de 6 minutes (*Busso et al. article soumis*).

En conclusion, ce projet démontre que l'activité physique régulière s'avère bénéfique au maintien du contrôle cardiaque végétatif et des capacités fonctionnelles chez le sujet institutionnalisé de plus de 60 ans, et que son effet pourrait être potentialisé par la neurostimulation non invasive du nerf vague. Ces résultats ouvrent la voie à de futures études qui pourraient explorer les mécanismes à la base des observations mises en évidence par ces travaux.

Mots clés : Activité physique, système nerveux autonome, vieillissement, neurostimulation vagale, EHPAD

ABSTRACT

Physical activity constitutes an effective strategy to slow down the age related decline of physiological functions. The decrease of the autonomic nervous system activity that occurs with age is associated with an increase of cardiovascular and mortality risks that could be prevented by regular physical exercise. In the last few years, a growing field of the scientific research has been focusing on the therapeutic benefits of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) as a non-drug treatment for numerous pathologies such as inflammation, pain, depression, and cardiac rhythm disorders. It has been demonstrated that tVNS could enhance the sympathovagal balance toward parasympathetic predominance. Thus, such a device might constitute an interesting tool to potentiate the favourable effects of physical exercise on the autonomic nervous system in aged people.

The present work focuses on the effects of both physical exercise and transcutaneous vagus nerve stimulation on the autonomic nervous system activity in old people. It belongs to a large randomized clinical trial entitled “Brisk Walking in Nursing Home Residents” (ClinicalTrials.gov ID: NCT03302923) conducted by the Autonomic Nervous System Laboratory (Pr Frédéric Roche) within the nursing homes of the Mutualité Française Loire Haute-Loire, France.

The first part of this manuscript depicts the scientific rationale through six chapters. The first three ones describe the physiological basis of the cardiac autonomic nervous system and its exploration through the measure of heart rate variability and baroreflex sensitivity. The next two chapters present the evolution of the cardiac autonomic control during the ageing process and the physiological adaptations related with chronic and acute physical exercise. The last strand concerns the benefits of vagus nerve stimulation as a treatment modality of various pathologies, including cardiovascular disorders.

The second part of this work illustrates the results of several investigations conducted within the “Brisk Walking” project. The first study is a meta-analysis gathering aerobic training protocols published in people aged 60 and over. It demonstrated a moderate effect of physical exercise with a training frequency-response relationship on heart rate variability. A second study investigated the effects of an acute brisk walking exercise associated with tVNS on the cardiac autonomic control recovery in the elderly. It demonstrated an enhancement of autonomic resilience through ANS stimulation (*Raffin et al. submitted article*). A third study explored the effects of a nine month brisk walking training practiced once or thrice a week in institutionalized people. It revealed a favourable effect on parasympathetic control and on heart rate fragmentation in subjects trained thrice a week. Lastly, an ancillary study enabled us to model the functional responses to walking training and showed that 14 minutes of brisk walking constitutes an optimal daily dose to enhance the cardiorespiratory and locomotor functions assessed with the six minute walking test (*Busso et al. submitted article*).

In conclusion, this project demonstrates that regular physical activity induces beneficial effects on the cardiac autonomic control and functional capacity in institutionalized people aged 60 and over. These benefits might be potentiated by the use of transcutaneous vagus nerve stimulation. Future studies might explore the mechanisms underlying the observations highlighted in this work.

Key words: Physical activity, exercise, autonomic nervous system, aging, vagus nerve stimulation, nursing home

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	20
CONTEXTE THEORIQUE	24
CHAPITRE I : LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME	26
1. VOIES EFFERENTES VEGETATIVES.....	26
1.1. Le système nerveux sympathique.....	27
1.2. Le système nerveux parasympathique.....	27
1.3. Le système nerveux entérique.....	28
1.4. La neurotransmission dans le SNA.....	29
2. AFFERENCES VEGETATIVES.....	31
3. RESEAU VEGETATIF CENTRAL.....	31
3.1. Le contrôle du cerveau antérieur.....	32
3.2. Le contrôle du tronc cérébral.....	34
CHAPITRE II : LE CONTROLE DE L'ACTIVITE CARDIOVASCULAIRE PAR LE SNA..	38
1. LE CONTROLE DE L'ACTIVITE CARDIAQUE.....	38
1.1. Système d'activation intrinsèque.....	38
1.2. Electrocardiogramme.....	39
1.3. Influence orthosympathique sur l'activité cardiaque.....	40
1.4. Influence parasympathique sur l'activité cardiaque.....	41
2. LE CONTROLE DE L'ACTIVITE VASCULAIRE.....	42
2.1. Effets orthosympathiques.....	42
2.2. Effets parasympathiques.....	43
3. INTEGRATION DE LA FONCTION CARDIOVASCULAIRE.....	44
3.1. Le contrôle de la pression sanguine.....	44
3.2. Le contrôle du volume sanguin.....	45
3.3. Le contrôle du taux d'oxygène sanguin.....	46
3.4. Arythmie sinusale respiratoire.....	46
3.5. Thermorégulation.....	47
3.6. Autres influences.....	47
CHAPITRE III : L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SNA	52
1. LA VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE.....	52
1.1. Historique.....	52
1.2. Principes.....	52
1.3. Outils de mesures et conditions d'enregistrement.....	53
1.4. Traitement signal.....	53
1.5. Analyse du signal.....	54
1.5.1. Le domaine d'analyse temporel.....	54
1.5.2. L'analyse géométrique.....	54
1.5.3. Le domaine d'analyse fréquentiel.....	55
1.5.4. L'analyse non-linéaire.....	58
1.5.5. Fragmentation de la fréquence cardiaque.....	59

2. LA SENSIBILITE BAROREFLEXE	62
2.1. Principes	62
2.2. La méthode de la pente	63
2.3. La méthode des séquences.....	63
2.4. La méthode spectrale.....	64
3. LA TURBULENCE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE	65
3.1. Bases physiologiques	65
3.2. Techniques de mesure	66
3.3. Intérêts et limites de la turbulence de fréquence cardiaque	67
4. PHASE RECTIFIED SIGNAL AVERAGING (PRSA)	67
4.1. Applications cliniques de la PRSA.....	68
CHAPITRE IV : VIEILLISSEMENT ET SYSTEME NERVEUX AUTONOME	72
1. MECANISMES DU VIEILLISSEMENT	72
1.1. Facteurs génétiques	72
1.1.1. Patrimoine génétique	72
1.1.2. Mutations génétiques	72
1.1.3. Raccourcissement des télomères.....	72
1.1.4. Mécanismes épigénétiques.....	73
1.2. Mitochondrie et stress oxydatif	73
1.2.1. Stress oxydant	73
1.2.2. Dysfonction mitochondriale.....	74
1.3. Altération des protéines.....	75
1.4. Facteurs extrinsèques	75
1.4.1. Activité physique	75
1.4.2. Alimentation.....	76
1.4.3. Maladies.....	76
1.5. Marqueurs biologiques du vieillissement.....	76
2. LE VIEILLISSEMENT DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME.....	76
2.1. Vieillissement neuronal	76
2.2. Efférences orthosympathiques.....	77
2.3. Efférences parasympathiques	77
2.4. Afférences viscérales.....	78
2.5. Réseau végétatif central.....	78
3. MODIFICATIONS DU CONTROLE AUTONOME CARDIOVASCULAIRE AU COURS DU VIEILLISSEMENT	78
3.1. Le système de conduction	78
3.2. Fonction autonome	79
3.2.1. La variabilité de la fréquence cardiaque	79
3.2.2. Sensibilité baroréflèxe.....	84
3.2.3. Autres indices du contrôle autonome cardiovasculaire	85
4. FRAGILITE ET INSTITUTIONNALISATION	85
CHAPITRE V : ACTIVITE PHYSIQUE ET SYSTEME NERVEUX AUTONOME	88
1. ACTIVITE PHYSIQUE, SEDENTARITE ET VIEILLISSEMENT	88
1.1. Activité physique et déclin fonctionnel	88
1.2. Recommandations d'activité physique pour la personne âgée	88

2. EXERCICE PHYSIQUE ET VIEILLISSEMENT CELLULAIRE	89
2.1. Aspects génétiques	89
2.2. Fonction mitochondriale.....	89
2.3. Activité protéique	89
3. NIVEAU D'ACTIVITE PHYSIQUE ET SNA.....	89
3.1. Données observationnelles	89
4. EXERCICE AIGU ET SNA	91
4.1. Activité du système nerveux autonome à l'exercice	91
4.2. Mécanismes d'ajustements de l'activité autonome cardiovasculaire à l'exercice	93
4.2.1. <i>Rôle de la commande centrale</i>	94
4.2.2. <i>Réflexes initiés par les muscles squelettiques actifs</i>	94
4.2.3. <i>Baroréflexe artériel</i>	95
4.2.4. <i>Baroréflexe cardiopulmonaire</i>	96
4.2.5. <i>Chémoréflexe artériel</i>	96
5. ENTRAÎNEMENT ET SNA	98
5.1. Principes de l'entraînement	98
5.2. Adaptations autonomiques à l'entraînement en endurance chez le sujet âgé	99
5.2.1. <i>Variabilité de la fréquence cardiaque</i>	99
5.2.2. <i>Sensibilité baroréflexe</i>	101
5.2.3. <i>Mécanismes d'adaptation</i>	102
CHAPITRE VI : NEUROSTIMULATION VAGALE.....	106
1. PRINCIPES GENERAUX.....	106
1.1. Historique	106
1.2. Anatomie du nerf vague	106
1.3. Physiologie du nerf vague	107
1.3.1. <i>Le noyau spinal du trijumeau</i>	107
1.3.2. <i>Le noyau du tractus solitaire</i>	108
1.3.3. <i>Le noyau moteur dorsal du vague</i>	108
1.3.4. <i>Le noyau ambigu</i>	108
1.4. Dispositifs de stimulation vagale.....	108
1.4.1. <i>Dispositifs implantés</i>	108
1.4.2. <i>Dispositifs non invasifs</i>	109
2. LA NEUROSTIMULATION IMPLANTEE ET SES APPLICATIONS	110
2.1. Epilépsie	110
2.2. Dépression.....	111
2.3. Inflammation	111
2.4. Douleur.....	112
2.5. Limitations	112
3. NEUROSTIMULATION TRANSCUTANEE DU NERF VAGUE.....	112
3.1. L'oreille, un site d'intérêt thérapeutique	112
3.2. Anatomie de la branche auriculaire du vague.....	113
3.3. Effets cardiovasculaires de la stimulation transcutanée du nerf vague.....	114
3.3.1. <i>Sujets sains</i>	114
3.3.2. <i>Pathologies</i>	115
3.4. Mécanismes.....	116

OBJECTIFS.....	118
Article 1 (publié): Fifteen Minutes daily brisk walk may be a new best target in very old adults: age is not an excuse not to exercise	124
RESULTATS	128
Article 2 (publié): Exercise Frequency Determines Heart Rate Variability Gains in Older People: A MetaAnalysis and MetaRegression	130
Article 3 (soumis): Acute exercise effect on heart rate variability in the elderly: Additional effects of transcutaneous vagus nerve stimulation	142
Article 4 (en préparation) : Effets d'un programme de marche rapide chez le sujet âgé sur l'activité du système nerveux autonome	154
DISCUSSION GENERALE	166
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	174
ANNEXES.....	202
Article 5 (soumis): A mixed-effects model for quantifying individual dose-response effect of brisk walking on functional capacity in older adults living in nursing-home	204
Protocole d'entraînement de l'étude « Marche Rapide en EHPAD »	222

LISTE DES PUBLICATIONS

Articles publiés

- **Raffin J** et al. Exercise frequency determines heart rate variability gains in older people: a meta-analysis and meta-regression. *Sports Medicine*, 2019
- **Raffin J**, et al. Fifteen minutes daily brisk walk may be a new best target in very old adults: age is not an excuse to not exercise. *J Am Med Dir Assoc*, 2018
- Berger M, **Raffin J**, et al. Effect of exercise training on heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*, 2019

Articles soumis

- **Raffin J** et al. Acute exercise effect on heart rate variability in the elderly: Additional effects of transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of Clinical Medicine*, 2019.
- Busso T, **Raffin J** et al. A mixed-effects model for quantifying individual dose-response effect of brisk walking on functional capacity in older adults living in nursing-home. *European Journal of Applied Physiology* 2019
- Ducher G, **Raffin J** et al. Ability to rise from the floor in elderly inpatients: what muscle strength is needed to rise from the floor in an inpatient population aged over 65 years old? *BMC Geriatrics*, 2018

Article en preparation

- **Raffin J** et al. The effects of brisk walking training on the autonomic nervous system activity in institutionalized people aged 60 and over.

LISTE DES ABREVIATIONS

a	: Artère
AC	: Capacité d'accélération
ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
Ach	: Acétylcholine
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ANDm	: Acide désoxyribonucléique mitochondrial
Ap	: Area postrema
AP	: Activité Physique
APVM	: Activité physique vigoureuse et modérée
ATP	: Adénosine triphosphate
AV	: Auriculo-ventriculaire
BVLc	: Bulbe ventrolatéral caudal
BVLr	: Bulbe ventrolatéral rostral
BVM	: Bulbe ventromédial
CGRP	: Protéine reliée au gène de la calcitonine
CHS	: Cardiovascular Health Study
CO ₂	: Dioxyde de carbone
CRP	: Protéine C-Réactive
DC	: Capacité de décélération
DRO	: Dérivés réactifs de l'oxygène
ECG	: Electrocardiogramme
EEG	: Electroencéphalographie
EHPAD	: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMG	: Electromyogramme
EOG	: Electro-oculogramme
ESV	: Extrasystole ventriculaire
FC	: Fréquence cardiaque
FCmax	: Fréquence cardiaque maximale
FE	: Fraction d'éjection
IGF-1	: Insulin growth factor - 1
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
K	: Potassium
mTOR	: Cible de la rapamycine chez les mammifères
Na	: Sodium
NA	: Noyau ambigu
Nad	: Noradrénaline
NO	: Monoxyde d'azote
NSV	: Neurostimulation vagale
NSVt	: Neurostimulation vagale transcutanée
NTS	: Noyau du tractus solitaire
O ₂	: Dioxygène
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PA	: Potentiel d'action
PAM	: Pression artérielle moyenne
PaO ₂	: Pression partielle artérielle en dioxygène

VIP	:	Peptide intestinal vasoactif
PRSA	:	Phase rectified signal averaging
\dot{Q}	:	Débit cardiaque
REM	:	Rapid eye movement
RM	:	Répétition maximale
SBR	:	Sensibilité baroréflexe
SGP	:	Substance grise périaqueducule
SNA	:	Système nerveux autonome
SNC	:	Système nerveux central
TFC	:	Turbulence de la fréquence cardiaque
TNF α	:	Facteur de necrose tumorale alpha
v	:	Veine
VCA	:	Voie cholinergique anti-inflammatoire
VES	:	Volume d'éjection systolique
VFC	:	Variabilité de la fréquence cardiaque
$\dot{V}O_2\text{max}$:	Consommation maximale d'oxygène
VTD	:	Volume télédiastolique
VTS	:	Volume télésystolique

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Organisation neuronale des voies efférentes végétatives. ¹²	26
Figure 2. Organisation générale du système nerveux autonome. ¹⁸	28
Figure 3. Représentation d'un neurone végétatif et de ses varicosités. ¹⁹	29
Figure 4. Un exemple de mécanisme de plasticité à long terme. ¹⁰	30
Figure 5. Le réseau végétatif central. ²⁴	32
Figure 6. L'hypothalamus et ses différents noyaux. ¹⁸	34
Figure 7. Organisation générale du réseau végétatif central. ¹⁰	36
Figure 8. Activité pacemaker d'une cellule nodale. ⁴⁹	38
Figure 9. Le système de conduction cardiaque.	39
Figure 10. Représentation d'un complexe QRS. ¹²	40
Figure 11. L'innervation végétative du coeur. ⁴⁸	40
Figure 12. Effets de la stimulation nerveuse sympathique et parasympathique sur la pente du potentiel de pacemaker d'une cellule du noeud sinusal. ¹²	42
Figure 13. Effets orthosympathiques sur le coeur et les vaisseaux. ²¹	43
Figure 14. Effets parasympathiques sur le coeur et les vaisseaux. ²⁰	43
Figure 24. Courbe sigmoïde baroréflexe. D'après Dampney, 2016.	45
Figure 15. Représentation schématique des circuits baroréflexes impliqués dans la régulation de la pression artérielle. ⁵⁶	45
Figure 17. Le mécanisme de l'arythmie sinusale respiratoire par le réflexe de Hering-Breuer. ⁶¹	47
Figure 18. Modifications physiologiques au cours des différentes phases du sommeil.	48
Figure 19. Circuits neuraux impliqués dans les réponses végétatives au stress mental. ³⁶	49
Figure 20. Transformation du tracé ECG en tracé de l'intervalle RR en fonction du temps.	53
Figure 21. Diagramme de Poincaré représentant l'intervalle RR en fonction du précédent.	55
Figure 22. Transformation du tracé ECG en spectre de Fourier. D'après Iwase, 2017. ⁷⁵	56
Figure 23. Représentation schématique des propriétés d'autosimilarité comprises dans un tachogramme. D'après Goldberger et al., 2002. ⁸⁴	58
Figure 24. Exemples d'un ECG normal (en vert) et erratique (en rouge) et leurs tachogrammes respectifs. D'après Da Costa et al., 2017. ⁸⁷	60
Figure 25. Mesure de la sensibilité baroréflexe par la méthode de la pente. D'après Kuusela, 2012. ⁹¹	62
Figure 26. Mesure de la sensibilité baroréflexe par la méthode des séquences. D'après Kuusela, 2012. ⁹¹	63
Figure 27. Mesure de la sensibilité baroréflexe par l'analyse fréquentielle. D'après Kuusela, 2012. ⁹¹	64
Figure 28. Aspects du tachogramme de turbulence de la fréquence cardiaque chez un sujet sain et chez un sujet pathologique. D'après Bauer et al., 2008. ⁹⁵	65
Figure 29. Représentation graphique du turbulence onset et de la turbulence slope. D'après Bauer, 2008. ⁹⁵	66
Figure 30. Les différentes étapes de l'analyse par la PRSA. D'après Bauer et al., 2006. ¹⁰⁴	68
Figure 31. Aspect d'un neurone pyramidal chez un sujet jeune (à gauche) et chez un sujet âgé (à droite). D'après Lipsitz et Goldberger, 1992. ¹⁵⁵	77
Figure 32. Aspect des fluctuations de la fréquence cardiaque au cours du temps chez un sujet jeune et chez un sujet âgé.	79
Figure 33. Evolution des indices de variabilité de la fréquence cardiaque selon différents groupes d'âge. D'après Almeida-Santos et al. 2016. ¹⁸⁷	80
Figure 34. Courbes de survie de Kaplan-Meier selon les tertiles de puissance basses fréquences (LF). D'après Tsuji et al., 1994. ⁵	81

Figure 35. Aspects des diagrammes de Poincaré chez deux sujets sains (a et c) et chez deux sujets pathologiques (b et d). D'après Stein et al. (2005). ⁷⁴	82
Figure 36. Pente $\alpha 1$ chez un sujet jeune, un sujet âgé, et un sujet souffrant d'insuffisance cardiaque. ¹⁵⁵	83
Figure 37. Boîtes à moustaches représentant le RMSSD et le PIP pour différentes classes d'âge. ⁸⁹	83
Figure 46. Relation entre le PPI et le RMSSD. ¹⁸¹	83
Figure 39. Evolution de la sensibilité baroréflexe en fonction de l'âge. D'après Gribbin et al., 1971. ²⁰⁷	84
Figure 40. Sensibilité baroréflexe et puissance des hautes fréquences chez des femmes avant (PRE) et après (POST) ménopause, sédentaires et actives. D'après Davy et al. 1998. ²³⁷	90
Figure 41. Evolution de la variabilité de la fréquence cardiaque lors d'un exercice aérobie et durant la récupération. D'après Stanley et al. 2013.	92
Figure 42. Evolution de la variabilité de la fréquence cardiaque durant les 90 minutes suivant un exercice aérobie et selon trois niveaux d'intensité. D'après Stanley et al. 2013.	93
Figure 43. Evolution de la variabilité de la fréquence cardiaque mesurée 1h, 24h, et 48h, après un exercice exténuant. D'après Furlan et al., 1998.	93
Figure 44. Réajustement de la valeur consigne du baroréflexe artériel à l'exercice pour différentes intensités. D'après Raven, 2006. ²⁹⁷	96
Figure 45. Evolution du contrôle autonome de la fréquence cardiaque au cours d'un effort aérobie d'intensité modéré et durant les 30 premières minutes de récupération. D'après Fisher, 2015. ²⁶⁶	97
Figure 46. Vue d'ensemble des mécanismes d'ajustement de l'activité autonome à l'exercice. D'après Michael, 2017. ²⁵⁴	98
Figure 55. Evolution de la sensibilité baroréflexe après un programme d'entraînement en endurance de 12 semaines chez des séniors. D'après Pichot et al. 2005.	101
Figure 48. Le nerf vague et ses différents noyaux. D'après Yuan et Silberstein, 2016. ³⁴¹	107
Figure 49. Représentation schématique d'un dispositif de stimulation vagale invasif. D'après Yuan et Silberstein 2016. ³⁴⁹	109
Figure 50. Les dispositifs de neurostimulation vagale transcutanée. Le modèle NEMOS et le modèle gammaCore. D'après Yuan et Silberstein, 2016. ³⁴⁹	110
Figure 51. Anatomie de l'oreille externe et son innervation. D'après Murray et al. (2016). ³⁶³	113
Figure 52. Evolution du ratio LF/HF en fonction de la valeur initiale lors d'une stimulation vagale transauriculaire (A) et relation entre le ratio LF/HF et l'âge (B). D'après Clancy et al., 2014. ³⁹⁶	114
Figure 53. Evolution de la fibrillation atriale et des TNFalpha au cours d'une stimulation vagale transauriculaire (en bleu) par rapport à une situation contrôle sans stimulation (en rouge). D'après Stavrakis et al. (2015). ⁴¹²	116
Figure 54. Principaux circuits neuraux mis en jeu lors d'une neurostimulation vagale transcutanée. D'après Deuchars et al., 2018. ⁴¹⁵	117
Figure 55. Aperçu géographique des résidences de la Mutualité Loire Haute-Loire.	122
Figure 56. Protocole d'entraînement en marche rapide et évaluations.	123
Figure 57. Protocole de neurostimulation vagale transcutanée	123

LISTES DES TABLES

Table 1: Récapitulatif des principaux indices d'analyse de variabilité et de fragmentation de la fréquence cardiaque.	61
Table 2. Valeurs des indices de variabilité de la fréquence cardiaque en fonction du niveau d'activité (bas, modéré, élevé) et durant trois situations (1, allongé avec respiration libre ; 2, allongé avec fréquence respiratoire contrôlée ; 3, lors d'une épreuve orthostatique). D'après Reland et al., 2004. ²⁴¹	90

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population représente un enjeu majeur de santé publique au 21^{ème} siècle. Malgré une hausse de l'espérance de vie, le nombre d'années de vie sans incapacité diminue avec l'avancée en âge et la maladie.¹⁻³ Entre autre, la diminution de l'activité du système nerveux autonome (SNA) qui survient avec le vieillissement s'accompagne d'une hausse du risque d'accidents cardiovasculaires et des comorbidités. Il a été démontré que l'altération du contrôle végétatif cardiaque était associée à une hausse du risque de mortalité toute cause pouvant atteindre 70% chez les plus de 60ans.^{4,5} C'est pourquoi, le déploiement de moyens destinés à prévenir les pathologies liées au vieillissement revêt une importance socio-économique capitale. Dans cette perspective, l'activité physique représente une stratégie de choix pour ralentir le déclin des fonctions physiologiques lié à l'âge. Il est ainsi recommandé de pratiquer au moins 150 minutes d'activité physique à intensité modérée ou 75 minutes d'activité physique à intensité vigoureuse par semaine ou une combinaison équivalente d'activité physique modérée et vigoureuse (APMV).⁶ En dépit des recommandations, cette dose hebdomadaire reste rarement atteinte chez les séniors, notamment en raison des répercussions fonctionnelles qui accompagnent le vieillissement de l'organisme. Pour parer à ces limitations, des technologies nouvelles telles que la neurostimulation transcutanée du nerf vague suscitent aujourd'hui un intérêt grandissant auprès de la communauté scientifique. Ces bienfaits ont été démontré sur de nombreuses affections telles que la douleur, l'inflammation, les pathologies cardiaques, ou encore les dysautonomies.⁷ Chez le sujet âgé, cet outil pourrait donc constituer un complément idéal à l'activité physique, notamment lorsque la pratique de cette dernière est compromise par un état de santé fragile.

Le travail qui suit s'intéresse aux effets de l'activité physique et de la neurostimulation vagale transcutanée sur l'activité du système nerveux autonome chez le sujet âgé. La première partie dresse un état des lieux des connaissances scientifiques dans le domaine à travers six chapitres. Les trois premiers présentent les bases physiologiques du fonctionnement du système nerveux autonome cardiovasculaire ainsi que les méthodes et outils utilisés pour son exploration. Les chapitres suivants décrivent l'évolution de l'activité du système nerveux autonome au cours du vieillissement puis les effets de l'activité physique d'une part, et de la neurostimulation vagale d'autre part, sur le SNA. La seconde partie présente, à travers trois études principales, les résultats d'un programme de recherche mené pendant trois années auprès d'une population âgée institutionnalisée dans l'intention de mieux comprendre l'impact de l'exercice physique et de la neurostimulation vagale sur le vieillissement du système nerveux autonome.

CONTEXTE THEORIQUE

Chapitre I : Le Système Nerveux Autonome

Le système nerveux autonome, ou système nerveux végétatif, constitue la partie du système nerveux se projetant sur la majeure partie des viscères de l'organisme dont il contrôle l'activité indépendamment de la volonté. Sa fonction globale est le maintien de l'homéostasie et son adaptation rapide aux perturbations des milieux intérieur et extérieur. Le SNA innerve les muscles lisses de tous les organes, les glandes endocrines et exocrines, ainsi que le muscle cardiaque. De ce fait, il participe à la régulation des grandes fonctions du corps humain telle que la respiration, la circulation, la digestion, la thermorégulation ou encore la reproduction. Il joue un rôle capital pour l'équilibre physiologique et sert de support aux activités motrices et aux interactions sociales.⁸

L'organisation générale du SNA fut décrite au début du siècle dernier par les physiologistes Walter Gaskell et John N. Langley qui en distinguèrent ses deux divisions principales, sympathique et parasympathique,⁹ desquelles ont différencié parfois une division entérique¹⁰. Classiquement considérée comme un ensemble exclusivement efférent, le système nerveux autonome recouvre aujourd'hui une acception plus large comprenant aussi des voies afférentes ainsi qu'un ensemble de structures encéphaliques nommées réseau végétatif central¹⁰. La description anatomo-physiologique qui suit s'inscrit dans cette perspective et présente distinctement et successivement les composantes efférente, afférente, et centrale du système nerveux autonome.

1. VOIES EFFERENTES VEGETATIVES

Les voies efférentes comprennent les subdivisions sympathique et parasympathique du SNA. Ces branches s'organisent chacune en deux neurones dits pré et post ganglionnaires car ils s'articulent dans un ganglion situé à distance ou à proximité de l'organe cible.¹¹ Les corps cellulaires des neurones pré ganglionnaires sont situés dans la moelle épinière ou le tronc cérébral. Leurs axones sont myélinisés et conduisent l'influx nerveux plus rapidement que les axones des neurones post-ganglionnaires, non myélinisés.

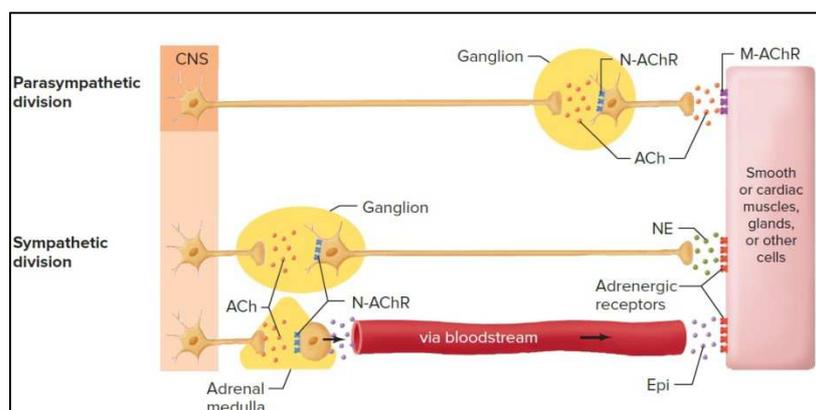


Figure 1. Organisation neuronale des voies efférentes végétatives.¹²

1.1. Le système nerveux sympathique

Aussi appelé système orthosympathique, il permet de mettre l'organisme en état d'alerte afin de faire face à des changements de conditions intérieures et extérieures. C'est un système de « lutte ou fuite », selon l'expression de Walter Cannon, pouvant déplacer temporairement l'équilibre physiologique de l'organisme vers un autre niveau de consigne afin de mobiliser le maximum de ressources.¹³ On parle alors d'allostasie, un équilibre de fonctionnement qui peut être durable à un niveau inhabituel. Ainsi, lorsque l'activité sympathique augmente, la fréquence cardiaque s'accélère, la contraction cardiaque s'accroît, les bronches se dilatent, les poils se hérissent, les vaisseaux sanguins de la peau et de l'intestin se contractent et la digestion est inhibée. Ces adaptations rapides et temporaires offertes par un tel système sont indispensables à la survie d'un individu dans son environnement. Des expérimentations chez l'animal montrent que des organismes dénués d'innervation sympathique ne survivent que peu de temps dans leur habitat naturel⁸. Il convient néanmoins de souligner que le rôle du tonus orthosympathique basal est de maintenir ses organes cibles à un niveau fonctionnel approprié à toutes les situations. Les réponses sympathiques diffèrent selon le type de stress et peuvent mettre en jeu des circuits réflexes de façon plus ou moins indépendante¹⁴

Les neurones pré-ganglionnaires du système orthosympathique s'étagent du premier segment de la moelle thoracique (T1) jusqu'au deuxième segment de la moelle lombaire (L2). Les corps cellulaires sont situés dans la corne antéro-latérale de la moelle épinière et donnent naissance à des axones qui quittent le système nerveux central par la racine ventrale des nerfs spinaux. L'axone emprunte ensuite un rameau communicant blanc, myélinisé, pour rejoindre une chaîne ganglionnaire paravertébrale située de part et d'autre de la colonne vertébrale et dans laquelle il fait synapse avec un ou plusieurs neurones post-ganglionnaires. Les axones de ces derniers regagnent le nerf spinal en empruntant le rameau communicant gris, non myélinisé, d'où elles projettent leurs terminaisons sur leurs effecteurs. Certains axones pré-ganglionnaires traversent les ganglions paravertébraux sans faire synapse et s'articulent dans des ganglions localisés antérieurement au rachis dits prévertébraux. Les neurones post-ganglionnaires situés dans ces ganglions prolongent leurs axones dans les nerfs viscéraux pour rejoindre leurs organes cibles.¹⁵

1.2. Le système nerveux parasympathique

Le rôle global de la division parasympathique est généralement opposé à celui du système sympathique. Il prédomine lors des périodes de repos relatif et permet la restauration des ressources de l'organisme. A l'inverse des manifestations sympathiques relatées plus haut, les réponses parasympathiques entraînent une vasodilatation des vaisseaux de la peau et de l'intestin, un ralentissement du rythme cardiaque, une dilatation de la pupille, etc. En dehors des périodes de stress, l'activité parasympathique est prédominante sur l'activité orthosympathique. Une baisse du tonus parasympathique peut entraîner un état d'allostasie chronique délétère pour l'organisme. Ce déséquilibre, comparable à un état de stress prolongé, avec une prédominance orthosympathique, peut être retrouvé chez le sujet vieillissant.¹⁶⁴

Les neurones pré-ganglionnaires parasympathiques émergent du tronc cérébral et de la moelle sacrée. Dans le tronc cérébral, les corps cellulaires siègent dans les noyaux d'Edinger-Westphal, salivaires, ambigu, et moteur dorsal du vague. Ces neurones émettent des prolongements axonaux dans les nerfs crâniens III, VII, IX et X, et leurs terminaisons s'achèvent dans un ganglion localisé à proximité de l'organe cible. Les neurones post-ganglionnaires projettent sur les muscles lisses et

glandes de la face, du thorax et de l'abdomen. Les neurones pré-ganglionnaires de la région sacrée s'échelonnent des myélomères S2 à S4. Les corps cellulaires, logés dans la moelle antérieure, envoient leurs axones dans les nerfs splanchniques pelviens après avoir emprunté la racine ventrale du nerf spinal. Ils font relais dans un ganglion situé au voisinage immédiat de l'effecteur avec des neurones moteurs innervant les viscères de la région pelvienne.¹⁵

1.3. Le système nerveux entérique

Il existe dans l'abdomen un nombre considérable de neurones contrôlant les fonctions gastro-intestinales. Ces neurones, et les plexus entériques dans lesquels ils se trouvent, bien que modulés par les branches sympathiques et parasympathiques du SNA, peuvent fonctionner de façon indépendante, en conséquence de quoi, nombre de fonctions intestinales persistent sans altération en l'absence de tout contrôle sympathique ou parasympathique. Cette particularité fonctionnelle a poussé certains physiologistes et médecins à faire de cet ensemble une sous-branche distincte des contingents sympathique et parasympathique du système nerveux végétatif. Des cellules nerveuses de la paroi intestinale comprennent des neurones afférents sensibles aux conditions mécaniques et chimiques de l'intestin. Ces neurones s'articulent avec des interneurons ou des neurones moteurs qui modulent l'activité des glandes et des muscles lisses intestinaux. Ces circuits intrinsèques forment les plexus d'Auerbach et de Meissner contrôlant respectivement la musculature et l'état chimique de l'intestin. Ils peuvent être facilités ou inhibés par l'activité sympathique et parasympathique.¹⁷

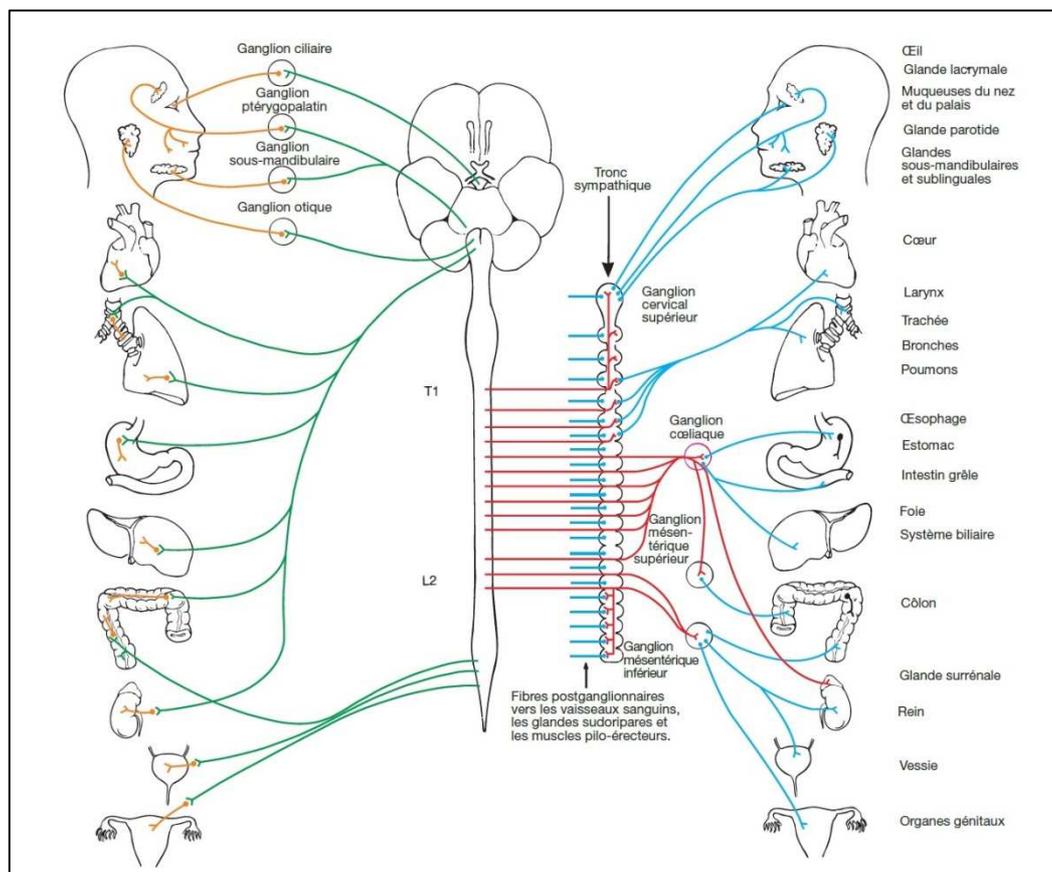


Figure 2. Organisation générale du système nerveux autonome.¹⁸

1.4. La neurotransmission dans le SNA

Les terminaisons nerveuses autonomes ne sont pas pourvues de boutons synaptiques mais plutôt constituées de varicosités permettant une diffusion étendue du neurotransmetteur sur la cellule cible.¹⁹

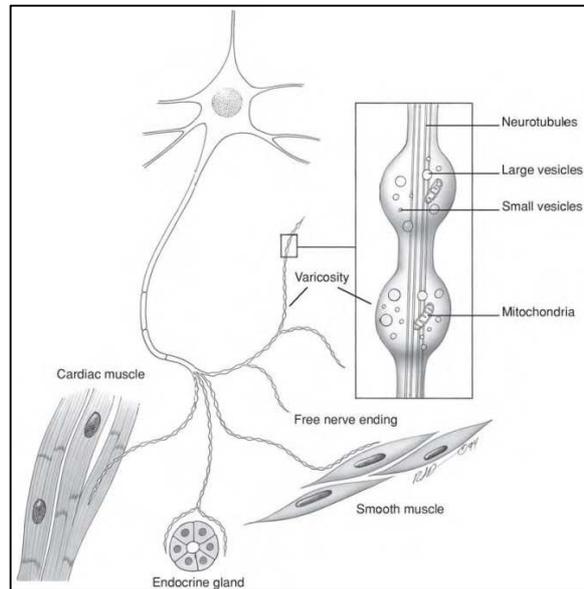


Figure 3. Représentation d'un neurone végétatif et de ses varicosités.¹⁹

L'acétylcholine est le neurotransmetteur libéré par tous les neurones pré-ganglionnaires du SNA. Toutes les fibres parasympathiques postganglionnaires, ainsi que les fibres sympathiques postganglionnaires qui desservent les glandes sudoripares libèrent également de l'acétylcholine.²⁰ Les autres fibres postganglionnaires sympathiques, à l'exception donc des glandes sudoripares, ainsi que la glande surrénale utilisent respectivement la noradrénaline et l'adrénaline comme neurotransmetteurs.²¹

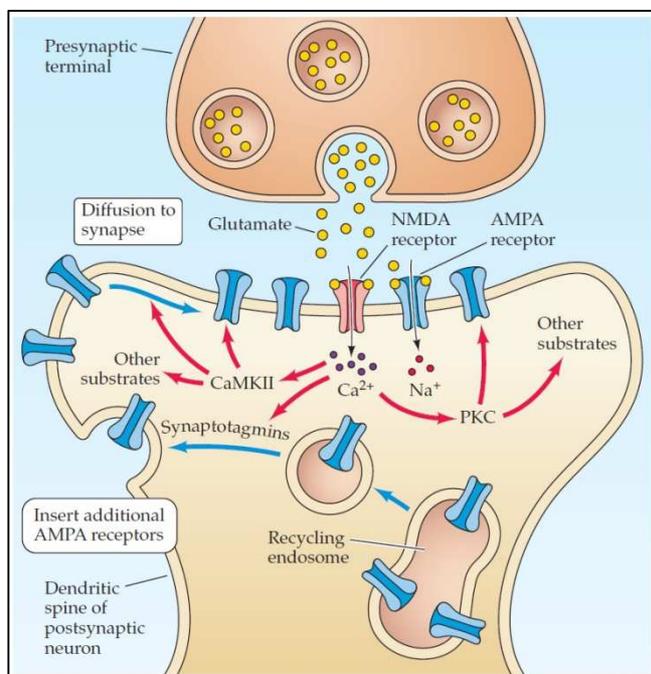
Les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine se retrouvent sur les neurones postganglionnaires ainsi que sur certains neurones du système nerveux central.²⁰ Les récepteurs muscariniques ont une distribution plus étendue qui concerne la quasi-totalité des cibles des neurones post-ganglionnaires du SNA. Ainsi, les muscles lisses, le myocarde, les cellules glandulaires, ainsi que certains neurones du système nerveux central sont munis de récepteurs muscariniques.²⁰ Les récepteurs adrénergiques α et β sont présents en proportion différentes selon les organes cibles. Les récepteurs α exercent une influence excitatrice sur les muscles lisses tandis que les récepteurs β entraînent plutôt leur relâchement²¹.

Aussi, il faut noter que les cellules du SNA sont capables de cotransmission.²² Cela permet d'élargir la diversité de la signalisation synaptique et ainsi de moduler, localement et finement les réponses végétatives. Bien souvent, la co-transmission implique une amine biogène et un neuropeptide. Ces molécules sont toutes deux quiescentes dans des vésicules au sein des terminaisons et leur libération dépend de la fréquence des potentiels d'action émis par la cellule nerveuse, c'est-à-dire de l'intensité de la stimulation neuronale. Classiquement, une stimulation basse fréquence déclenche le relargage des neurotransmetteurs à petites molécules seulement (bioamines), alors qu'une stimulation de haute fréquence déclenche la libération des deux types de neurotransmetteurs (bioamines et peptides). On suppose que les neuropeptides peuvent agir à la fois comme

neurotransmetteurs à part entière, mais également comme neuromodulateur, en influençant les réponses des amines biogènes.²² Par exemple, la stimulation des fibres cholinergiques des glandes salivaires produit d'une part une libération d'acétylcholine qui induit une sécrétion de salive, et d'autre par une libération de peptide vasoactif intestinal (VIP) qui provoque une vasodilatation. Dans ce cas, la libération de VIP potentialise l'effet de l'acétylcholine.

Plasticité synaptique

Le câblage des circuits neuronaux n'est pas figé dans le temps. Il peut être modifié sous l'effet de l'expérience ou d'autres facteurs tels que le vieillissement ou les maladies. La connectivité des neurones peut être renforcée ou atténuée sur des périodes pouvant s'étendre de quelques millisecondes à plusieurs années. On distingue ainsi les formes de plasticité à court terme des formes de plasticité à long terme. La plasticité à court terme se produit par une modification de la quantité de neurotransmetteurs libérés par un neurone. Les mécanismes impliquent des changements au niveau de l'activité des ions calcium et des vésicules au sein de la terminaison présynaptique. Les différentes formes de plasticité synaptique à long terme affectent l'activité synaptique pour des durées de 30 minutes ou plus. Bien que des changements puissent avoir lieu au niveau présynaptique, les mécanismes de plasticité à long terme impliquent des modifications au niveau de l'activité des récepteurs post synaptiques et de leur synthèse.¹⁰ Des stimulations synaptiques répétées peuvent induire une modification de l'expression génique et créer une régulation négative ou positive des récepteurs cellulaires. Au niveau cérébral, des remaniements des récepteurs au glutamate et au GABA sont à la base des processus d'apprentissage, de mémorisation ou des adaptations physiologiques liées à l'entraînement physique.^{10,23}



Description. La stimulation à hautes fréquences d'une synapse peut déclencher la synthèse de nouveaux récepteurs augmentant la sensibilité du neurone post-synaptique à son neurotransmetteur (ici le glutamate).

Figure 4. Un exemple de mécanisme de plasticité à long terme.¹⁰

2. AFFERENCES VEGETATIVES

Le maintien de l'homéostasie et la régulation harmonieuse des fonctions physiologiques assurés par les afférences du SNA ne sont permises que grâce à l'activité de neurones sensitifs qui acheminent vers le système nerveux central des informations chimiques, mécaniques, osmotiques, ou encore, nociceptives en provenance des viscères. Ces messages afférents alimentent des circuits réflexes végétatifs d'une part, et renseignent les centres supérieurs sur les conditions des milieux intérieur et extérieur d'autre part. Le traitement des afférences par des structures nerveuses supra-segmentaires permet l'élaboration de réponses végétatives complexes et cohérentes à l'échelle de l'organisme entier. Elles peuvent également s'accompagner de modifications endocriniennes et comportementales, si la situation l'exige.¹⁰

Les corps cellulaires des fibres afférentes qui charrient ces informations sont situés dans les ganglions sensitif des nerfs vague et glossopharyngien ainsi que dans les ganglions des racines dorsales des nerfs spinaux. Les neurones sensitifs spinaux disposent, à l'extrémité centrifuge de leurs axones, de structures réceptrices spécialisées sensibles à la pression, à l'étirement, à la saturation en gaz, ou encore à la douleur. La branche centripète de l'axone termine sa course dans la corne dorsale de la moelle où elle fait synapse avec des neurones de deuxième ordre relayant les informations soit vers les centres supérieurs, des interneurons, ou directement vers des neurones pré-ganglionnaires sympathiques ou parasympathiques. La systématisation des afférences viscérales est difficile d'un point de vue anatomique car celles-ci empruntent les mêmes voies que les afférences somatiques (sensibilité cutanée, musculaire et articulaire). Les neurones de deuxième ordre qui relaient les informations végétatives aux centres supérieurs parviennent au thalamus en empruntant la colonne antérolatérale de la moelle. Néanmoins, nombre de ces neurones terminent leur course sur le noyau du faisceau solitaire logé dans le tronc cérébral, tandis que d'autres ciblent les centres viscéromoteurs de la formation réticulée. Quant aux informations qui transitent par les nerfs glossopharyngien et vague, elles se projettent directement sur le noyau du faisceau solitaire. Ce noyau intègre une grande partie des afférences végétatives et les relaie directement ou indirectement à d'autres noyaux du tronc cérébral, à la formation réticulée, ainsi qu'à plusieurs régions du cerveau antérieur qui coordonnent l'activité autonome.¹⁰

3. RESEAU VEGETATIF CENTRAL

Le contrôle central de l'activité des contingents sympathique et orthosympathique s'opère à de multiples étages du névraxe et selon différents degrés de complexité. Au niveau spinal (et bulbaire) siège une activité réflexe locale alimentée directement par les afférences végétatives ; tandis que dans les régions supra-spinales localisées dans le tronc cérébral, le diencéphale et le cortex, règne un traitement de l'information qui se complexifie à mesure que l'on s'approche des composantes les plus rostrales. L'ensemble des structures centrales pilotant l'activité du SNA est décrit par Benarroch (2012).²⁴

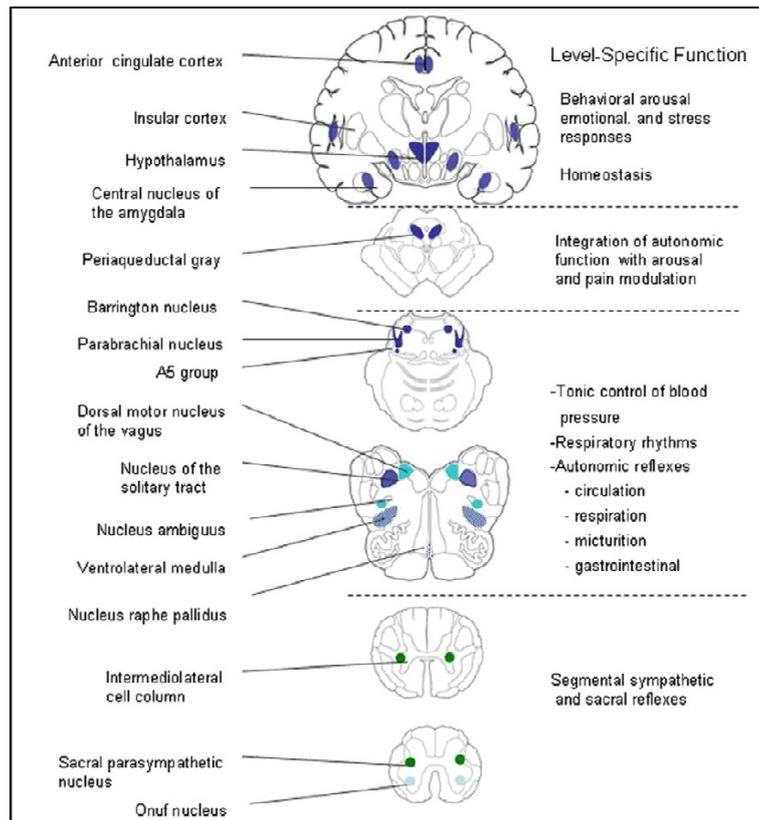


Figure 5. Le réseau végétatif central.²⁴

3.1. Le contrôle du cerveau antérieur

Cortex insulaire

Le cortex insulaire est la région d'intégration primaire des informations intéroceptives.²⁵ Organisé topographiquement, il intègre les afférences nociceptives et thermoceptives en provenance des viscères et reçoit aussi des informations des récepteurs gustatifs, musculaires, et cutanés via le thalamus.²⁴ Il comporte une aire viscéromotrice contrôlant les efférences sympathiques et parasympathiques. Des expériences en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont démontré une augmentation de l'activité de l'insula antérieure lors de tâches où il était demandé à des sujets de contrôler leur rythme cardiaque.²⁴

Cortex cingulaire antérieur

Le cortex cingulaire antérieur établit d'importantes connexions avec les cortex insulaire et préfrontal, l'amygdale, l'hypothalamus ainsi que le tronc cérébral, grâce auxquelles il contrôle les fonctions sympathique et parasympathique.^{24,26-28} Des connexions avec les noyaux bulbaires responsables du contrôle parasympathique de l'activité cardiaque ont notamment été mises en évidence. De plus, certains travaux indiquent que sa région ventrale serait plutôt active en conditions de repos alors que sa partie dorsale s'activerait lors des tâches mettant en jeu l'attention et la vigilance.^{24,29,30}

L'amygdale

L'amygdale est un noyau situé dans la région interne du lobe temporal qui fournit une valeur émotionnelle aux stimuli sensoriels.³¹ Elle établit des connexions avec une multitude de cibles impliquées dans les réponses végétatives et neuroendocriniennes au stress, en particulier la peur et l'anxiété. Les afférences provenant du cortex cérébral atteignent l'amygdale qui renvoie à son tour des efférences vers le cortex, le thalamus, et le striatum afin de moduler les traitements sensoriels, la mémoire, la prise de décision, ou encore la commande comportementale. Des projections supplémentaires sont transmises également à l'hypothalamus et au tronc cérébral.²⁴ Ces multiples connexions sont émises de manière différenciée et appropriée aux différents types de perturbation homéostatique et contribuent à l'intégration des réponses végétatives liées au stress psychologiques.^{24,32}

L'hypothalamus

L'hypothalamus est un centre clé du contrôle homéostatique. Il régule les rythmes circadiens et les cycles veille-sommeil, la thermorégulation, la glycémie, l'osmolarité, les réponses au stress, et l'immunité. Il organise des réponses autonomes spécifiques et différenciées selon les stimuli qu'il reçoit et intègre.³³

L'hypothalamus est constitué d'un ensemble de noyaux qui se distinguent par leur fonction. Le noyau suprachiasmatique génère les rythmes circadiens et plusieurs aires impliquées dans le contrôle endocrinien via des projections sur la glande hypophyse. L'aire médiale préoptique, le noyau paraventriculaire, et le noyau dorsomédian coordonnent les réponses végétatives et endocrines impliquées dans la thermorégulation, l'osmorégulation et les réponses au stress.²⁴ Les noyaux de la région latérale de l'hypothalamus supervisent l'éveil, le sommeil, et les comportements motivés.^{24,34}

Le noyau paraventriculaire contient plusieurs populations de neurones qui s'activent de façon différenciée lors des réponses au stress.^{24,35} Certains neurones dits magnocellulaires libèrent de la vasopressine dans la circulation ; une autre catégorie de cellules active l'axe adrénocortical et un troisième groupe projette sur les noyaux autonomes du tronc cérébral et sur la moelle épinière. Via ces multiples connexions, le noyau paraventriculaire régule le débit sanguin cérébral, la prise alimentaire et sodique, le métabolisme du glucose, l'activité respiratoire et gastrointestinale. Avec le noyau dorsomédian, il joue un rôle clé dans le contrôle cardiovasculaire.^{24,36}

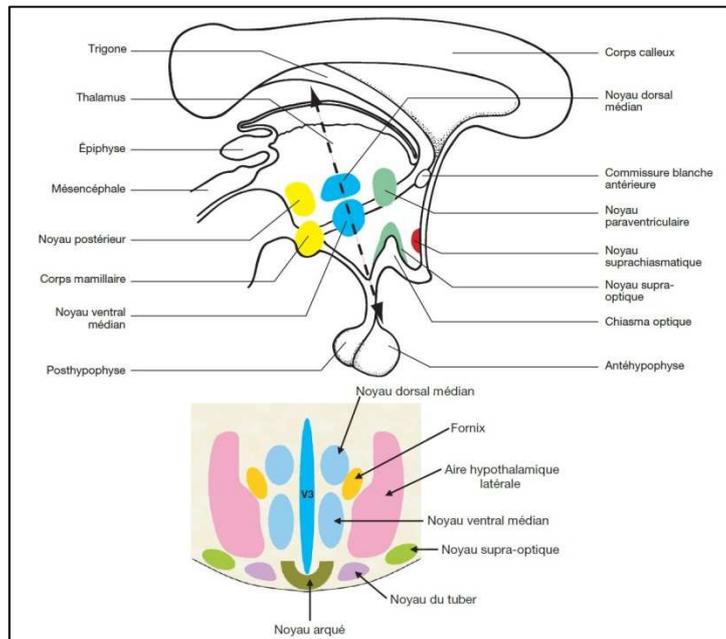


Figure 6. L'hypothalamus et ses différents noyaux.¹⁸

3.2. Le contrôle du tronc cérébral

Les aires du tronc cérébral qui contrôlent les efférences sympathiques et parasympathiques comprennent la substance grise périaqueducale du mésencéphale, le noyau parabrachial du pont de varole, plusieurs régions bulbaires comprenant notamment le noyau du tractus solitaire, la formation réticulée ventrolatérale et le noyau du raphé.²⁴

La substance grise périaqueducale (SGP)

Il s'agit des corps cellulaires neuronaux encerclant l'aqueduc de Sylvius au niveau du mésencéphale. La SGP constitue une interface entre le cerveau antérieur et le pont de Varole. Elle établit d'importantes interconnexions avec le cortex cingulaire, l'amygdale, l'hypothalamus, et les aires du tronc cérébral concernées par la motricité végétative, somatique, et la modulation de la douleur. Elle joue un rôle majeur dans les réponses végétatives et somatiques liées au stress, la modulation de la douleur, et participe aux réponses cardiovasculaires, à la thermorégulation, à la miction, et aux rythmes respiratoires.^{24,37}

Le complexe parabrachial

Le noyau parabrachial est situé dans le pont de Varole. C'est un relai et centre de coordination majeur de l'activité du système nerveux autonome. Il reçoit des afférences viscérales, nociceptives, thermoceptives de la moelle épinière qu'il transmet à l'hypothalamus, à l'amygdale, et au thalamus.³⁴ Il contient des sous-ensembles de noyaux distincts qui participent au contrôle des réflexes respiratoire, cardiovasculaires et gastrointestinaux. Il a été montré que certains neurones parabrachiaux sont indispensables au maintien d'un pattern respiratoire normal.^{24,38}

Le noyau du tractus solitaire

Le NTS est le premier point relais des informations gustatives et viscérales. Il comprend plusieurs sous-noyaux organisés viscérotropiquement. La portion rostrale reçoit les afférences gustatives, la portion intermédiaire reçoit les afférences gastrointestinales, et la partie caudale reçoit les afférences en provenance des barorécepteurs, des récepteurs cardiaques, des chémorécepteurs, et des récepteurs pulmonaires.^{24,39} Les sous noyaux du NTS relaient ces informations directement ou bien via le noyau parabrachial vers la substance grise périaqueducale, l'hypothalamus, l'amygdale, et les régions du thalamus projetant sur le cortex insulaire.^{24,40} Le NTS est le relais central de toutes les afférences déclenchant les réflexes médullaires qui sous-tendent les fonctions cardiorespiratoires, tels que les baroréflexes cardiaques^{24,36}, le chémoréflexe,⁴¹ et la motilité gastrointestinale, notamment au niveau de l'œsophage et l'estomac.^{24,42}

Le bulbe ventrolatéral rostral (BVLr)

C'est est une structure clé de régulation de l'activité cardiovasculaire.^{36,43} Les neurones glutamatergiques de cette région projettent directement sur les neurones préganglionnaires sympathiques contrôlant le débit cardiaque et le débit sanguin musculaire et viscéral. Elle induit une activité tonique de ces neurones et relaie la plupart des réflexes cardiovasculaires. Les neurones excitateurs du BVLr reçoivent et intègrent une large variété d'afférences issues du tronc cérébral et du cerveau antérieur comprenant notamment des signaux provenant du NTS et de la région caudale du bulbe ventrolatéral.^{24,36,43} Un ensemble d'influences médullaires modulent également les réflexes excitateurs sympathiques cardiaques liés à l'exercice, à l'hypoxie et aux variations de pression artérielle. Le BVLr reçoit aussi une variété d'informations provenant du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus déclenchant les réponses sympathiques aux stimuli internes et externes.²⁴

Le bulbe ventrolatéral caudal (BVLc)

Le BVLc contient des neurones GABAergiques qui exercent une influence inhibitrice tonique sur le BVLr. Il relaie les informations en provenance des récepteurs cardiovasculaires aux neurones du noyau du tractus solitaire.^{24,43} Le BVLc contient également des neurones qui fournissent une innervation noradrénergique à l'hypothalamus. Ceux-ci interviennent notamment dans les voies réflexes déclenchant la libération de vasopressine en réponse à une baisse de volémie ou de pression artérielle.^{24,44}

Le bulbe ventromédial (BVM)

Le BVM intervient dans le contrôle de la thermorégulation, de la ventilation, et dans la modulation de la douleur.^{24,37,45} Un groupe de neurones issus du noyau du raphé à une fonction thermorégulatrice et déclenche les réponses sympathiques au froid via des projections directes sur les neurones préganglionnaires sympathiques innervant les vaisseaux cutanés et le tissu adipeux brun.^{24,45}

Centre respiratoires bulbaires

La formation réticulée bulbaire contient une colonne ventrale respiratoire qui est constituée de plusieurs groupes de neurones inspiratoires et expiratoires étalés sur un axe rostro-caudal et impliqués dans la genèse du rythme respiratoire. Le bulbe rostral comprend également des neurones

chémosensibles impliqués dans les réponses respiratoires induites par l'hypoxie et l'hypercapnie. Ils incluent un groupe de neurones glutamatergiques localisés près de la surface bulbaire ventrale et de neurones sérotoninergiques du noyau du raphé. Le noyau médullaire arqué, situé à la surface médullaire ventrale, contient des neurones glutamatergiques et sérotoninergiques, et fut proposé comme une aire chémosensible chez l'humain.²⁴

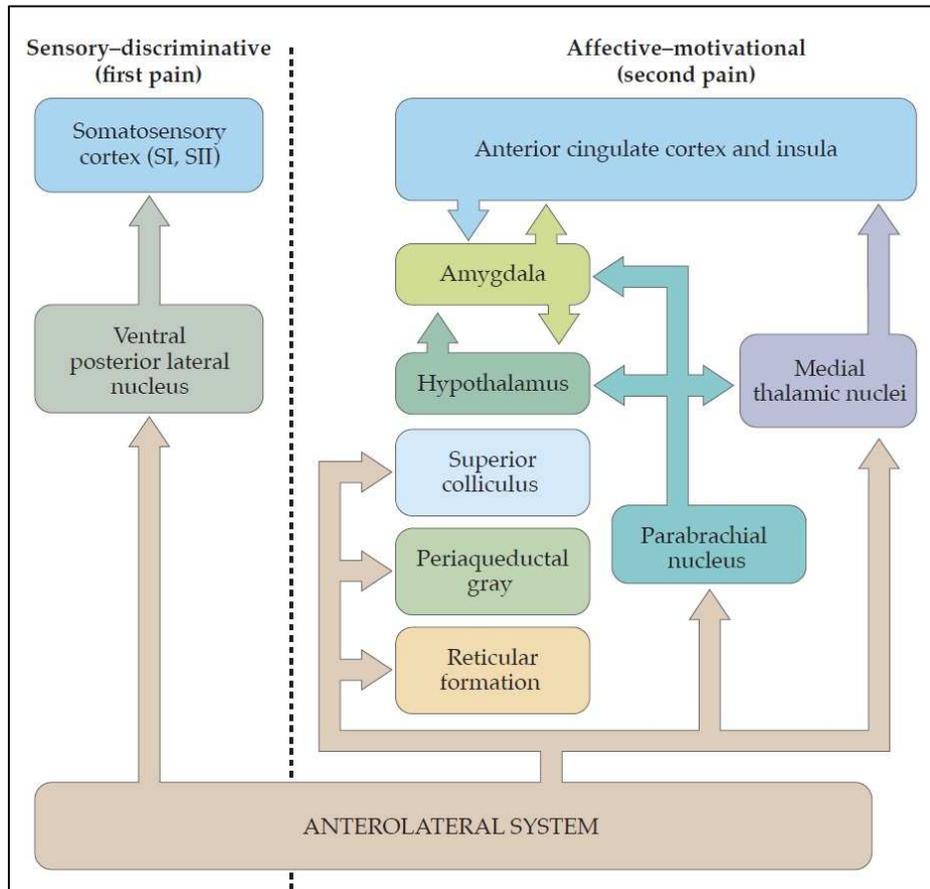


Figure 7. Organisation générale du réseau végétatif central.¹⁰

Chapitre II : Le Contrôle de l'Activité Cardiovasculaire par le SNA

1. LE CONTROLE DE L'ACTIVITE CARDIAQUE

Bien que le cœur humain soit capable d'un certain niveau d'autorégulation via le mécanisme de Frank-Starling, l'essentiel du contrôle de l'activité cardiaque est assuré par le système nerveux autonome qui projette ses efférences orthosympathiques et parasympathiques sur un réseau de cellules autorhythmiques intrinsèques formant le tissu nodal. Ainsi, en condition de stress, le débit cardiaque peut s'élever jusqu'à 20 l/min grâce à la stimulation orthosympathique chez un individu en bonne santé.⁴⁶

1.1. Système d'activation intrinsèque

La mise en évidence du système d'activation intrinsèque fut permise en inhibant le contrôle autonome cardiaque par l'utilisation simultanée d'antagonistes cholinergiques (atropine) et noradrénergiques (propranolol). Il fut démontré qu'un cœur artificiellement dénué de toute influence régulatrice neurologique émettait spontanément des contractions à une fréquence d'environ 100 battements par minute. Cela a permis d'aboutir à la conclusion que le cœur subit une activité végétative permanente le ralentissant.⁴⁷

Des cellules aux propriétés autorhythmiques appelées « pacemaker » sont à la base des observations faites sur le cœur dénervé. Ces cellules représentent environ 10% de l'ensemble des cellules du myocarde mais jouent un rôle indispensable à la fonction cardiaque. A la différence des cellules nerveuses et musculaires, le potentiel de membrane des cellules pacemaker n'est pas stable au repos : leur membrane se dépolarise spontanément jusqu'à atteindre le seuil de déclenchement du potentiel d'action, après quoi elle se repolarise et un nouveau cycle recommence. Ces cycles répétés sont responsables des battements cardiaques en l'absence de tout stimulus nerveux. Ils sont permis par la présence de canaux sodiques spécifiques voltage-dépendants appelés « funny channels » qui s'ouvrent en réponse à l'hyperpolarisation qui suit la fin de chaque potentiel d'action. L'entrée de Na^+ qui découle de leur ouverture fait remonter le potentiel membranaire jusqu'au seuil liminaire qui, lorsqu'il est atteint, fait s'ouvrir des canaux calciques donnant naissance à un nouveau potentiel d'action. La membrane se repolarise ensuite grâce à l'ouverture de canaux potassiques potentiel-dépendants.⁴⁸

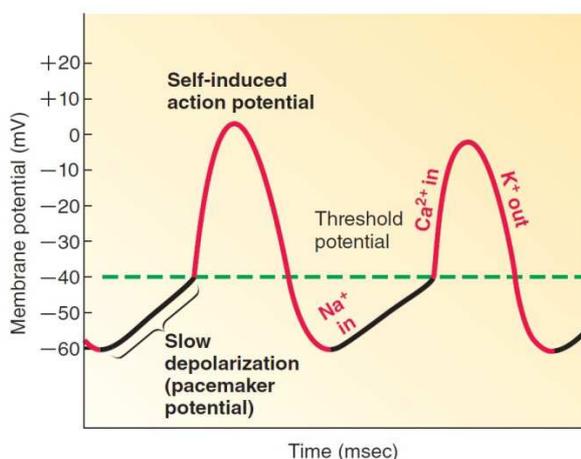


Figure 8. Activité pacemaker d'une cellule nodale.⁴⁹

Le tissu nodal est composé de plusieurs groupes de cellules dont le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire, le faisceau de His, et le réseau de Purkinje, distribués en différents endroits du myocarde. Le nœud sinusal est constitué d'un ensemble de cellules situées à proximité de l'embouchure de la veine cave supérieure ; il est le point de départ de la dépolarisation cardiaque. Le nœud auriculo-ventriculaire relaie l'influx électrique en provenance des oreillettes vers les ventricules. Il est localisé sur le plancher de l'oreillette droite, et surplombe la valve tricuspide. Le faisceau de His naît du nœud auriculo-ventriculaire et est constitué de deux branches qui descendent le long du septum interventriculaire avant de remonter vers les oreillettes dans la paroi externe des ventricules. Le nœud auriculoventriculaire et le faisceau de His forment le seul pont électrique entre les oreillettes et les ventricules. Sans ces éléments, les oreillettes seraient totalement isolées des ventricules qui ne pourraient alors pas se dépolariser. Les fibres de Purkinje émergent des branches du faisceau de His et se ramifient sur toute la surface des ventricules. Le potentiel d'action naît spontanément du nœud sinusal puis descend en direction du nœud auriculo-ventriculaire avant de parcourir le faisceau de His puis l'ensemble des fibres de Purkinje. Cette propagation harmonieuse du signal électrique au sein du tissu nodal assure un pompage efficace du sang par la contraction simultanée des oreillettes puis des ventricules.⁵⁰

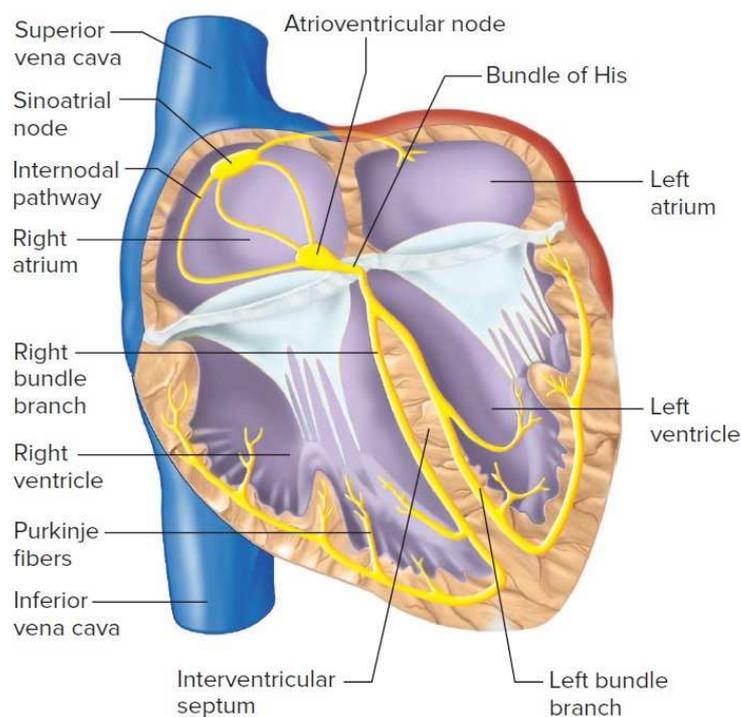


Figure 9. Le système de conduction cardiaque.¹²

1.2. Electrocardiogramme

L'activité électrique à la base des contractions myocardiques fait naître des courants de charges au sein des tissus et liquides biologiques qu'il est possible d'enregistrer au moyen de l'électrocardiogramme ou ECG. Il est caractérisé par trois ondes successives : l'onde P, le complexe QRS, et l'onde T, qui correspondent à des événements cardiaques particuliers. L'onde P apparaît lors de la dépolarisation des oreillettes, le complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire, et

l'onde T traduit la repolarisation ventriculaire. La repolarisation atriale n'apparaît pas à l'ECG car elle se produit au même moment que la dépolarisation ventriculaire. Elle est donc masquée par le complexe QRS.⁵¹

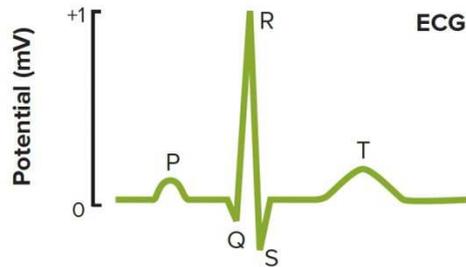


Figure 10. Représentation d'un complexe QRS.¹²

1.3. Influence orthosympathique sur l'activité cardiaque

Les neurones préganglionnaires sympathiques siègent dans les segments spinaux thoraciques T1 à T5. Ils s'articulent au niveau des ganglions cervical moyen, cervical inférieur et thoraciques avec les neurones postganglionnaires qui cheminent dans les nerfs cardiaques pour atteindre le cœur. Ils envoient des terminaisons axonales sur les nœuds sinoatrial et atrioventriculaire, le système de conduction, les cellules myocardiques, ainsi que sur les vaisseaux coronaires.⁴⁶

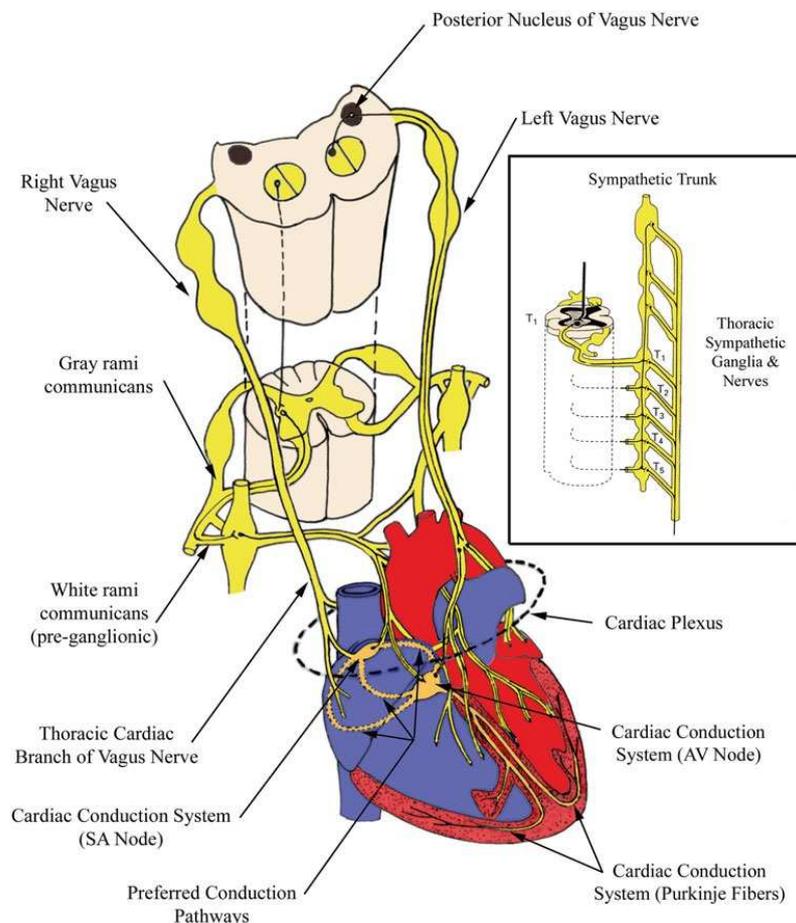


Figure 11. L'innervation végétative du cœur.⁴⁸

Une stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque et la force de contraction du myocarde. En agissant sur les récepteurs bêta adrénergiques qui activent un système AMPc par l'intermédiaire de protéine G, l'activation des récepteurs bêta abaisse le seuil de dépolarisation des cellules pacemaker du nœud sinusal, créant ainsi une augmentation de la fréquence cardiaque. L'effet inotrope est largement induit par des récepteurs β_1 ; alors que l'effet chronotrope met en jeu des récepteurs β_1 et β_2 . L'influence sympathique sur les coronaires est principalement médié par des récepteurs α_1 dont l'effet est vasoconstricteur.⁵² Comparativement au système parasympathique, l'initiation et la cessation d'une stimulation sympathique sur le cœur présente une relative inertie. La contractilité ainsi que la fréquence cardiaque augmentent après une période de latence d'environ 3 secondes pour atteindre un état stationnaire après 30 secondes. Ce délai est lié à la lenteur de l'inactivation adrénergique sur le tissu cardiaque.⁵² De plus, la stimulation adrénergique induit également des effets dromotrope (vitesse de conduction de l'influx nerveux) et lusitrope (vitesse de relaxation cardiaque) positifs. Enfin, il est important de souligner que le système sympathique peut moduler l'activité cardiaque via l'action hormonale de la médullosurrénale. La libération de catécholamines dans la circulation sanguine peut potentialiser les effets locaux qu'exercent les neurones postganglionnaires sur le cœur. Cependant, la quantité d'hormones libérée doit être suffisamment importante pour induire une augmentation significative de la fréquence cardiaque.¹²

1.4. Influence parasympathique sur l'activité cardiaque

Les neurones préganglionnaires parasympathiques sont situés dans le noyau moteur dorsal du nerf vague dans lequel ils prolongent leurs longs axones jusqu'à un ganglion situé à proximité du cœur. Les neurones parasympathiques moteurs se projettent pour la plupart sur le tissu nodal bien qu'une petite partie s'étende sur le myocarde des oreillettes et des ventricules.⁴⁸ La libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses a pour effet de ralentir le cœur en agissant sur les récepteurs muscariniques localisés dans les nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire. En s'ouvrant par l'intermédiaire d'une protéine G, ces récepteurs hyperpolarisent la membrane des cellules sinusales en augmentant la perméabilité au potassium. L'acétylcholine agit également en augmentant le seuil de dépolarisation des cellules pacemaker, de façon antagoniste à la noradrénaline. Par ailleurs, elle peut aussi diminuer la force de contraction du myocarde en abaissant les concentrations intracellulaires en AMPc, ce qui provoque une diminution du Ca^{2+} entrant. Ces effets combinés permettent de diminuer la demande énergétique myocardique. De plus, une stimulation parasympathique peut diminuer la vitesse de conduction cardiaque, notamment au niveau du nœud auriculo-ventriculaire où l'effet est le plus notable. Contrairement aux effets sympathiques relativement « lents », la stimulation parasympathique induit un effet rapide et bref sur le cœur. Les nerfs vagues, influencés notamment par les centres respiratoires du tronc cérébral, peuvent exercer un contrôle battement par battement de la fonction cardiaque.⁵³

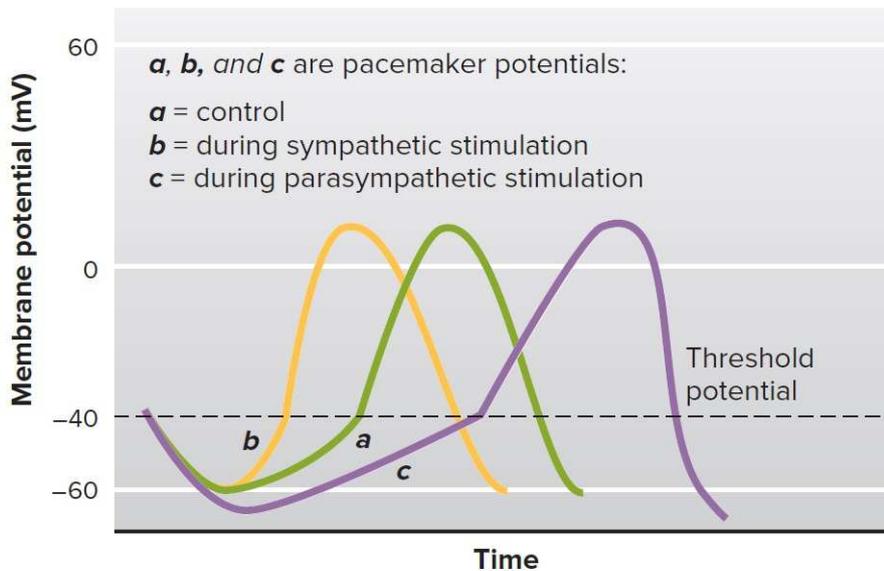


Figure 12. Effets de la stimulation nerveuse sympathique et parasympathique sur la pente du potentiel de pacemaker d'une cellule du nœud sinusal.¹²

Les systèmes sympathiques et parasympathiques influencent l'activité cardiaque de façon complexe, parfois en antagonisme, parfois en synergisme. Par ailleurs, des substances neuromédiatrices autres que la noradrénaline et l'acétylcholine sont également libérées lors d'une stimulation végétative cardiaque, incluant entre autres le peptide intestinal vasoactif, la substance P, le neuropeptide Y (NPY). Nombreuses d'entre elles sont également associées aux neurones intrinsèques du cœur, comme le NPY qui est libérée par les neurones sympathiques, et qui peut exercer un effet inhibiteur sur les cellules parasympathiques.⁵³

2. LE CONTROLE DE L'ACTIVITE VASCULAIRE

2.1. Effets orthosympathiques

Les neurones orthosympathiques pré-ganglionnaires à destinée vasculaire s'étendent des segments médullaires T1 à L2. Les cellules postganglionnaires libèrent sur leurs cibles de la noradrénaline comme neurotransmetteur principal, bien que l'ATP et le neuropeptide Y puissent être libérés conjointement à la noradrénaline lors de décharges à haute fréquence afin de renforcer son action. La noradrénaline, en se fixant sur les récepteurs α , induit une contraction du muscle lisse alors qu'elle provoque son relâchement lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs de type β . La vasoconstriction se produit grâce à l'entrée d'ions calcium au niveau de la membrane musculaire lisse ainsi que par la libération d'ions Ca^{2+} contenus dans les stocks intracellulaires via une enzyme phospholipase C/IP3. La présence de jonctions communicantes entre les cellules adjacentes des muscles lisses permet de faciliter la neurotransmission et la propagation de l'influx électrique afin de permettre une constriction harmonieuse des vaisseaux. Une fois son action terminée, la noradrénaline est recaptée par l'élément présynaptique, dégradée par une enzyme (catéchol-O-méthyl transférase), ou éliminée dans la circulation sanguine.⁵⁴

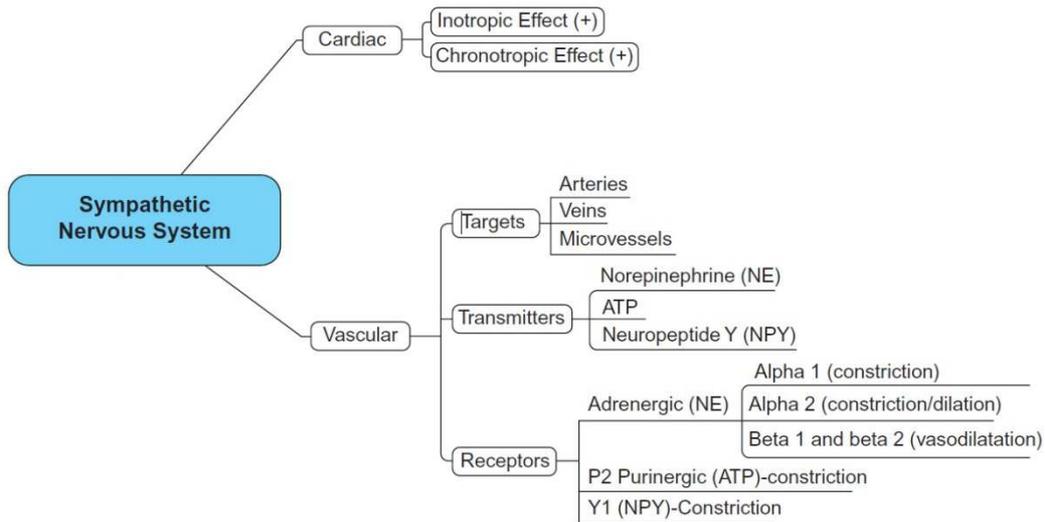


Figure 13. Effets orthosympathiques sur le coeur et les vaisseaux.²¹

2.2. Effets parasympathiques

L'action parasympathique sur les vaisseaux relève en majeure partie d'une action indirecte d'origine cardiaque via ses effets chronotropes et inotropes négatifs sur le myocarde. En effet, à l'exception des artères cérébrales et du tissu érectile génital, la totalité du réseau vasculaire de l'organisme est démunie d'innervation parasympathique.⁵⁴ Cependant, lorsqu'elle a lieu, la stimulation parasympathique provoque une vasodilatation médiée principalement par libération conjointe l'acétylcholine et d'oxyde nitrique au niveau de l'endothélium.⁵⁵ Le peptide vasoactif intestinal peut également accompagner la neurotransmission et renforcer la relaxation musculaire.⁵⁴

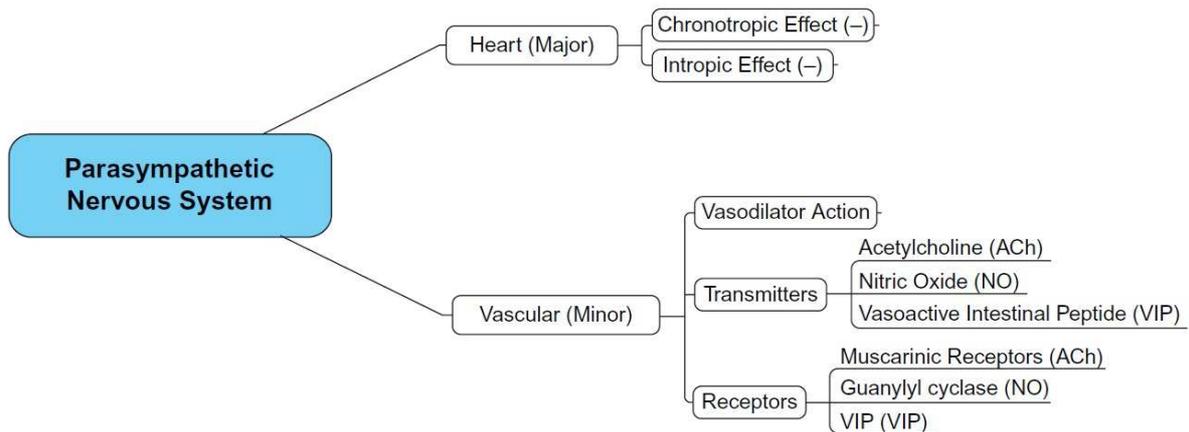


Figure 14. Effets parasympathiques sur le coeur et les vaisseaux.²⁰

3. INTEGRATION DE LA FONCTION CARDIOVASCULAIRE

L'influence neurovégétative sur le système cardiovasculaire s'exerce au moyen d'un certain nombre de variables contrôlées et régulées selon les besoins du moment (repos/stress physique ou psychologique). Ainsi, la pression artérielle, le volume sanguin, le taux d'oxygène sanguin, et la température corporelle sont en permanence surveillés et ajustés par le SNA afin d'assurer l'homéostasie ou l'allostasie cardiovasculaire. Cette régulation repose d'une part sur un ensemble de réflexes coordonnés par les centres végétatifs, et d'autre part sur des mécanismes pro-actifs (anticipateurs) émanant de centres supérieurs.³⁶ Les variations de l'activité cardiovasculaire (fréquence cardiaque, pression artérielle) qui découlent de ces mécanismes sont donc le témoin du bon fonctionnement du système nerveux autonome.

3.1. Le contrôle de la pression sanguine

La pression artérielle moyenne est surveillée continuellement par des barorécepteurs localisés dans les artères ainsi que sur les grosses veines systémiques, les vaisseaux pulmonaires et les parois du cœur.

Les barorécepteurs artériels sont enchâssés dans la paroi de la crosse de l'aorte et des artères carotides. Cet emplacement stratégique permet le contrôle de la pression sanguine cérébrale et systémique. Des variations de pression artérielle sont détectées par les barorécepteurs et transmises au système nerveux central via les nerfs IX (carotidiens) et X (aortiques). Les informations sont intégrées au niveau bulbaire par le noyau du tractus solitaire, puis envoyées aux voies efférentes parasympathique et orthosympathique via le noyau ambigu (NA) et le bulbe ventrolatéral rostral (après relai dans le bulbe ventrolatéral caudal), respectivement. Les projections parasympathiques parviennent au nœud sinusal via le nerf vague, alors que les projections orthosympathiques rejoignent le cœur, les vaisseaux, et la glande médullosurrénale via les nerfs spinaux. Lors d'une hausse de pression artérielle, on note une stimulation des barorécepteurs avec augmentation de la décharge afférente parvenant au NTS. L'excitation de ce dernier induit d'une part l'augmentation des influx parasympathiques par excitation du NA, et d'autre part la diminution des efférences orthosympathiques via l'inhibition du BVLr par le BVLc. Cet ensemble de réactions permet un retour à la normale de la pression artérielle par diminution de la fréquence cardiaque et vasodilatation. Les mécanismes inverses se produisent lors d'une baisse de pression artérielle.⁵⁶

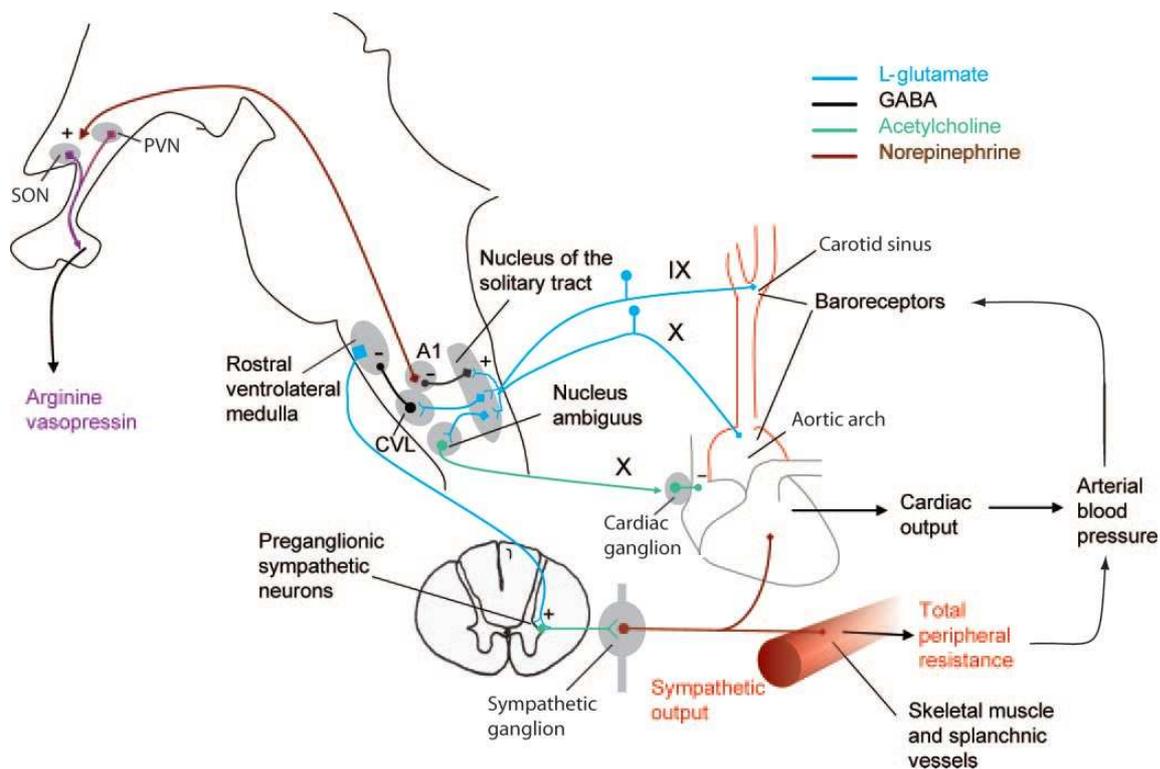


Figure 16. Représentation schématique des circuits baroréflexes impliqués dans la régulation de la pression artérielle.⁵⁶

Les propriétés fonctionnelles du baroréflexe artériel peuvent être illustrées par une courbe d'aspect sigmoïde représentant la fréquence cardiaque en fonction de la pression artérielle. On peut dégager trois caractéristiques du graphe ainsi obtenu : 1) les valeurs minimales et maximales de fréquence cardiaque régularisées par les barorécepteurs ; 2) le point pour lequel la sensibilité est maximale, c'est-à-dire l'endroit où la pente de la courbe est maximale ; et 3) la plage de valeurs de pression artérielle pour laquelle le baroréflexe est fonctionnel.³⁶

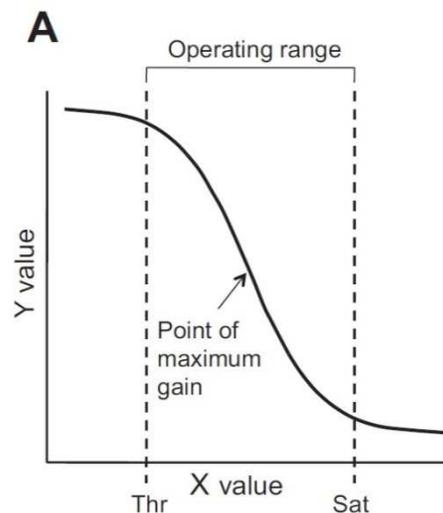


Figure 15. Courbe sigmoïde baroréflexe. D'après Dampney, 2016.

3.2. Le contrôle du volume sanguin

Il existe des barorécepteurs, aussi appelés volorécepteurs, localisés dans les grosses veines systémiques, les vaisseaux pulmonaires et les oreillettes. Ces récepteurs sensibles aux variations du volume sanguin permettent un réglage fin du retour veineux et du remplissage auriculaire. Ils apportent un degré supplémentaire au contrôle hémodynamique assuré par les barorécepteurs artériels. Leur rôle est important lors des changements de positions tels qu'à l'exercice, lors d'une hémorragie, ou lors d'une déshydratation. Lorsque le volume sanguin augmente, la distension de la paroi dans laquelle se trouvent ces récepteurs provoque leur stimulation qui est transmise jusqu'au noyau du tractus solitaire via le nerf vague et déclenche des réponses identiques à

une stimulation des barorécepteurs artériels.³⁶ De plus, les volorécepteurs travaillent de concert avec le système endocrinien dans la régulation à moyen et long terme de la pression artérielle. Ainsi par exemple, une hypovolémie causée par une déshydratation déclenche à la fois une réponse baroréflexe médiée par le système nerveux, mais également une réponse hormonale via l'activation du système rénine-angiotensine. Parallèlement, la hausse d'osmolarité sanguine induite par la perte hydrique est intégrée au niveau central par l'hypothalamus qui déclenche la libération de vasopressine et stimule l'activité orthosympathique afin de rétablir le volume sanguin et la pression artérielle à des valeurs normales. Enfin, la restauration de la volémie s'opère en dernier ressort par l'augmentation de la sensation de soif générée par l'hypothalamus et intégrée au niveau cortical.^{41,57,58}

3.3. Le contrôle du taux d'oxygène sanguin

Des chémorécepteurs localisés à proximité des barorécepteurs carotidiens et aortiques sont sensibles à la pression partielle artérielle en O₂ (PaO₂). En cas de désaturation importante (PaO₂ < 60 mmHg), lorsque par exemple la pression atmosphérique en oxygène décroît, ou lors d'une interruption de la respiration, ces récepteurs déclenchent une boucle réflexe provoquant l'augmentation de la ventilation ainsi qu'un ajustement des fonctions cardiovasculaires. L'information afférente emprunte les nerfs crâniens IX et X pour rejoindre le noyau du tractus solitaire qu'elle excite. Celui-ci projette sur les centres bulbaires respiratoires responsables du rythme respiratoire (complexe de pré-Bötzinger), sur les neurones rostraux ventro-latéraux bulbaires à l'origine du tonus orthosympathique et sur les neurones vagues du noyau ambigu.^{36,59} Il en résulte une hausse de la fréquence et de l'amplitude ventilatoire accompagnée d'une augmentation de l'activité orthosympathique vasculaire (vasoconstriction) et d'une augmentation du tonus parasympathique cardiaque (baisse de la FC). L'ensemble de ces réponses favorisent l'approvisionnement en oxygène et sa conservation.

3.4. Arythmie sinusale respiratoire

L'enregistrement simultané de l'activité cardiaque et ventilatoire révèle une influence respiratoire sur la fréquence cardiaque. On constate en effet que cette dernière augmente à l'inspiration puis diminue pendant l'expiration. Ce phénomène appelé arythmie sinusale respiratoire est dû à une hausse des influx orthosympathique et parasympathique lors de l'inspiration et de l'expiration, respectivement.⁶⁰ Les mécanismes qui sous-tendent ce phénomène impliquent des causes périphériques et centrales. Les changements de volumes alvéolaires, de pression intrathoracique, ou encore de pression partielle en gaz (O₂, CO₂) induits par l'activité respiratoire moduleraient de façon réflexe l'activité cardiovasculaire. Ainsi par exemple, le réflexe de Hering-Breuer détermine une inhibition parasympathique associée à une stimulation sympathique en réponse à la distension pulmonaire provoquée par l'inspiration.^{61,62} Par ailleurs, les afférences en provenance des muscles respiratoires (diaphragme et intercostaux) pourraient aussi influencer l'activité cardiaque dans ce sens. Enfin, la proximité anatomique des centres respiratoires bulbaires avec les centres cardiovasculaires suggère une influence des premiers sur les seconds.⁶³

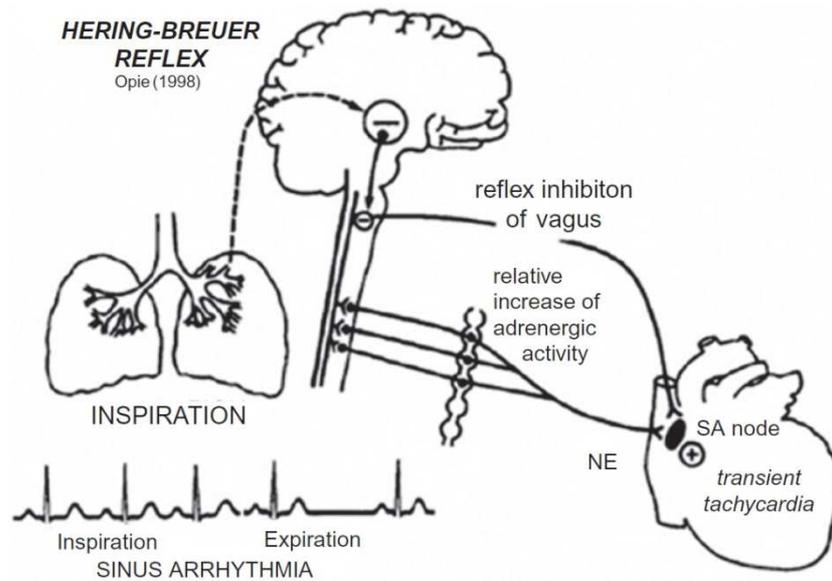


Figure 17. Le mécanisme de l'arythmie sinusale respiratoire par le réflexe de Hering-Breuer.⁶¹

3.5. Thermorégulation

Bien que les réflexes présentés ci-dessus constituent les principales sources de modulation autonome de l'activité cardiovasculaire, le contrôle de la température corporelle demeure un aspect non négligeable d'ajustement des fonctions cardiovasculaires. Les voies afférentes naissent de thermorécepteurs logés dans la peau, l'hypothalamus, la moelle épinière et l'abdomen. Les thermorécepteurs cutanés sont sensibles à la température externe tandis que les thermorécepteurs centraux surveillent la température interne.³⁶ Toute variation de température ambiante est détectée par des thermorécepteurs cutanés qui envoient leurs axones sur la corne dorsale de la moelle épinière, depuis laquelle une voie ascendante transmet indirectement l'information jusqu'au noyau médian préoptique de l'hypothalamus.⁵⁷ De part ces projections (via les noyaux du Raphé) sur les neurones pré-moteurs orthosympathiques, le noyau médian préoptique ajuste l'activité orthosympathique des vaisseaux cutanés, des muscles arrecteurs des poils, et du tissu adipeux brun afin de moduler la conservation et la production de chaleur. Parallèlement, une voie efférente somatique ajuste aussi l'activité des motoneurons des muscles squelettiques afin de déclencher un frisson si nécessaire.⁵⁷ De plus, il est probable que certains circuits, encore mal élucidés, influencent également l'activité cardiaque. Ces mécanismes pourraient impliquer des modifications des efférences cardiovasculaires via notamment la mise en jeu de réponses baroréflexes induites par le changement d'état des vaisseaux cutanés.³⁶

3.6. Autres influences

Rythmes circadiens et cycles de sommeil

Le contrôle autonome cardiovasculaire est aussi influencé par des rythmes plus lents tels que les cycles veille/sommeil ou encore les différentes phases du sommeil. Pour les décrire brièvement, les rythmes circadiens sont commandés par le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus qui intègre les informations en provenance des récepteurs photosensibles de la rétine et projette sur les régions du

diencéphale et du tronc cérébral responsables de l'éveil et du sommeil (glande pinéale, formation réticulée, thalamus).¹⁰ Lors des différentes phases du sommeil, on observe un ralentissement et une stabilisation progressive de l'activité cardiorespiratoire depuis l'endormissement jusqu'au sommeil profond. Lors du sommeil paradoxal (ou sommeil REM), le rythme cardiaque et la respiration augmentent à nouveau vers des niveaux proches de l'éveil et deviennent plus instable. Une nuit complète contient environ 4 à 6 cycles de durées variables lors desquels le contrôle autonome cardiovasculaire fluctue périodiquement.¹⁰

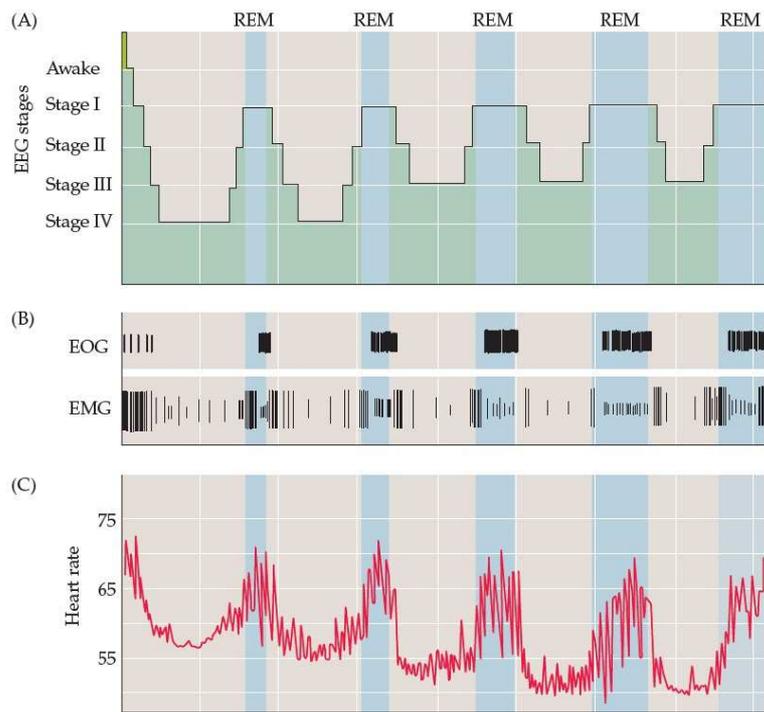


Figure 18. Modifications physiologiques au cours des différentes phases du sommeil.¹⁰

REM: Rapid eye movement; EEG; Electroencephalogram; EOG: Electro-oculogram; EMG: Electromyogram

Exercice physique

La mise en jeu des muscles squelettiques lors d'un exercice évoque des réponses réflexes autonomes permettant l'ajustement des fonctions cardiovasculaires et respiratoires nécessaires au bon déroulement de l'effort. Ces adaptations sont initiées par les centres végétatifs ainsi que par des informations d'ordres mécanique et métabolique en provenance des muscles actifs et seront décrites au chapitre V.

Stress mental

Au-delà des réponses réflexes sus-décrites, le contrôle de l'activité cardiovasculaire s'effectue, au plus haut niveau hiérarchique, par des centres supra-hypothalamiques que sont le thalamus, l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal.³⁶ Ces structures, regroupées sous le terme de commande centrale, interviennent dans la mise en jeu de réponses complexes et anticipées, impliquées lors d'un stress psychologique ou physique. Elles assistent les réponses comportementales et permettent l'ajustement

des circuits réflexes afin de subvenir à la demande énergétique du moment. Les stimuli pertinents sont détectés et intégrés au niveau conscient via le cortex, l'amygdale, et l'hippocampe qui envoient des projections directes et indirectes sur les neurones hypothalamiques et mésencéphaliques contrôlant les neurones pré moteurs orthosympathiques et les noyaux parasympathiques.³⁶ Juste avant un effort physique par exemple, la commande centrale peut amorcer des ajustements cardiovasculaires afin d'accroître de façon anticipée le débit sanguin parvenant aux muscles squelettiques.⁶⁴

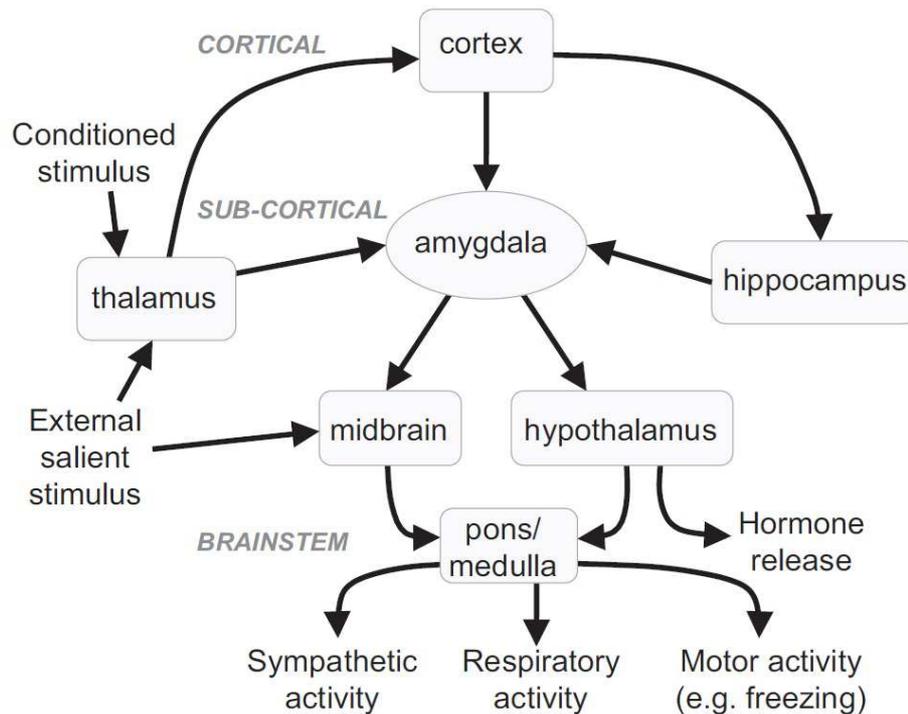


Figure 19. Circuits neuraux impliqués dans les réponses végétatives au stress mental.³⁶

Chapitre III : L'Exploration Fonctionnelle du SNA

1. LA VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

1.1. Historique

La notion de variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) fait référence aux fluctuations physiologiques de l'intervalle entre chaque battement cardiaque observées au cours du temps. Bien que ce phénomène fût identifié depuis plusieurs siècles, les outils et méthodes permettant son analyse ne furent développés qu'au cours de ces 150 dernières années. Les premières descriptions de la fréquence cardiaque remontent à l'antiquité avec les travaux d'Hérophile (335-280 av JC) de Galen de Pergamon, d'Archigènes, ou encore de Bian Que qui furent les premiers à utiliser les pulsations artérielles comme outil diagnostique et pronostique de survenue de maladies. Les enseignements de Galen de Pergamon sur les pulsations cardiaques domineront la pratique médicale durant l'antiquité et tout le Moyen Âge jusqu'à l'époque moderne. Parmi ses nombreuses découvertes, Pergamon avait notamment mis en évidence l'effet de l'exercice sur les pulsations cardiaques.⁶⁵ Ce n'est qu'à partir du 18^{ème} siècle que le concept de VFC va réellement prendre son essor. En 1733, Stephen Hales décrit pour la première fois les fluctuations de fréquence cardiaque en lien avec la pression artérielle. Un siècle plus tard, Ludwig (1847) décrit les variations d'intervalle entre deux battements cardiaques en lien avec le cycle respiratoire. En 1868, Donders met en évidence le rôle de la respiration sur l'activité du nerf vague et ses relations avec l'arythmie sinusale. Durant la fin du 19^{ème} et la première moitié du 20^{ème} siècle, le développement de l'ECG par Willem Einthoven, permettront de mesurer et d'évaluer précisément les variations de la fréquence cardiaque, ouvrant la voie au développement des méthodes modernes d'analyse de la variabilité cardiaque.⁶⁵ Au début des années 1960s, la mise au point de l'ECG 24h par Norman Jeff Holter puis l'avènement des techniques nouvelles de traitement du signal rendent possible l'analyse fine de la VFC. L'application d'outils mathématiques élémentaires permet de quantifier les fluctuations sur la base d'indices relativement simples. Au cours des années 1980, Akselrod et son équipe développeront des méthodes spectrales d'analyse du signal ECG mettant en évidence les différents rythmes périodiques compris au sein du signal.⁶⁶ Enfin, des méthodes plus poussées d'analyse du signal verront le jour au cours des années 1990, notamment grâce aux travaux de Goldberger et Peng, qui révéleront les propriétés complexes des fluctuations de l'intervalle RR.⁶⁷ Si la VFC est un phénomène aujourd'hui étudié dans de multiples domaines, les travaux en recherche fondamentale, clinique, et en analyse du signal sont toujours foisonnants, et de nouveaux outils d'analyse sont encore développés.^{65,68}

1.2. Principes

L'activité cardiaque est sous l'influence d'un ensemble de systèmes de régulation interdépendants comprenant notamment les systèmes nerveux et endocrinien. Ces derniers adaptent en continu et sur différentes échelles de temps la fréquence cardiaque afin de permettre à l'organisme de faire face à des modifications des milieux internes et environnementaux. Ces fluctuations complexes sont caractéristiques des systèmes biologiques robustes, capables de générer de hauts niveaux de régulations sur plusieurs dimensions spatio-temporelles simultanément. La mesure des variations de la fréquence cardiaque au cours du temps représente donc un moyen efficace d'exploration du fonctionnement du SNA, et représente un outil pronostique d'événements cardiovasculaires d'une

importance majeure.⁴ La VFC peut être mesurée à partir de différents signaux physiologiques tels que l'ECG, l'onde de pouls, ou encore les bruits cardiaques. L'outil le plus utilisé et le plus performant reste l'ECG, qui permet de mesurer avec précision les distances séparant chaque complexe QRS. L'enregistrement ECG peut être réalisé sur de périodes brèves (2 à 20 min) ou longues (12 à 24 heures), via un monitoring par Holter ECG. On distingue alors la VFC à court terme de la VFC à long terme, toutes deux influencées par des mécanismes physiologiques propres.⁶⁹

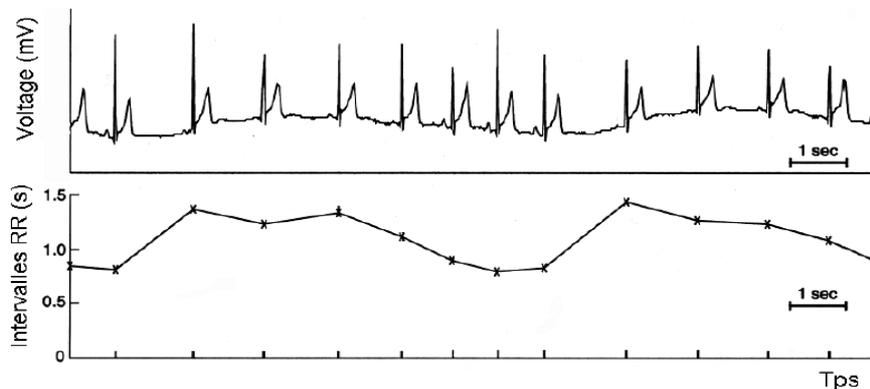


Figure 20. Transformation du tracé ECG en tracé de l'intervalle RR en fonction du temps.

L'analyse du tracé de l'intervalle RR est possible via plusieurs méthodes mathématiques développées à partir des années 1970. Classiquement, on distingue trois grands domaines d'analyse que sont le domaine temporel, le domaine fréquentiel et l'analyse non linéaire.⁶⁹ Ces approches complémentaires reposent sur un certain nombre de postulats et d'algorithmes et offrent un large éventail d'indices exploitables comme critères d'évaluation de l'activité autonome cardiaque. Une contribution majeure de la "Task Force of the European Society, Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology" publiée en 1996 établit les standards en matière de mesure, de traitement, et d'analyse de la VFC.⁷⁰ Considéré aujourd'hui comme l'étalon-or des recommandations dans le domaine, le papier fut cité dans la plupart des études sur la VFC publiées à ce jour, bien que tous les projets de recherche n'adhèrent pas strictement à ces directives.

1.3. Outils de mesures et conditions d'enregistrement

L'enregistrement de la fréquence cardiaque peut être effectué via différents outils validés. Bien que l'ECG soit l'instrument idéal, les montres, cardiofréquencemètres, et pléthysmographes peuvent aussi être utilisés.⁷¹ La fréquence d'enregistrement doit être d'au minimum de 100Hz. Les conditions d'enregistrement doivent être standardisées notamment lors des mesures de courtes durées. La position du sujet, la prise de substances pouvant influencer l'activité cardiaque (caféine, alcool, médicaments) et l'heure d'enregistrement doivent être contrôlées par l'expérimentateur afin d'assurer la reproductibilité et la fiabilité des mesures. Il est également possible de contrôler la fréquence respiratoire si le protocole l'exige. Lors d'enregistrements ambulatoires, l'activité physique doit être standardisée pour assurer la reproductibilité des mesures.⁷⁰

1.4. Traitement signal

La séquence d'intervalles RR enregistrée doit être lue par une personne habilitée afin d'identifier puis de nettoyer l'enregistrement des artefacts qu'il peut contenir. Le seuil de prématurité est généralement

fixé à 20% et le taux de battements ectopiques ne doit pas excéder 5%. Un traitement automatique du signal peut être effectué via des logiciels d'analyse validés.^{70,72}

1.5. Analyse du signal

1.5.1. Le domaine d'analyse temporel

Ce champ d'analyse repose sur des outils mathématiques simples de type moyennes et écart-types. Ils renseignent sur les variations de l'intervalle RR au cours du temps ou sur les différences entre intervalles RR successifs. Les indices extraits de ces équations permettent aussi bien d'apprécier l'activité autonome globale d'un sujet que son niveau d'activité parasympathique. En revanche, ils ne permettent pas d'évaluer l'état de la balance sympatho-vagale, le tonus orthosympathique, ou encore le degré de complexité de la commande autonome. La valeur des indices mesurés est dépendante du temps d'enregistrement.

Le SDNN est l'écart-type de tous les intervalles RR extraits de l'ECG. Il renseigne sur l'activité autonome globale, sans différenciation sympathique-parasympathique, bien que sur des enregistrements de courtes durées, la source principale de variabilité soit l'arythmie sinusale respiratoire, médiée par le système parasympathique. **Le SDANN et le SDNNindex** sont calculés sur des enregistrements longs découpés en tranches de 5 minutes. Ils représentent respectivement l'écart-type de la moyenne des intervalles RR, et la moyenne des SDNN, calculés sur ces tranches de 5 minutes. Le premier est un indicateur de la VFC à long terme alors que le second reflète les variations dues à des facteurs affectant la VFC sur des périodes de 5 minutes uniquement.⁷³

Le NN50 est le nombre d'intervalles RR successifs différant de 50 millisecondes ou plus. Il peut être exprimé en pourcentage (**pNN50**) et est étroitement corrélé à l'activité parasympathique. **Le RMSSD** est la moyenne quadratique des différences entre intervalles RR adjacents. Il représente la VFC battement après battement, et demeure la principale mesure utilisée pour estimer l'activité parasympathique dans le domaine de l'analyse temporelle. Le NN50, pNN50, et RMSSD étant calculés sur des intervalles RR successifs, ils sont moins influencés par la durée des enregistrements, et sont fortement corrélés entre eux.⁷⁰

1.5.2. L'analyse géométrique

Les méthodes géométriques appartiennent au domaine d'analyse temporel ; elles offrent un abord visuel de la VFC. L'approche géométrique peut s'avérer particulièrement pertinente pour la détection des troubles du rythme cardiaque, et constitue un outil performant pour l'analyse du SNA chez des populations spécifiques, telles que les personnes âgées pouvant présenter des anomalies de la rythmicité cardiaque.⁷⁴ Les méthodes géométriques s'appuient sur des histogrammes et des diagrammes représentant la distribution des intervalles RR et les corrélations entre intervalles RR adjacents.

Le diagramme de Poincaré repose sur le postulat que la longueur d'un intervalle RR est déterminée par celle du précédent, et donc qu'une relation linéaire associe ces deux variables. Il s'agit de tracer le nuage de points représentant chaque intervalle RR en fonction du précédent afin d'obtenir une ellipse

caractéristique dont on peut extraire quatre indices : S, SD1, SD2, et le ratio SD1/SD2. L'indice S correspond à l'aire de l'ellipse qui représente la VFC totale. Le SD1 correspond à l'écart type de la distance de chaque point par rapport à l'axe $x=y$, il caractérise la largeur de l'ellipse, et renseigne sur la VFC à court terme. Il est similaire à la variable RMSSD. Le SD2 est l'écart type de la distance de chaque point par rapport à la perpendiculaire à l'axe $x=y$. Il caractérise la longueur de l'ellipse, et renseigne sur la VFC à long terme. Enfin, le rapport SD1/SD2 est utilisé comme estimateur de la balance autonome.⁷³

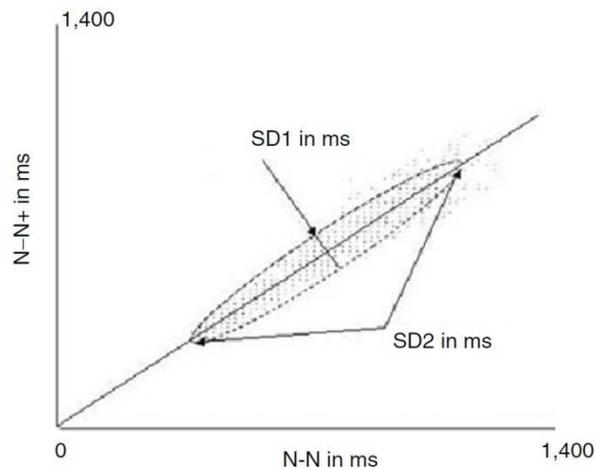


Figure 21. Diagramme de Poincaré représentant l'intervalle RR en fonction du précédent.⁷⁵

1.5.3. Le domaine d'analyse fréquentiel

L'analyse fréquentielle, ou spectrale, permet d'extraire les oscillations périodiques comprises au sein d'un signal, à la façon d'un prisme décomposant la lumière en ses différentes longueurs d'ondes. Cette méthode permet une quantification précise des différents rythmes oscillants influençant la VFC. En d'autres termes, elle permet de mettre en évidence les rythmes physiologiques qui sous-tendent la VFC. Elle fut introduite en 1981 par Akselrod et son équipe.⁶⁶ L'application de la transformée de Fourier à une série RR fait apparaître quatre plages de fréquences d'intérêt, les ultras basses fréquences (ULF, ultra low frequency), les très basses fréquences (VLF, very low frequency), les basses fréquences (LF, low frequency), et les hautes fréquences (HF, high frequency).⁷⁰

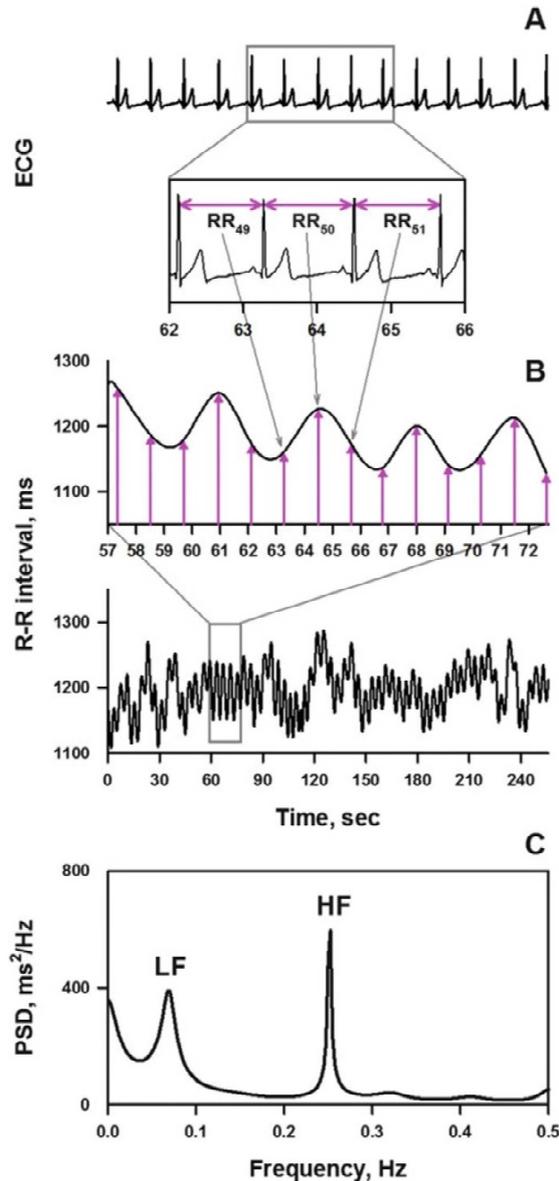


Figure 22. Transformation du tracé ECG en spectre de Fourier. D'après Iwase, 2017.⁷⁶

La puissance totale, (P_{tot}, ≤ 0,4 Hz) est un indice de la variabilité globale équivalent au SDNN dans le domaine d'analyse temporel.⁷³

Les ultra basses fréquences (ULF, ≤ 0.003 Hz) nécessitent des enregistrements de 24 heures pour être révélées et déterminent des rythmes biologiques très lents. Des travaux indiquent que cette bande de fréquence serait influencée par les rythmes circadiens principalement.⁷⁷ Le métabolisme, le système rénine-angiotensine, les systèmes de thermorégulation, l'activité physique, les troubles psychiatriques⁷⁸ ou encore certains facteurs génétiques pourraient également jouer un rôle dans la genèse de ces rythmes.^{73,79}

Les très basses fréquences (VLF, 0.0033-0.04 Hz) peuvent être observées à partir de durées d'enregistrement de 5 minutes. L'origine des modulations cardiaques de très basses fréquences est

controversée. Certaines études rapportent qu'elles seraient un déterminant majeur de l'activité physique⁵³ et que des facteurs tels que la thermorégulation, le système rénine angiotensine ou encore certains mécanismes hémodynamiques pourraient également jouer un rôle.⁷³ De plus, les antagonistes muscariniques provoquent quasiment une disparition des VLF, ce qui révèle une contribution parasympathique au spectre de très basses fréquences. Malgré ces flous, les très basses fréquences revêtent un intérêt clinique important. Elles ont été associées à de faibles niveaux de testostérone, ou encore à des niveaux élevés de certains marqueurs inflammatoires tels que l'interleukine-6 (IL) et la CRP.^{53,80} Les VLF auraient une valeur pronostique de mortalité toute cause plus puissante que les basses et hautes fréquences (présentées ci-après).^{4,5,73}

Les basses fréquences (LF, 0.04-0.15 Hz) seraient influencées à la fois par l'activité sympathique et l'activité parasympathique. Une augmentation des basses fréquences est typiquement retrouvée lors d'un stress déterminant une bouffée orthosympathique à partir d'une condition de repos, telle qu'une verticalisation, ou une tâche mentale.⁵³ Le blocage des efférences orthosympathiques au propranolol induit une disparition des LF, et, paradoxalement, on note également une abolition du pic LF à l'exercice. Ces données, ainsi que les travaux réalisés au cours des dernières années chez des patients dénués d'innervation sympathique cardiaque, ont poussé certains scientifiques à conclure à une origine baroréflexe des ondes basses fréquences lorsque la VFC est enregistrée dans les conditions de repos.⁸¹ De plus, le blocage parasympathique induit une diminution des LF. Enfin, il faut souligner que la modulation vagale d'origine respiratoire peut influencer le pic des LF lorsque la fréquence respiratoire est lente (< 7 cycles / minute).^{73,82}

Les hautes fréquences (HF, 0.15-40 Hz) recourent la plage des fréquences respiratoires et sont généralement interprétées comme le témoin de l'arythmie sinusale respiratoire. Elles reflètent l'activité parasympathique et sont fortement corrélées aux indices issus de l'analyse temporelle RMSSD, NN50 et PNN50.⁵³

Il est possible de calculer la part occupée respectivement par les basses et hautes fréquences sur la totalité du spectre afin d'obtenir une approximation plus juste de l'état de l'activité autonome. On obtient ainsi des valeurs normalisées, **LFnu** et **HFnu**, en divisant respectivement les valeurs absolues LF et HF par la puissance totale à laquelle on retranche les ultras et très basses fréquences. Ces variables apportent un degré d'information supplémentaire à l'analyse de la modulation autonome cardiaque mais doivent toujours être interprétés en regard des autres indices spectraux.⁷³

Le rapport entre basses et hautes fréquences (LF/HF) fut initialement utilisé dans l'intention d'estimer l'état de la balance sympatho-vagale. Des valeurs inférieures ou supérieures à 1 traduisent respectivement une prédominance parasympathique ou orthosympathique. Cependant, étant donné que les basses fréquences ne sont pas purement modulées par le bras orthosympathique, l'interprétation de ce rapport est délicate et doit être faite en regard des conditions et durées d'enregistrements.⁷³ Pour ces raisons, la notion de balance sympathovagale à vu son champ d'application se restreindre au fil du temps.⁸³

1.5.4. L'analyse non-linéaire

L'analyse non linéaire permet d'évaluer la complexité de la modulation cardiaque par le SNA. Chez un sujet sain, Le tracé du RR en fonction du temps fait apparaître un haut degré de fluctuations qui traduisent la capacité du système nerveux à intégrer une grande gamme de stimuli et à produire des réponses optimales et différenciées. Le signal manifeste un désordre apparent, appelé entropie, qu'il est possible de quantifier. De plus, le tracé présente des motifs similaires qui se reproduisent quelle que soit l'échelle de temps à laquelle on l'observe : les fluctuations observées sur quelques minutes sont homologues à celles se produisant sur plusieurs heures. Il s'agit, en ce sens d'un objet fractal, dont il est possible de mesurer le degré d'autosimilarité.⁶⁷ De telles caractéristiques dénotent la robustesse du système nerveux à s'adapter aux exigences du milieu intérieur et environnemental. Ainsi, deux personnes ayant les mêmes valeurs de SDNN peuvent avoir une modulation d'aspect tout à fait différent. Avec l'âge, la complexité des signaux s'amenuise, ce qui concorde avec la survenue d'événements cardiovasculaires défavorables.⁷⁵ De ce point de vue, les indices non linéaires de variabilité de la fréquence cardiaque pourraient avoir une valeur pronostique plus puissante que les indices temporels ou fréquentiels.⁸¹

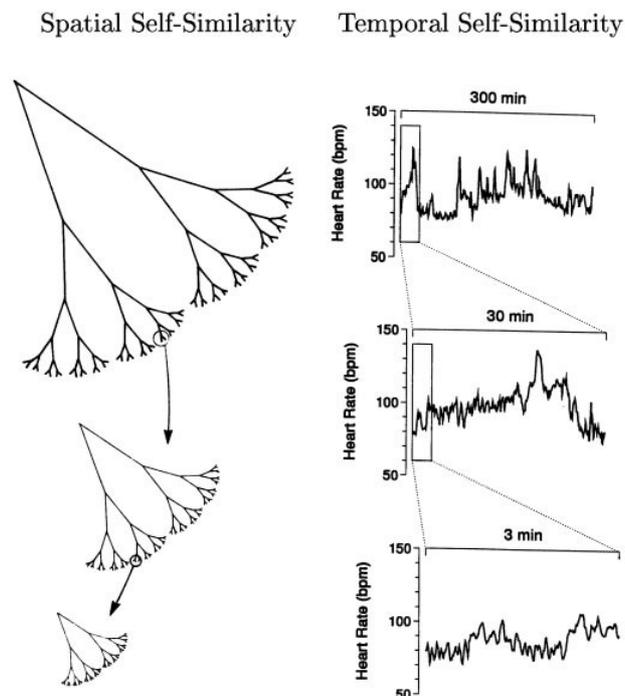


Figure 23. Représentation schématique des propriétés d'autosimilarité comprises dans un tachogramme. D'après Goldberger et al., 2002.⁸⁴

La méthode d'analyse des fluctuations redressées (DFA) fut élaborée par Peng et al. en 1996.⁶⁷ Elle permet de caractériser les propriétés d'autosimilarité d'une série temporelle telle que le RR en fonction du temps. Deux indices $\alpha 1$ et $\alpha 2$ sont extraits de l'analyse et renseignent sur les corrélations qui lient respectivement les fluctuations à court et long termes. Chez un sujet jeune en bonne santé, ces indices se situent aux alentours de 1 ; des valeurs éloignées de 1 traduisent une perte de complexité.⁸⁵

L'indice β ou pente $1/f$ quantifie la complexité à long terme et dérive directement des méthodes d'analyse fréquentielles présentées plus haut. Elle caractérise également l'autosimilarité de la série des RR. Plus l'indice β extrait de l'analyse est petit, plus grande est la perte de complexité.⁸⁵

Les indices d'entropie permettent de quantifier les irrégularités contenues dans la série d'intervalles RR. L'Approximate Entropy (AppEn) est appropriée pour l'analyse des séries dénuées de bruits, alors que le Sample Entropy (SampEn) a été démontré plus reproductible. De petites valeurs d'entropie témoignent d'un bas degré de modulation cardiaque, alors que des valeurs élevées manifestent un contrôle complexe.^{77,79}

1.5.5. Fragmentation de la fréquence cardiaque

Cette méthode élaborée très récemment fut pensée pour pallier aux biais induits par les rythmes erratiques dans l'analyse de la VFC de populations spécifiques telles que les personnes âgées.⁷⁴ Ces rythmes cardiaques anormaux et difficilement perceptibles à la lecture du tracé ECG, provoquent une augmentation artificielle de la variabilité à court terme qui ne coïncide pas avec une meilleure activité du SNA, mais souligne la fragmentation de l'activité sinusale et septale. Les rythmes erratiques ne sont en effet pas attribuables à une modulation autonome du nœud sinusal, et les mécanismes qui les sous-tendent demeurent mal compris.⁸⁶

Une caractéristique des rythmes erratiques est qu'ils induisent un aspect cisailé du tachogramme signant une défaillance du contrôle végétatif. La fréquence cardiaque paraît ainsi fragmentée, des variations importantes peuvent être observées d'un intervalle RR au suivant.⁸⁷ Au contraire, dans un système sain, la modulation est plus progressive, les fluctuations de la fréquence cardiaques sont plus fluides et graduelles. En d'autres termes, dans un système intègre, la valeur de l'intervalle RR à un instant t n'est pas très différente de la valeur du RR précédent ; la série des RR est autocorrélée. Ceci est notamment visible à la lecture des diagrammes de Poincaré.⁸⁸ Un système moins robuste présente une moindre cohérence, les valeurs de RR se succèdent de façon plus hasardeuse. La figure ci dessous représente l'ECG et les fluctuations correspondantes de l'intervalle RR en fonction du temps chez une personne saine et chez un sujet ayant des troubles du rythme. Bien que les tracés ECG soient d'apparences similaires, les tracés des intervalles RR on un aspect tout à fait différent. Chez le sujet sain, les accélérations et décélérations du RR se déroulent de façon fluide sur plusieurs battements ; chez le sujet pathologique en revanche, la fréquence cardiaque peut augmenter puis ralentir d'un battement à l'autre, conférant un aspect fragmenté au tracé.⁸⁹

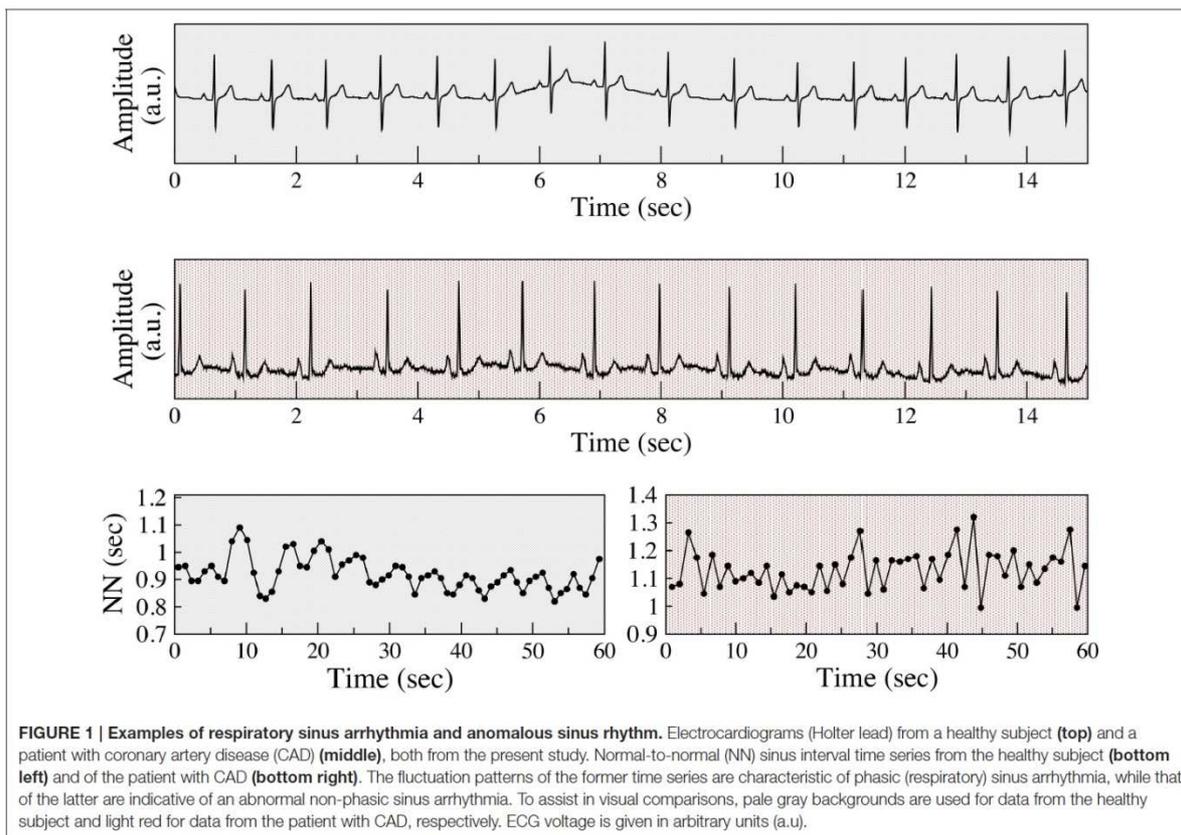


Figure 24. Exemples d'un ECG normal (en vert) et erratique (en rouge) et leurs tachogrammes respectifs. D'après Da Costa et al., 2017.⁸⁷

L'analyse de la fragmentation de la fréquence cardiaque repose sur un postulat : la vitesse des fluctuations de l'intervalle RR d'origine erratique est supérieure à la vitesse maximale de modulation dont est capable le SNA. Des inversions soudaines du signe de l'accélération de la fréquence cardiaque sont donc des marqueurs de fragmentation qu'il est possible de quantifier mathématiquement.⁸⁷ A partir de l'ECG, on extrait la série temporelle des intervalles RR ainsi que la série temporelle des différences entre intervalles RR successifs. On calcule ensuite les indices suivants :

Le PIP : Le pourcentage des points d'inflexion sur la totalité de la série RR, calculé à partir du produit entre différences successives des RR. Un produit négatif indique une inversion de signe, soit un changement brutal de pattern, telle qu'une accélération suivie d'une décélération, ou inversement.⁸⁷

Le IALS : l'inverse de la longueur moyenne des séquences d'accélération/décélération. Il s'agit de l'inverse du nombre moyen d'intervalles RR compris sur les portions d'accélération ou de décélération issues de la série. En d'autres termes, il traduit la longueur moyenne d'une accélération ou d'une décélération de la fréquence cardiaque.⁸⁷

Le PPS : Le pourcentage de séquences courtes d'accélération ou de décélération.⁸⁷

Le PAS : le pourcentage d'intervalle RR compris dans des séquences d'alternance. Une séquence d'alternance est une suite d'au moins quatre intervalles RR lors de laquelle le signe de l'accélération de la fréquence cardiaque s'inverse à chaque battement.⁸⁷

Plus une série sera fragmentée plus ces indices auront des valeurs élevées.

Table 1: Récapitulatif des principaux indices d'analyse de variabilité et de fragmentation de la fréquence cardiaque.

Variable	Unité	Description (tous les calculs sont effectués sur la durée totale de l'enregistrement)
Domaine d'analyse temporel		
SDNN	ms	Ecart-type de tous les intervalles RR
SDANN	ms	Ecart-type des intervalles RR moyens calculés sur des tranches successives de 5 min
SDNNindex	ms	Moyenne des SDNN calculés sur des tranches successives de 5 min
RMSSD	ms	Moyenne quadratique des différences successives entre RR adjacents
NN50		Nombre d'intervalles RR successifs différant de 50 ms ou plus
pNN50	%	Pourcentage d'intervalles RR successifs différant de 50ms ou plus
Domaine d'analyse géométrique		
S	ms ²	Aire de l'ellipse du diagramme de Poincaré
SD1	ms	Ecart type de la distance de chaque point par rapport à l'axe x=y sur le diagramme de Poincaré
SD2	ms	Ecart type de la distance de chaque point par rapport à l'axe y=x + intervalle RR moyen sur le diagramme de Poincaré
SD1/SD2		Rapport SD1 sur SD2
Domaine d'analyse fréquentiel		
Ptot	ms ²	Puissance spectrale totale du signal RR ($\leq 0,4$ Hz)
ULF	ms ²	Puissance spectrale sur la bande des ultras basses fréquences ($\leq 0,003$ Hz)
VLF	ms ²	Puissance spectrale sur la bande des très basses fréquences (0,003-0,04 Hz)
LF	ms ²	Puissance spectrale dans la bande des basses fréquences (0,04-0,15 Hz)
HF	ms ²	Puissance spectrale dans la bande des hautes fréquences (0,15-0,4 Hz)
LFnu	%	Part relative des basses fréquences dans la puissance totale
HFnu	%	Part relative des hautes fréquences dans la puissance totale
LF/HF		Rapport des basses fréquences sur les hautes fréquences
Domaine d'analyse non linéaire		
$\alpha 1$ (DFA)		Indice des corrélations fractales à court terme (4-11 battements) contenues dans le signal
$\alpha 2$ (DFA)		Indice des corrélations fractales à long terme (> 11 battements) contenues dans le signal
β (pente 1/f)		Pente de la droite de régression linéaire du spectre sur une échelle log-log en dessous de 0,04 Hz
ApEn		Mesure de la complexité des fluctuations contenues dans le signal
SampEn		Mesure de la complexité des fluctuations contenues dans le signal
Fragmentation de la fréquence cardiaque		
PIP	%	Pourcentage de points d'inflexions
IALS		Inverse de la longueur moyenne des séquences d'accélération/décélération
PPS	%	Pourcentage de séquences courtes d'accélération ou de décélération
PAS	%	Pourcentage d'intervalles RR compris dans des séquences d'alternance.

2. LA SENSIBILITE BAROREFLEXE

2.1. Principes

La sensibilité ou gain d'un réflexe peut être définie comme l'amplitude de la réponse réflexe induite par un stimulus d'une intensité donnée. Comme décrit au chapitre précédent, la tâche essentielle des baroréflexes est de maintenir la pression artérielle dans des limites physiologiques stables afin de conserver un débit sanguin suffisant pour alimenter les tissus, et d'ajuster la demande si nécessaire. Ainsi, toute perturbation de pression artérielle sera détectée par des barorécepteurs qui déclencheront des réponses autonomes permettant de réguler la fréquence cardiaque et les résistances périphériques en conséquence. Le gain baroréflexe détermine la capacité d'ajustement de la fréquence cardiaque faisant suite à un changement de pression artérielle. Il est ordinairement mesuré comme le ratio entre la variation de fréquence cardiaque (quantifiée par l'intervalle RR) en réponse à une variation de pression artérielle (quantifiée en mmHg). Son unité est donc le ms/mmHg. Un ratio élevé indique que le système réagit efficacement aux variations de pression artérielle, c'est-à-dire qu'il est très sensible ; alors qu'un ratio bas traduit un système plus inerte. L'idée qui sous-tend la mesure du gain baroréflexe est de caractériser, à l'aide d'une valeur simple, la qualité du système de régulation de la pression artérielle. La sensibilité baroréflexe s'est avérée être une mesure dont la pertinence diagnostique (clinique) est bien démontrée.⁹⁰ Nous présenterons ici les principales techniques et méthodes utilisées en recherche appliquée. Elles sont décrites par Kuusela, 2012.⁹¹

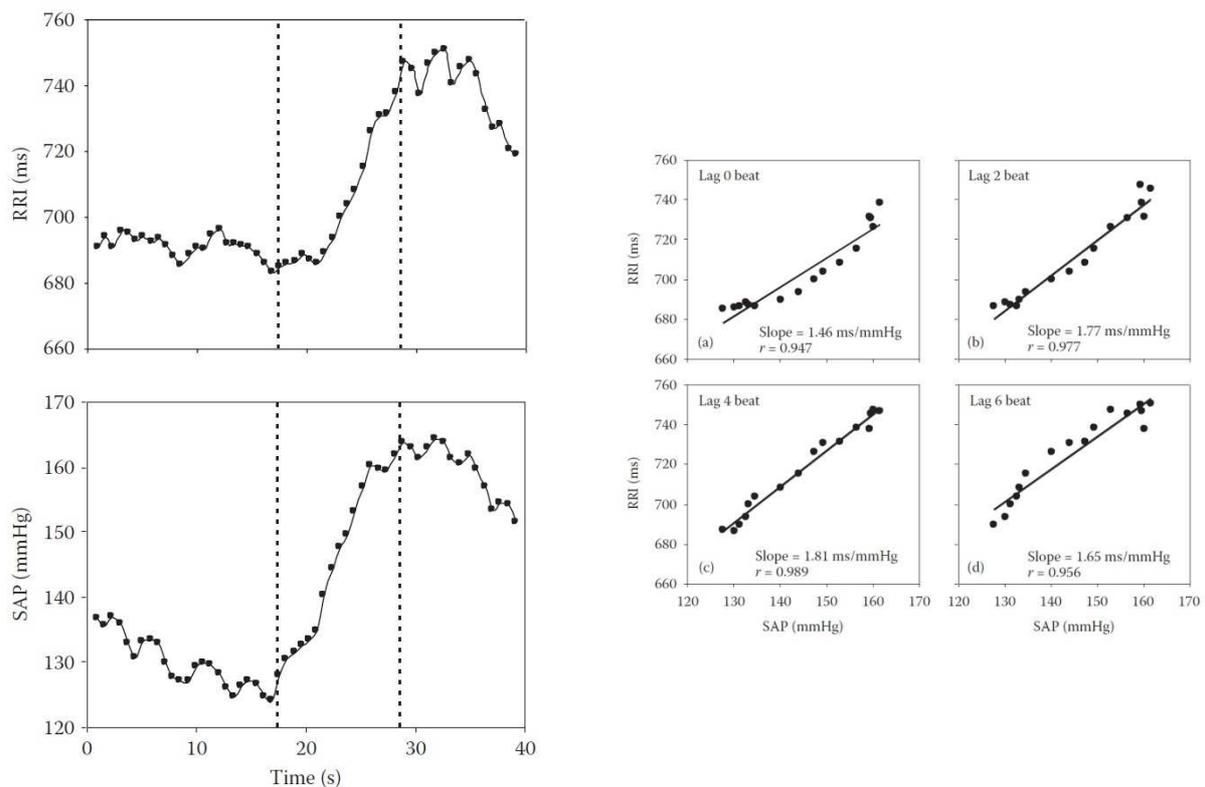


Figure 25. Mesure de la sensibilité baroréflexe par la méthode de la pente. D'après Kuusela, 2012.⁹¹

SAP: Systolic arterial pressure; RRI: RR interval

2.2. La méthode de la pente

Il s'agit d'une méthode fréquemment utilisée en médecine clinique qui consiste à perturber volontairement la pression artérielle par injection intraveineuse d'un produit hypo ou hypertenseur (nitropusside, phénylèphrine) puis de mesurer la réponse cardiaque.⁹² Une réponse type à une injection de phénylèphrine est présentée sur la figure ci-dessus. L'augmentation de la pression systolique provoque un allongement de l'intervalle RR. Afin de déterminer la sensibilité du baroréflexe, on représente ensuite sur un graphe les valeurs des intervalles RR pour chaque valeur de pression artérielle correspondante, puis on trace la droite de régression linéaire liant les deux variables. La pente de la droite définit le gain baroréflexe. Etant donné que les réponses baroréflexes cardiaques ne sont pas instantanées, il est possible de décaler l'axe des Y de quelques battements afin d'améliorer la régression et ainsi obtenir une estimation plus juste de la sensibilité baroréflexe d'un individu.⁹¹

2.3. La méthode des séquences

Cette méthode est en partie similaire à celle décrite précédemment mais dans ce cas, le calcul de la pente baroréflexe est effectué à partir des fluctuations spontanées de fréquence cardiaque et de pression artérielle. Chaque augmentation (ou diminution) de l'intervalle RR consécutive à une augmentation (ou une diminution) de la pression artérielle systolique détermine une séquence.⁹¹

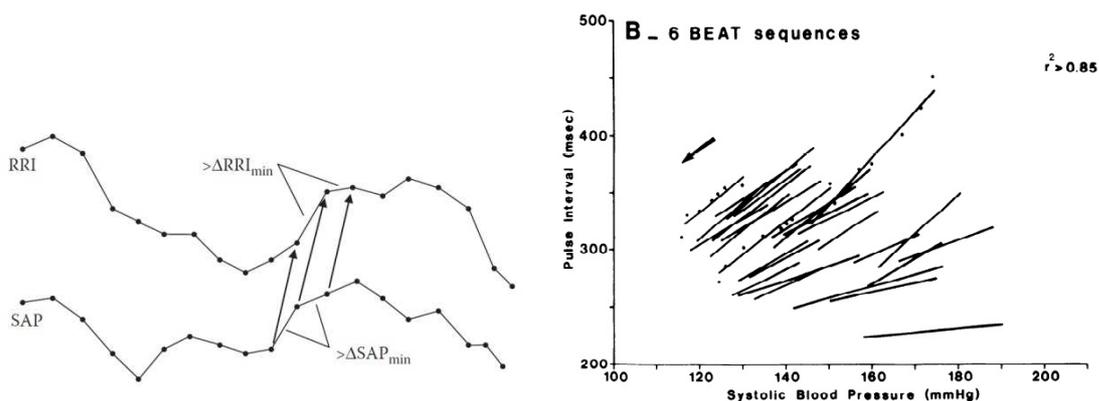


Figure 26. Mesure de la sensibilité baroréflexe par la méthode des séquences. D'après Kuusela, 2012.⁹¹

SAP: Systolic arterial pressure; RRI: RR interval

Plusieurs critères doivent être remplis pour qu'une séquence soit acceptable pour le calcul de la pente baroréflexe. Tout d'abord, les fluctuations du RR et de la pression artérielle systolique doivent suivre la même direction pour au moins trois battements. Deuxièmement, les variations de pression artérielle systolique et d'intervalle RR doivent dépasser une certaine valeur prédéterminée. On utilise en général 0.5 mmHg pour la pression artérielle systolique et 1 ms pour le RR. Enfin, il convient d'analyser séparément les séquences ascendantes et descendantes, car les réponses réflexes qui les sous-tendent font intervenir des mécanismes physiologiques différents. En règle générale, seule une partie des RR enregistrés débouche sur des séquences satisfaisant les critères. Il est donc nécessaire de procéder à un enregistrement suffisamment long, généralement 15 minutes, afin d'obtenir un nombre de séquences satisfaisant pour le calcul de la pente. Ce nombre de séquences est lui-même dépendant de l'âge, et des caractéristiques du sujet.⁹¹ Il est admis que la nature des oscillations ainsi observées est principalement

d'origine respiratoire. Par conséquent, la fréquence et l'amplitude respiratoire sont des variables pouvant influencer la mesure, et peuvent donc être contrôlées par l'expérimentateur si la situation l'exige.⁹¹

2.4. La méthode spectrale

Les méthodes du domaine fréquentiel utilisées dans l'analyse de la VFC sont également applicables au calcul de la sensibilité baroréflexe. En appliquant une transformation rapide de Fourier aux signaux, on obtient deux spectres fréquentiels d'apparences similaires.^{91,93} Ils présentent tous deux un pic de haute fréquences (0.15-0.4 Hz) modulé par la respiration, un pic de basses fréquences (0.04-0.15 Hz) déterminé par les systèmes de régulation de la pression artérielle, et un pic très basses fréquences (0.003-0.04 Hz) supposé dû à la thermorégulation et à d'autres mécanismes de contrôles hormonaux.⁹¹ Si le temps d'enregistrement est suffisamment long (> 30min) il est possible de voir apparaître une bande d'ultra basses fréquences (<0.003 Hz). On peut ainsi calculer la sensibilité baroréflexe à partir du rapport entre la puissance spectrale des intervalles RR et la puissance spectrale des valeurs de pression artérielle systolique pour une plage de fréquence donnée.⁹¹

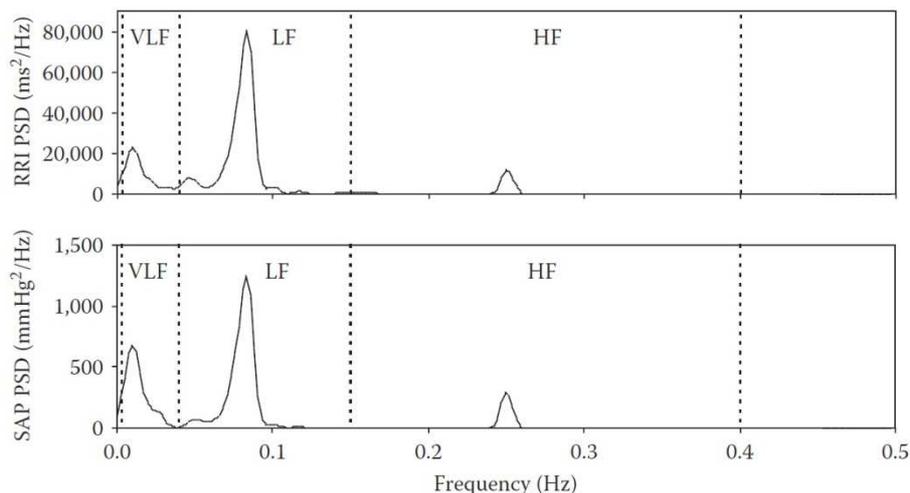


Figure 27. Mesure de la sensibilité baroréflexe par l'analyse fréquentielle. D'après Kuusela, 2012.⁹¹

SAP: Systolic arterial pressure; RRI: RR interval

Une limite de cette approche est qu'elle ne garantit pas que les oscillations de l'intervalle RR soient synchrones avec les oscillations de la pression artérielle systolique sur la bande de fréquences choisie. Par exemple, si lors d'un enregistrement une vraie oscillation se produit sur l'intervalle RR mais pas sur la pression artérielle, puis que le phénomène inverse se produit en fin d'enregistrement, le calcul de la sensibilité baroréflexe donnera un résultat pouvant sembler cohérent mais qui sera en réalité erroné, puisque calculé à partir de deux événements indépendants l'un de l'autre. Afin d'éliminer ce biais, il faut s'assurer que les fluctuations observées sur les deux tracés soient corrélées entre elles, pour une fréquence donnée. Cette corrélation appelée cohérence est comprise entre 0 et 1. Une valeur de 1 indique que les signaux oscillent de manière identique dans le temps. En d'autres termes, l'amplitude de leurs oscillations varie de façon synchrone, et leur différence de phase est constante. La cohérence ne renseigne donc pas sur la force des oscillations mais seulement sur leurs similarités. Par

exemple, de hautes valeurs de cohérence peuvent être observées sur des plages de fréquences où la puissance spectrale est négligeable. En règle générale, on définit un seuil de cohérence supérieur à 0,5 pour le calcul de la sensibilité baroréflexe. Ce seuil garantit que le gain baroréflexe sera bien calculé à partir d'événements synchronisés entre eux.⁹¹ Enfin, comme le baroréflexe détermine une réponse cardiaque suite à une perturbation de pression artérielle et non le contraire, il est nécessaire de s'assurer que les fluctuations de pression artérielle systolique précèdent bien les variations d'intervalles RR. Autrement dit, que la différence de phase entre les deux signaux est négative.⁹¹

3. LA TURBULENCE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

3.1. Bases physiologiques

Le phénomène de turbulence de la fréquence cardiaque fut mis en évidence par Schmidt et son équipe dans les années 1990s.⁹⁴ Il s'agit d'une accélération suivie d'une décélération de la fréquence cardiaque faisant suite à une extrasystole ventriculaire (ESV). Contrairement aux battements physiologiques du cœur qui ont pour origine la dépolarisation des cellules sinusales, l'ESV naît de la dépolarisation spontanée d'un groupe de cellules ventriculaires appelé foyer ectopique ventriculaire. L'impulsion électrique créée n'emprunte pas la voie normale de conduction (faisceau de His), et se propage plus lentement dans les ventricules. La contraction ventriculaire ainsi étalée dans le temps perd de son efficacité. La turbulence de la fréquence cardiaque décrit donc la réponse baroréflexe induite par la chute transitoire de pression artérielle consécutive à une ESV. La baisse de la pression artérielle causée par cette contraction inefficace du myocarde déclenche une activation de l'arc baroréflexe qui provoque une inhibition vagale ainsi qu'une stimulation orthosympathique induisant une vasoconstriction et une accélération de la FC.⁹⁵ Lorsque le cœur reprend un rythme sinusal, le volume d'éjection systolique redevient normal et ce surajoute aux mécanismes hémodynamiques compensatoires survenus après l'ESV. En conséquence, cela provoque une hausse de la pression artérielle qui, en retour, déclenche un ralentissement de la fréquence cardiaque due à l'inhibition sympathique et au retour du tonus vagal.^{95,96}

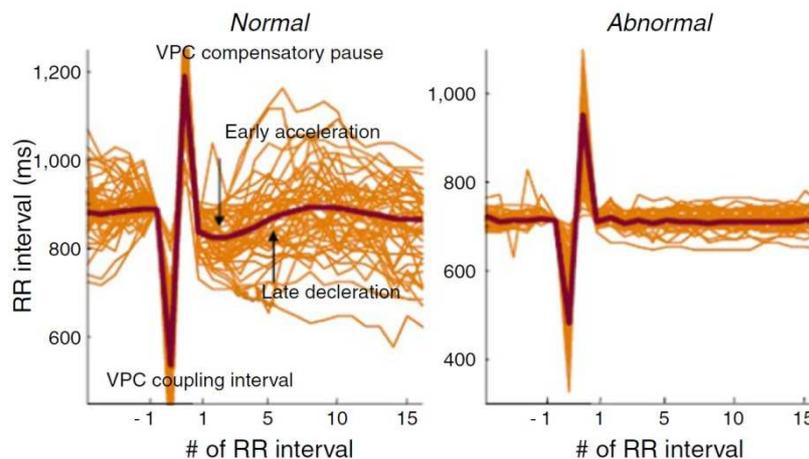


Figure 28. Aspects du tachogramme de turbulence de la fréquence cardiaque chez un sujet sain et chez un sujet pathologique. D'après Bauer et al.,2008.⁹⁵

VPC: Ventricular premature complex

Les interactions entre la pression artérielle et la fréquence cardiaque peuvent être observées en représentant sur un même graphe les valeurs de pression artérielle battement après battement et le tachogramme de l'ESV. La pression artérielle chute puis augmente pour atteindre un pic aux alentours du 8^{ème} battement post ESV puis retourne à sa valeur initiale. Les intervalles RR présentent un comportement similaire avec un certain délai. Comme on pourrait s'y attendre, de fortes corrélations ont été démontrées entre la turbulence de la fréquence cardiaque et la sensibilité baroréflexe.⁹⁷ Les études pharmacologiques ont démontré une quasi-disparition de la turbulence cardiaque après blocage pharmacologique des récepteurs muscariniques par l'atropine⁹⁸ alors que les bêta-bloquants n'induisent qu'un effet modeste.⁹⁹

3.2. Techniques de mesure

La procédure consiste à superposer les évènements ventriculaires enregistrés sur toute la durée de l'ECG afin d'extraire des paramètres caractéristiques communs, qui seront moyennés sur la totalité des évènements analysés. En règle générale, on établit un seuil minimal de 5 ESV pour l'estimation des indices de turbulence cardiaque, bien que certains travaux pratiquent le calcul de la TFC même avec une seule ESV.⁹⁵

On procède d'abord à l'alignement des tachogrammes de toutes les ESV valides trouvées sur un ECG de 24h. Une ESV exploitable pour l'analyse doit comprendre deux intervalles RR avec un rythme sinusal précédant l'ESV, l'intervalle de couplage (temps entre le dernier battement sinusal et l'ESV), le repos compensateur, ainsi que 15 intervalles RR sinusaux succédant l'ESV. Si le tachogramme est contaminé par des battements ectopiques, il est exclu de l'analyse. Sont exclus également les ESV non suivies d'une pause compensatoire (ESV interpolées). Les tachogrammes ainsi retenus sont moyennés pour obtenir un tachogramme global à partir duquel seront extraits deux indices : le *turbulence onset* (TO) et la *turbulence slope* (TS), qui correspondent respectivement à l'accélération et à la décélération de la fréquence cardiaque après l'ESV. Le TO est calculé via l'équation : $TO = ((RR_1 + RR_2) - (RR_2 + RR_1)) / (RR_2 + RR_1) * 100$; où RR_1 et RR_2 sont les intervalles RR précédant immédiatement l'intervalle de couplage de l'ESV, et RR_1 et RR_2 sont les deux intervalles RR succédant immédiatement la pause compensatrice.⁹⁵

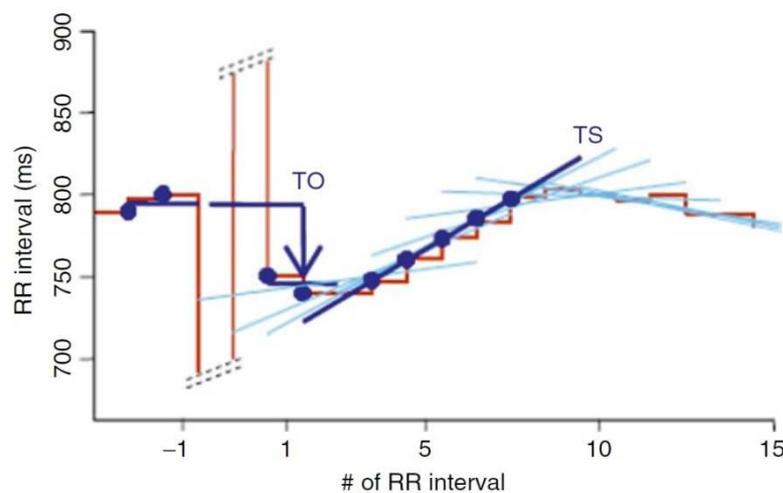


Figure 29. Représentation graphique du turbulence onset et de la turbulence slope. D'après Bauer, 2008.⁹⁵

Un TO négatif est considéré comme normal et caractérise l'accélération de la fréquence cardiaque survenant immédiatement après l'ESV. Le second paramètre, TS, est défini comme la pente maximale de la droite de régression tracée sur toutes les séquences de 5 RR consécutifs au sein des 15 premiers intervalles RR suivant l'ESV. Une valeur de TS supérieure ou égale à 2.5 ms/battement est considérée comme normale. Elle caractérise une baisse rapide de la fréquence cardiaque après son accélération initiale, signe d'une bonne réactivité parasympathique. Les études sur la stratification des risques ont permis d'établir des seuils de classification selon trois catégories. Catégorie 0 : TO et TS normales ; catégorie 1 : TO ou TS anormale ; et catégorie 2 : TO et TS anormales. En cas d'absence d'ESV sur l'enregistrement, les patients sont parfois classés dans la catégorie 0.^{94,95,100}

3.3. Intérêts et limites de la turbulence de fréquence cardiaque

L'intérêt premier de la turbulence de fréquence cardiaque est sa simplicité. Son calcul n'est pas affecté par un grand nombre de paramètres, tel que la taille de la fenêtre ou la sélection de limites fréquentielles. Par ailleurs, elle n'implique pas ou peu la subjectivité de l'évaluateur, contrairement à ce qui peut se produire lors de la lecture d'un ECG lors de l'exclusion des segments artéfactés, par exemple. Enfin, elle ne comprend que deux indices dont les valeurs seuils ont été validées par de nombreuses études cliniques. Son intérêt pronostique a été démontré notamment sur la stratification des risques après un infarctus du myocarde. La turbulence de fréquence cardiaque présente une valeur pronostique tout aussi forte, voire meilleure, que la variabilité de la fréquence cardiaque.^{96,101} Pareillement à la variabilité de la fréquence cardiaque, la turbulence de fréquence cardiaque ne peut être mesurée chez les patients en fibrillation auriculaire, ce qui représente une limite dans l'exploration du SNA de populations spécifiques telles que les personnes âgées. Par ailleurs, les enregistrements ECG doivent comporter un nombre suffisant d'ESV, ce qui peut être problématique chez des populations jeunes ou en bonne santé. Enfin, cela rend aussi difficile l'utilisation d'enregistrement courts (<24h), même s'ils peuvent apporter des observations cliniques intéressantes dans certains cas, notamment chez les personnes souffrant d'apnée du sommeil.¹⁰²

4. PHASE RECTIFIED SIGNAL AVERAGING (PRSA)

Les fluctuations de la fréquence cardiaque au cours du temps sont le résultat combiné d'influences oscillatoires provenant entre autres de la respiration, des baroréflexes, et de la thermorégulation, associées à des perturbations intermittentes provoquées par l'exercice ou le stress physique ou mental. Ainsi, le tracé du RR au cours du temps est non stationnaire, il présente un ensemble d'oscillations périodiques désynchronisées, caractéristiques des systèmes complexes. La méthode PRSA consiste à identifier des segments périodiques prédéfinis contenus dans le signal, puis à les aligner en phase, afin d'en extraire des indices communs. Typiquement, elle permet de quantifier la capacité d'accélération (AC) ou de décélération cardiaque (DC), en moyennant des portions du signal déterminant respectivement des phases d'allongement ou de raccourcissement de l'intervalle RR.¹⁰³

La procédure repose sur cinq étapes, que nous illustrons dans le cas d'un calcul de la capacité de décélération cardiaque. On définit tout d'abord des points (intervalles RR) spécifiques qui serviront d'ancrage au phasage des oscillations dont on souhaite extraire les caractéristiques. Dans notre exemple, chaque intervalle RR plus long que son précédent est identifié comme un point d'ancrage. Dans un deuxième temps, des segments de longueurs prédéfinis sont sélectionnés. Puis, on procède au

phasage en alignant tous les segments sur leur point d'ancrage. On calcule ensuite la moyenne des valeurs de tous les intervalles RR choisis comme points d'ancrage ($X(0)$), ainsi que la moyenne des intervalles RR précédant ($X(-1)$) et succédant ($X(1)$) immédiatement chaque point d'ancrage. Le calcul de la capacité de décélération (ou d'accélération) est alors défini par la formule $DC(AC)=[X(0)+X(1)-X(-1)-X(-2)]/4$. Graphiquement, la capacité moyenne du cœur à accélérer ou à décélérer est caractérisée par la déflexion de la courbe obtenue après rectification de phase et moyennage du signal.¹⁰⁴

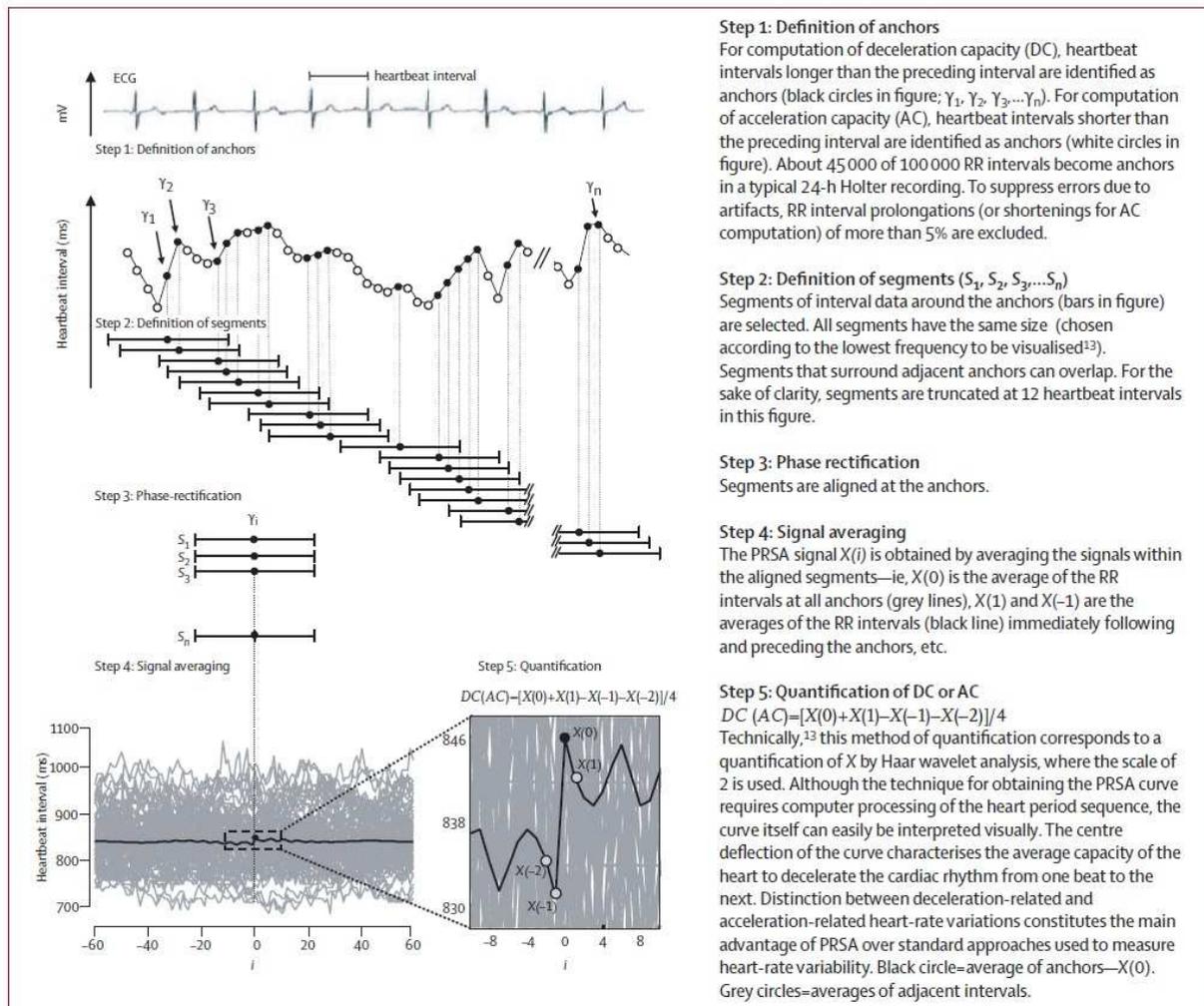


Figure 30. Les différentes étapes de l'analyse par la PRSA. D'après Bauer et al., 2006.¹⁰⁴

4.1. Applications cliniques de la PRSA

La PRSA fut initialement développée pour mieux évaluer les risques de mortalité chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde. Il a en effet été démontré que dans cette population, la capacité de décélération cardiaque était un paramètre prédicteur de mortalité plus puissant que la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou que le SDNN, ce qui tend à montrer un effet protecteur du contrôle vagal post infarctus.¹⁰⁴ Des valeurs seuils de DC ont été établies à partir de ces travaux afin de classer les patients à risque de mortalité élevé ($DC < 2.5ms$), modéré ($4.5-2.6ms$), ou faible ($DC > 4.5ms$). Dans la continuité de ces investigations, la notion d'insuffisance autonome sévère

(IAS) fut introduite en combinant les indices de PRSA à ceux de la HRT. Une IAS fut définie comme positive si les patients manifestaient à la fois des indices de TO et de TS anormaux combinés à une valeur de DC < 4,5.¹⁰⁵ Enfin, l'intérêt pronostique de la mesure de la PRSA a aussi été démontré sur d'autres populations, notamment chez les séniors. Dans cette population, on note une augmentation des valeurs de AC et une diminution de la DC par rapport à des sujets jeunes.¹⁰⁶

Le chapitre qui suit présente les caractéristiques du vieillissement en lien avec le contrôle autonome cardiaque.

Chapitre IV : Vieillessement et Système Nerveux Autonome

1. MECANISMES DU VIEILLESSEMENT

Le vieillissement est le résultat de facteurs intriqués, à la fois intrinsèques et extrinsèques, qui impactent l'organisme à l'échelle moléculaire, cellulaire, et systémique. Un grand nombre de théories ont été développées pour tenter d'expliquer les modifications biologiques et les répercussions cliniques qui surviennent avec l'avancée en âge. Les principaux mécanismes concernés impliquent des facteurs génétiques, mitochondriaux et protéiques auxquelles s'ajoute l'influence d'éléments externes tels que l'alimentation et l'activité physique.^{107,108}

1.1. Facteurs génétiques

1.1.1. Patrimoine génétique

Bien qu'aucun gène spécifique au vieillissement ne soit connu à ce jour, un certain nombre de travaux tendent à montrer que le patrimoine génétique jouerait un rôle dans la longévité.¹⁰⁸ Chez l'animal, la mutation de gènes spécifiques conduit à une augmentation de la durée de vie,^{108,109} alors que certaines maladies génétiques comme la progéria ou le syndrome de Wermer induisent au contraire, un vieillissement prématuré des tissus.^{108,110,111} Les individus porteurs de telles anomalies génétiques manifestent un phénotype caractéristique du sujet âgé. Certaines études chez des jumeaux ont montré que la part de l'héritabilité dans la longévité était de plus 35%.^{108,112}

1.1.2. Mutations génétiques

Cette théorie prédit que l'accumulation des mutations au sein du génome induit une altération progressive de la synthèse protéique qui serait responsable des manifestations physiologiques liées au vieillissement.^{107,113} Selon cette théorie, la sénescence cellulaire proviendrait d'une diminution de la capacité de réparation de l'ADN avec l'avancée en âge. Ces hypothèses émanent du constat que les espèces animales dotées d'une grande longévité ont une activité cellulaire presque cinq fois supérieure à celle des espèces à durée de vie courte, telle que les souris et les rats.^{107,114} On a donc supposé que ces espèces étaient dotées de mécanismes de réparation plus robustes permettant de prévenir le vieillissement cellulaire.^{107,115} Ainsi, certains travaux chez des souris ont montré que les cellules âgées du cerveau et du foie ont une capacité de réparation diminuée par rapport à des cellules jeunes,¹¹⁶ et que la fréquence des mutations augmente avec l'âge.^{107,117} Cependant, tous les tissus, ne sont pas le lieu de telles perturbations, et certains biologistes s'accordent sur le fait que les mutations génétiques à elles seules ne peuvent expliquer l'ampleur du déclin fonctionnel associé au vieillissement.^{107,118}

1.1.3. Raccourcissement des télomères

Les télomères sont des complexes protéiques situés à l'extrémité des chromosomes protégeant le génome contre la perte d'information. A chaque nouvelle division cellulaire, une petite portion des télomères est perdue, jusqu'à un seuil critique à partir duquel la cellule commence à subir des altérations ou déclenche son autodestruction par apoptose.¹¹⁹ Il a été mis en évidence que la longueur des télomères était très bien corrélée aux capacités de réplifications des cellules.^{108,120} Les individus atteints de progéria ont des télomères raccourcis.^{108,121} La réactivation expérimentale d'enzymes télomérases montre que les cellules deviennent capables de se diviser indéfiniment sans manifester de signes du vieillissement.^{108,122,123} De même, dans une grande majorité de cancer, les télomérases sont

désinhibées, ce qui explique que les cellules continuent de se multiplier même après que les télomères soient totalement érodés. L'inactivation des télomérases constitue l'un des axes de recherche sur le traitement du cancer.^{108,124}

1.1.4. Mécanismes épigénétiques

L'épigénétique est un domaine de la biologie qui connaît un essor fleurissant depuis ces dix dernières années. Cette discipline étudie les mécanismes influençant, de manière transmissible et réversible, l'expression des gènes sans altération des séquences des nucléotides. Ces processus peuvent être déclenchés par des facteurs intrinsèques tels que le métabolisme, et des facteurs extrinsèques comme le régime alimentaire et l'exercice. Ainsi, chez certaines espèces reptiles par exemple, la température détermine le sexe des embryons. Les phénomènes épigénétiques seraient impliqués dans le développement de certaines maladies et dans le vieillissement. Les principaux mécanismes moléculaires mis en jeu comprennent la méthylation de l'ADN et des remaniements de compaction de la chromatine par modification des histones (méthylation et acétylation).^{107,125}

Les facteurs épigénétiques pourraient expliquer pourquoi la contribution du patrimoine génétique dans la longévité n'est que d'environ 30%.^{107,126} En effet, il a été montré que chez des jumeaux homozygotes âgés de 50 ans, les différences de méthylation de l'ADN et d'acétylation des histones dans les cellules lymphocytes étaient plus importantes que chez des homologues âgés de 3 ans.^{107,127} De plus l'expression des gènes différait également davantage entre homozygotes âgés qu'entre homozygotes jeunes. Deux génomes identiques à la naissance peuvent donc subir différents remodelage épigénétiques au cours d'une vie, ce qui peut potentiellement résulter en des disparités dans l'altération des fonctions physiologique et devant les vulnérabilités face aux maladies. La fragilité, que nous définirons brièvement comme un état de vulnérabilité accrue face au stress physique, social ou psychologique, a été associée à une diminution de la méthylation de l'ADN (responsable de l'expression des gènes) contenu dans les cellules sanguines.^{107,128} Par ailleurs, il a été rapporté qu'une diminution de l'acétylation post-traductionnelles des histones se produisait avec l'âge, induisant une diminution de l'expression génique, par condensation renforcée de la chromatine.^{107,129}

1.2. Mitochondrie et stress oxydatif

1.2.1. Stress oxydant

Originellement proposée par Harman en 1956,¹³⁰ cette théorie stipule que certains produits du métabolisme oxydatif, les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), induisent des dommages au niveau des constituants cellulaires que sont les membranes lipidiques, l'ADN, et les protéines. En s'associant aux lipides membranaires, les DRO forment du peroxyde lipidique qui serait un constituant principal de la lipofuscine, un marqueur d'âge des cellules fortement consommatrices d'oxygène telles que les neurones, les cardiomyocytes, ou encore les néphrons.^{107,131}

Le développement des techniques de spectrophotométrie et d'immunologie a permis de mettre en évidence le phénomène d'oxydation protéique avec l'avancée en âge. Ces dégradations moléculaires induites par le stress oxydatif ont été proposées comme un mécanisme important du déclin physiologique lié à l'âge. Ces découvertes ont suscité l'intérêt des chercheurs quant à l'emploi de molécules anti-oxydantes afin de lutter contre le vieillissement.¹⁰⁷ Chez l'animal, certains antioxydants de synthèse ont démontré des effets favorables sur la durée de vie de souris.¹³² En revanche, des études

sur des souris génétiquement modifiées chez qui l'expression d'enzymes antioxydantes étaient sur- ou sous-exprimée, n'ont pas démontré d'influence significatives de ces molécules sur la longévité.¹³³ Chez l'humain, les essais cliniques n'ont pas démontré d'allongement de la durée de vie ou de diminution des maladies liées à l'âge suite à la prise de vitamines A, C, E, ou de produits tels que les polyphénols et les carotènes.¹⁰⁷ Une méta-analyse de 2007 rapporte même une augmentation de la mortalité toute causes chez les personnes supplémentées en antioxydants.^{107,134} Bien que la majorité des DRO soit produit dans la mitochondrie, il est également admis qu'un grand nombre de réactions extra mitochondriales catalysées par des enzymes oxydases telles que la monoamine oxydase, ou encore la NADPH oxydase, contribuent également au stress oxydatif. Ces enzymes peuvent jouer un rôle important dans l'altération des facteurs de signalisation.^{107,135}

Si les essais cliniques portés sur la supplémentation en vitamines n'ont pas démontré d'effet favorable, une autre stratégie de prévention a suscité l'intérêt des chercheurs, l'exercice physique. Chez les mammifères et notamment chez l'humain, les études observationnelles montrent que la dépense énergétique est positivement corrélée à la longévité des individus.¹¹⁴ Cette observation est contre intuitive avec ce que l'on pourrait attendre de la théorie du stress oxydant : en augmentant le travail mitochondrial, l'exercice devrait accentuer le stress oxydatif et induire une détérioration accélérée des cellules. Afin d'apporter une explication à ce phénomène, il est nécessaire d'introduire la notion d'hormèse, qui décrit les réponses d'un système biologique soumis à différentes doses d'un agent chimique donné. Dans un tel système, l'exposition à de faibles doses induit une stimulation alors que des doses plus fortes provoquent une réponse d'inhibition.^{107,136} Ainsi, l'exposition modérée à des agents vecteurs de stress cellulaire tel que les toxines, les radiations, les DRO peut induire une réponse adaptative favorable rendant l'organisme plus résistant à des menaces ultérieures plus importantes.^{107,137} Dans le même sens, le stress oxydatif induit par l'exercice régulier aurait un effet protecteur sur l'oxydation de protéines et de l'ADN, sur la régulation des systèmes antioxydants, notamment des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN.^{107,138,139}

En résumé, les dérivés réactifs de l'oxygène semblent avoir des effets ambivalents sur la fonction cellulaire. Alors qu'il est bien admis qu'ils endommagent les membranes, protéines, et acides nucléiques, ils peuvent néanmoins, à des doses modérées, jouer un rôle protecteur en stimulant les mécanismes enzymatiques antioxydant.

1.2.2. Dysfonction mitochondriale

Dans la lignée des travaux conduits sur le stress oxydatif, les chercheurs ont naturellement porté une attention particulière sur la mitochondrie, organelle siège de la respiration cellulaire. La mitochondrie est munie de son propre ADN, qui peut par conséquent être la cible majeure des radicaux libres produits lors de la phosphorylation oxydative. En raison de sa proximité avec les chaînes de transport d'électrons, et d'une absence de protéines histones protectrices, l'ADN mitochondrial (ADNm) est plus vulnérable que l'ADN nucléaire face aux agents oxydatifs. Il peut ainsi faire l'objet de mutations conduisant progressivement à une détérioration des capacités de la cellule à produire de l'énergie.^{107,140} Des modèles de souris chez qui les enzymes ADNm polymérase ont été rendues défectueuses montrent que la durée de vie de ces animaux est raccourcie et que les individus présentent des signes phénotypiques de vieillissement précoce, tels qu'une perte de poils, de l'ostéoporose, de la sarcopénie, et un élargissement du cœur.^{107,141} De façon intéressante, l'exercice aérobie a démontré un effet favorable sur ce modèle de souris en réduisant la fréquence des mutations au sein de l'ADNm et en

stimulant la biogénèse mitochondriale. Après 5 mois d'exercice en endurance, les individus ont vu leur longévité augmentée et présentaient une atténuation des signes du vieillissement.^{107,142} Par ailleurs, on a pu mettre en évidence un allongement de la durée de vie chez des souris transgéniques sur-exprimant les gènes codant certaines catalases mitochondriales.^{107,143} Enfin, chez le nématode, l'augmentation de l'activité mitochondriale induite par inhibition de la glycolyse a démontré une augmentation de la longévité associée à une plus grande production de radicaux libres et une meilleure activité enzymatique.^{107,144} La production modérée d'agents oxydants semble donc favorable pour booster l'action des catalases au sein des mitochondries.

1.3. Altération des protéines

Cette théorie stipule que l'altération des fonctions cellulaires pourrait être due à des modifications post-traductionnelles de la conformation des protéines. Les premiers arguments en faveur de cette théorie émergent du constat que le taux de collagène compris dans certains tissus augmente avec l'âge.^{107,145} De plus, il a été montré que des formes altérées de protéines, notamment d'enzymes, existent dans les cellules séniles, et que le rendement de ces dernières est moindre. Ces détériorations protéiques seraient dues à trois mécanismes principaux :^{107,146} l'oxydation, la nitrosylation et la glycation. La glycation est un processus bien connu, qui touche majoritairement les protéines de la matrice extracellulaire et celles avec un turn-over bas. L'exposition prolongée au glucose aboutit à la formation de produits terminaux de la glycation, ou produits de Maillard, qui sont impliqués dans le vieillissement des cellules endothéliales, l'athérosclérose, les pathologies cardiovasculaires et les troubles rénaux.¹⁰⁸ En ce sens, le régime alimentaire jouerait un rôle déterminant dans l'avancée de ce processus, tout comme certaines maladies telles que le diabète. Les mécanismes d'altération de la conformation des protéines seraient aussi impliqués dans le vieillissement pathologique et l'apparition des maladies neurodégénératives.^{108,147} Enfin, outre les phénomènes d'altération de la conformation protéique, les cellules vieillissantes manifestent également de moindres capacités à dégrader et renouveler des protéines endommagées. Les enzymes impliquées dans ces mécanismes, les protéases, sont en effet moins actives, ce qui contribue à l'accumulation progressive de protéines non fonctionnelles, dans le cytoplasme mais aussi dans les mitochondries.^{107,147} De plus, il a été montré que le nettoyage des déchets issus de la destruction des protéines endommagées était également moins efficace en raison d'un déclin de l'activité autophagique associé à l'âge.^{107,148}

1.4. Facteurs extrinsèques

Les mécanismes présentés ci-avant peuvent être modulés par des facteurs extrinsèques pouvant favoriser ou ralentir le vieillissement physiologique normal. Les principaux étant l'activité physique, l'alimentation et la survenue de maladies.¹⁰⁸

1.4.1. Activité physique

Il est bien reconnu que les personnes actives maintiennent plus longtemps leurs fonctions cardiorespiratoires, neuromusculaires et cognitives par rapport à des sujets peu actifs ou sédentaires.^{108,149} Chez les inactifs, le potentiel aérobie décline d'environ 1% par an et la force musculaire de 1% après 60ans.^{108,150} La perte des capacités fonctionnelles peut être ralentie à tout âge grâce à l'exercice régulier. Par ailleurs, l'inactivité physique est fortement associée à l'augmentation des risques cardiovasculaires.¹⁵¹

1.4.2. Alimentation

Si la restriction calorique à des effets attestés chez l'animal en allongeant la durée de vie, ce phénomène n'est pas prouvé chez l'homme.^{108,152} Cependant, il est avéré qu'un régime hypercalorique favorise l'apparition de diabète et l'accumulation de plaques d'athéromes conduisant notamment à l'altération précipitée des vaisseaux et au vieillissement accéléré des tissus.¹⁰⁸ Par ailleurs, les régimes pauvres en lipides saturés et riches en Oméga-3 sont bénéfiques pour le maintien des fonctions systémiques et retardent l'apparition des maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.¹⁰⁸

1.4.3. Maladies

Le déclin fonctionnel lié au vieillissement non pathologique peut être accéléré par la survenue de maladies ou d'événements défavorables. Ainsi, la maladie chronique ou aigüe peut amener plus rapidement l'individu vieillissant en dessous du seuil de dépendance de façon irréversible ou transitoire.^{108,153}

1.5. Marqueurs biologiques du vieillissement

L'usage de biomarqueurs paraît plus représentatif que l'âge chronologique afin de quantifier le vieillissement de l'organisme. L'augmentation des taux sanguins en cytokines TNF- α , IL-6 et CRP a été associée à la perte de masse musculaire, à la survenue de pathologies cardiovasculaires et respiratoires, et aux cancers. Ils représentent un bon reflet de l'état physiologique du sujet vieillissant.¹⁵⁴

2. LE VIEILLISSEMENT DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Le vieillissement du système nerveux peut être considéré sous deux approches distinctes mais en interrelations : le vieillissement physiologique normal, et le vieillissement pathologique qui réfère aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Dans cette partie nous présenterons uniquement les mécanismes impliqués dans le vieillissement normal.

2.1. Vieillessement neuronal

La sénescence neuronale se caractérise par un ensemble de modifications à la fois structurelles et fonctionnelles des cellules nerveuses, mais ne s'accompagne pas d'une réduction importante du nombre de cellules, ce qui est le cas dans le vieillissement pathologique. Le neurone du sujet âgé présente une moindre arborescence dendritique qu'une cellule plus jeune ainsi qu'une quantité plus faible de terminaisons synaptiques. Par ailleurs, la taille des neurones diminue et les gaines de myéline disparaissent partiellement ce qui impacte la vitesse de conduction des potentiels d'action, notamment dans le système nerveux périphérique. La capacité de synthèse des neurotransmetteurs est altérée en raison d'une dégradation importante des enzymes cytoplasmiques ce qui conduit à une déplétion en neurotransmetteurs. En outre, cette perte n'est pas ou peu compensée par une plus forte activité des récepteurs, et peut s'accompagner au contraire d'une diminution de leur nombre. La fonction réceptrice des neurones afférents se détériore et la fente synaptique s'élargit. Collectivement, ces modifications amènent également à une altération de la plasticité synaptique.¹⁵⁵

Les cellules microgliales, pour leur part, ne semblent pas être trop affectées par le vieillissement normal, même si des travaux chez l'animal démontrent que les capacités de régénération axonale après lésion dans le système nerveux périphérique sont amoindries et ralenties chez des sujets âgés par

rapports à des sujets jeunes. Ces altérations ont été attribuées à un déficit de la fonction des macrophages, qui sont nécessaires au nettoyage des débris axonaux.¹⁵⁵

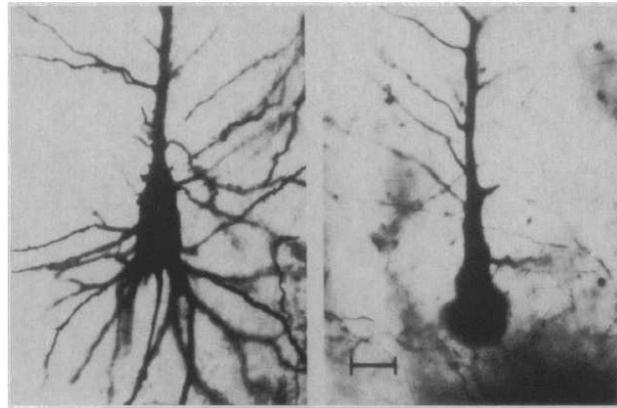


Figure 31. Aspect d'un neurone pyramidal chez un sujet jeune (à gauche) et chez un sujet âgé (à droite). D'après Lipsitz et Goldberger, 1992.¹⁵⁶

2.2. Efférences orthosympathiques

Les cellules des voies efférentes sympathiques se conservent relativement bien avec l'âge. Des autopsies réalisées sur des cadavres humains indiquent que les populations de neurones des ganglions para et prévertébraux ne subissent pas de perte importante en vieillissant, bien que des altérations structurales touchent les dendrites, les axones et les synapses.^{157,158} Une caractéristique de ces modifications est la dystrophie neuroaxonale, qui se manifeste par un gonflement pathologique de l'axone.¹⁵⁸ Il est possible que les détériorations des neurones et de leurs cibles puissent s'influencer réciproquement.¹⁵⁹

L'enregistrement direct de l'activité nerveuse sympathique par microneurographie indique une augmentation des décharges neuronale de repos avec l'âge.^{160,161} Celle-ci s'accompagne d'un taux plus élevé en noradrénaline circulante, ainsi que d'une augmentation du flux orthosympathique à destination des glandes surrénales.¹⁶³ On constate également une hausse du spillover (débordement) en noradrénaline au niveau cardiaque et hépatique.¹⁶⁴ Cependant, cette hausse d'activité nerveuse orthosympathique semble contrebalancée par une désensibilisation des récepteurs adrénergiques, notamment aux niveaux cardiaque et vasculaire. L'administration de bêta agonistes met en évidence un émoussement des réponses cardiovasculaires qui serait en cause dans le déclin de la fréquence cardiaque maximale accompagnant le vieillissement.¹⁶⁵ Ainsi, il est possible que ces phénomènes conjoints soient le résultat de mécanismes compensatoires : la baisse de sensibilité des récepteurs à l'adrénaline pourrait être à la fois une cause et une conséquence de l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique, et réciproquement.

2.3. Efférences parasympathiques

Les modifications subies par les nerfs parasympathiques avec l'âge sont moins bien renseignées dans la littérature. Les études animales révèlent une baisse d'environ 10% de la vitesse de conduction des fibres nerveuses vagues myélinisées, alors que la vitesse de conduction des fibres non myélinisées semble conservée.^{166,167} A cela s'ajouterait une diminution du nombre de cellules dans certaines régions du noyau moteur dorsal du vague ainsi que du noyau ambigu.¹⁶⁸ Aussi, à l'instar des

récepteurs adrénérgiques, les récepteurs cholinérgiques subissent probablement des détériorations, comme l'attestent la moindre augmentation de la fréquence cardiaque qui accompagne le blocage pharmacologique muscarinique.¹⁶⁹

2.4. Afférences viscérales

Bien que le nombre de neurones sensoriels reste relativement bien conservé, les modifications structurales des cellules provoquent une altération des influx parvenant aux centres végétatifs. Inéluctablement, cela retentit sur l'intégration des signaux afférents et sur les réponses émises par les contingents para et orthosympathique pour un stimulus d'une intensité donnée.¹⁵⁵

2.5. Réseau végétatif central

Les données d'IRM rapportent un déclin hétérogène du volume et de l'épaisseur de la matière grise corticale alors que l'évolution de la matière blanche est plus discutée.¹⁷⁰ Les mêmes divergences inter-études concernent les structures subcorticales du réseau végétatif comme l'amygdale et le thalamus.^{171,172} L'hypothalamus n'est également pas épargné puisqu'il perd progressivement de ses fonctions homéostatiques, et jouerait en outre un rôle régulateur du processus de sénescence.¹⁷³ Concernant le tronc cérébral, les études rapportent une atrophie située principalement dans les zones mésencéphaliques où l'on trouve notamment une perte de substance blanche associée à une accumulation de fer, un composé toxique pour les axones.¹⁷⁴ Les régions pontiques et bulbaires patissent d'une baisse de matière grise ainsi que d'une altération des fonctions gliales dans lesquelles s'agglomère aussi du fer générant un processus inflammatoire délétère.¹⁷⁴ Par conséquent, l'ensemble de ces modifications prédisposent à une dysfonction progressive des noyaux bulbaires pilotant les réponses végétatives (noyau du tractus solitaire, neurones ventro-latéraux, etc).

3. MODIFICATIONS DU CONTROLE AUTONOME CARDIOVASCULAIRE AU COURS DU VIEILLISSEMENT

3.1. Le système de conduction

Les altérations des cellules nodales associées aux vieillissement peuvent être le point de départ des troubles de la rythmicité, tels que la fibrillation atriale, qui constitue un facteur important de risque d'AVC.¹⁷⁵ Plus généralement, les troubles du nœud sinusal concerneraient environ 1 sujet sur 600 après l'âge de 65 ans.¹⁷⁶ Avec l'âge le nœud sinusal subit un remodelage structurel, et les cellules disparaissent progressivement par nécrose, apoptose et autophagie. Le nombre total de cellules perdues peut atteindre 90% après l'âge de 75 ans.¹⁷⁷ A cela s'ajoute une accumulation de tissu fibreux et d'élastine qui vient perturber la transmission électrique.¹⁷⁸ L'accumulation de collagène au sein du tissu de conduction conduirait à une isolation des cellules autorythmiques pouvant expliquer l'apparition de troubles du rythme.¹⁷⁹ Les études animales montrent un ralentissement de la fréquence de décharge spontanée des cellules nodales avec l'âge, laquelle, associée à une fibrose des branches du faisceau de His, expliquerait la diminution de la fréquence cardiaque intrinsèque.¹⁸⁰⁻¹⁸² Enfin, le nœud sinusal répondrait également moins bien aux stimulations sympathique et parasymphatique, ce qui est aussi l'un des mécanismes en jeu dans le déclin de la fréquence cardiaque maximale, et dans la diminution de la VFC.¹⁸³

3.2. Fonction autonome

3.2.1. La variabilité de la fréquence cardiaque

Longévité

Il est bien démontré que la plupart des indicateurs classiques de VFC déclinent avec l'âge.^{85,184–187} Cela est notamment vrai pour les indices temporels^{184,188} et fréquentiels,¹⁶ mais aussi pour les marqueurs non linéaires de variabilité, notamment $\alpha 1$ et β .^{189–191}

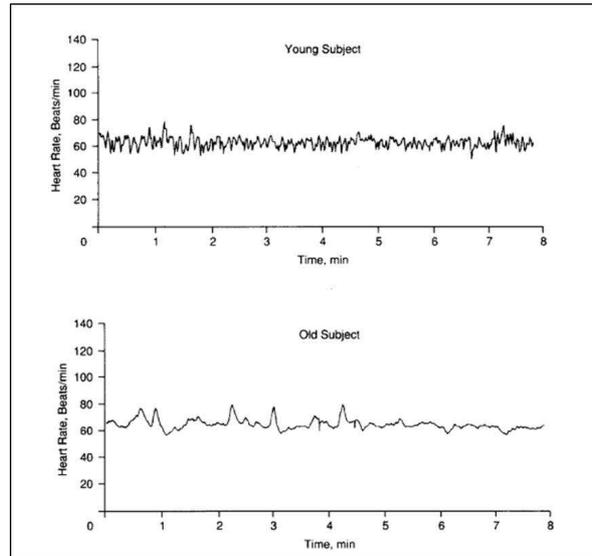


Figure 32. Aspect des fluctuations de la fréquence cardiaque au cours du temps chez un sujet jeune et chez un sujet âgé.¹⁵⁶

Les études transversales de Piccirillo et al. 1998 et Paolisso et al. 1999 sont les premières à avoir mis en évidence la baisse de VFC avec l'avancée en âge.^{192,193} Ces travaux ont montré également que les ultracentenaires présentent des valeurs d'activité parasympathique sensiblement plus élevées que des sujets âgés de 70 à 80 ans, et qu'ils auraient un ratio LF/HF également plus bas.^{85,193} Ces données ont été par la suite reproduites par l'équipe de Zulfiqar et collègues (2010) ainsi qu'Almeida-Santos et al. (2016) qui ont démontré que l'activité parasympathique (RMSSD) suit une distribution en U avec l'âge, atteignant son nadir à l'approche de la 8ème décennie, après quoi les valeurs de RMSSD sont de nouveau plus élevées.^{188,194}

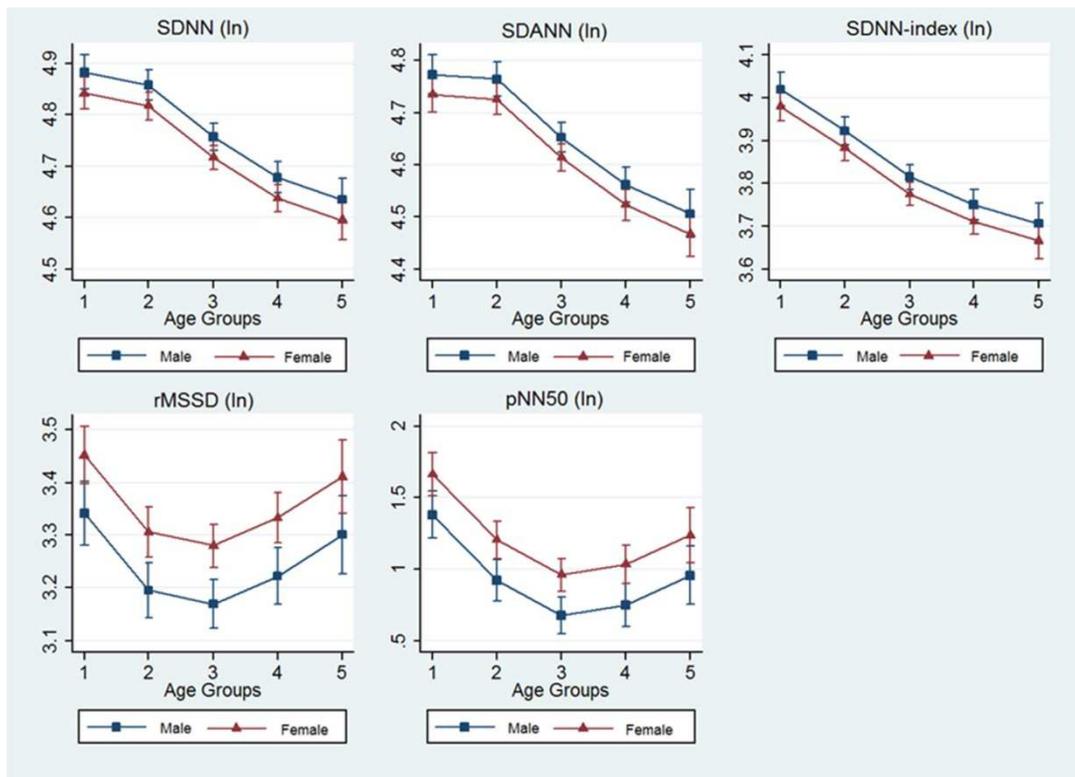
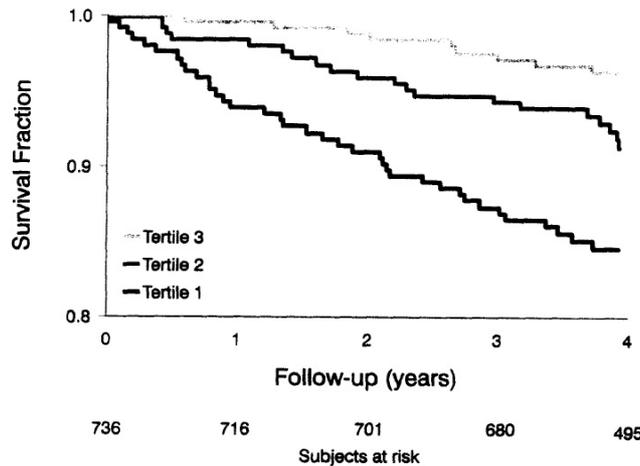


Figure 33. Evolution des indices de variabilité de la fréquence cardiaque selon différents groupes d'âge. D'après Almeida-Santos et al. 2016.¹⁸⁸

Ces études transversales suggèrent que l'activité autonome, et plus particulièrement l'activité parasympathique, serait un facteur de longévité, faisant du contrôle autonome cardiovasculaire un puissant marqueur de l'âge physiologique. Cependant, une étude longitudinale est venue jeter le doute sur ces conclusions. Shimuzu et al. ont en effet démontré qu'une réduction du ratio LF/HF était prédictive d'une plus forte mortalité.^{85,195} Il a donc été suggéré que si les sujets des deux premières études italiennes avaient fait l'objet d'un suivi longitudinal, les sujets présentant un ratio LF/HF le plus élevés auraient survécus plus longtemps.⁸⁵ De telles divergences soulignent les limitations qui peuvent être émises quant à l'interprétation de résultats issus d'études transversales, et sur la signification physiologique de l'indice LF/HF.

Risque de mortalité

Au-delà de la longévité, de nombreuses études se sont intéressées aux associations entre la VFC et le risque de mortalité. Ces études sont nées des travaux initiaux conduits par Kleiger et ces collègues en 1987 qui ont révélé qu'une réduction de VFC post infarctus était prédictive de mortalité.^{85,196} L'idée d'entreprendre des explorations similaires chez le sujet âgé a fait émerger trois études épidémiologiques majeures : l'étude américaine de Framingham,⁵ puis les cohortes néerlandaises de Rotterdam¹⁹⁷ et de Zutphen.¹⁹⁸ Ces investigations mirent en évidence qu'une réduction des indices SDNN, Ptot, VLF, HF et LF était prédictive de mortalité chez la personne âgée.



Kaplan-Meier survival curves according to tertiles of low-frequency power. Tertile values for low-frequency power are <218.9, 219.92 to 415.51, and >415.8 milliseconds squared.

Figure 34. Courbes de survie de Kaplan-Meier selon les tertiles de puissance basses fréquences (LF). D'après Tsuji et al., 1994.⁵

Des travaux plus récents ont corroboré ces résultats en montrant que la valeur SDNN constituait un facteur indépendant de mortalité toutes causes confondues et d'infarctus du myocarde et d'AVC. Ces observations ont été attribuées à une altération de la balance autonome vers une prédominance orthosympathique.¹⁹⁹ Concernant les indices non linéaires de variabilité, Huikuri et al. (1998)²⁰⁰ puis Makikkallio et al. (2001)²⁰¹ ont montré que l'indice β est prédictif de la mortalité toutes causes, cardiaque et cérébro-vasculaire. L'effet arythmogène d'une hyperactivité orthosympathique associée à l'âge serait également en cause dans cette relation. De plus, il ressort que les indices fractals $\alpha 1$ et $\alpha 2$ prédisent fortement la mort subite d'origine cardiaque et la mortalité toutes causes, respectivement.²⁰² Enfin, les indices de turbulence de la fréquence cardiaque s'avèrent aussi d'un intérêt clinique considérable. Dans la cohorte « Cardiovascular Health Study » (CHS) introduite par Stein et al. en 1989²⁰³ le suivi prospectif de sujets âgés sur une durée de 12 ans a mis en évidence qu'une altération des indicateurs de turbulence représentait un marqueur prédictif robuste de mort d'origine cardiaque.

Rythmes erratiques

Une curiosité relevée dans plusieurs études réside dans le constat que certains indices de variabilité prédictifs de mortalité voient leur valeur augmenter avec l'âge. Certains travaux ont en effet montré que dans certains cas, de plus hautes valeurs de variabilité à court terme coïncident avec une augmentation du risque cardiovasculaire et de la mortalité toute cause.^{85,196} Comme évoqué dans les sections précédentes, ce paradoxe provient du fait que l'altération des fonctions cardiaques liée au vieillissement peut déboucher sur une augmentation artificielle de la variabilité RR alors même que le contrôle végétatif régresse. Bien que les causes de ce processus soient mal connues, certains auteurs l'ont assimilé à une forme de maladie de l'oreillette due au vieillissement du réseau ganglionnaire aux commandes du nœud sinusal.⁸⁵ Stein et al. ont introduit la notion de « rythme erratique » pour qualifier cette variabilité du rythme sinusal d'origine non respiratoire.^{74,204} Cette anomalie est connue pour

influencer favorablement les indices temporels et fréquentiels de variabilité cardiaque. Ainsi, en présence de rythmes erratiques, la valeur prédictive de la variabilité RR n'est plus applicable.

Pour mettre en évidence l'influence des rythmes erratiques sur la VFC et sa valeur pronostique, Stein et collègues ont stratifié des sujets issus d'un échantillon de la cohorte CHS selon les indices fractals α_1 et α_2 ainsi que sur l'aspect des diagrammes de Poincaré.⁷⁴ Ces indicateurs permettent d'attribuer à chaque enregistrement ECG un score d'anormalité afin d'estimer le degré d'erraticisme sous-jacent à chaque tracé, indépendamment de la valeur des indices temporels et fréquentiels de variabilité.

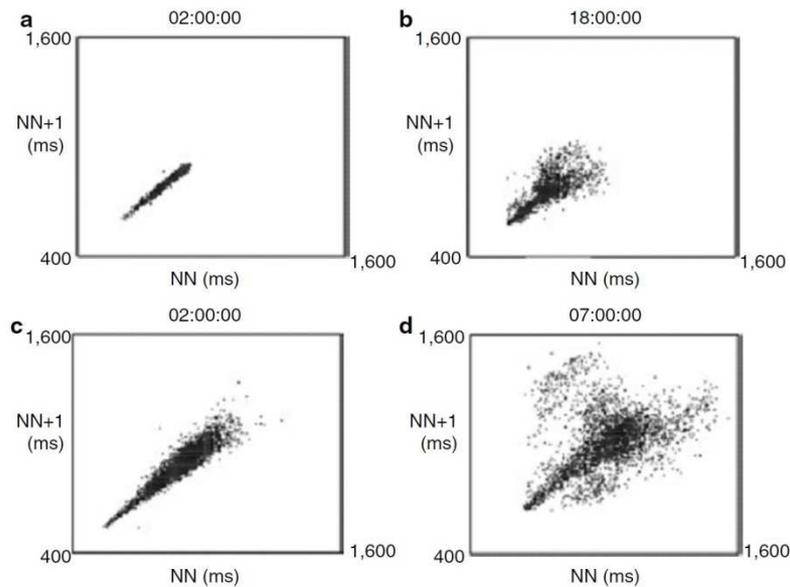


Figure 35. Aspects des diagrammes de Poincaré chez deux sujets sains (a et c) et chez deux sujets pathologiques (b et d). D'après Stein et al. (2005).⁷⁴

L'étude démontre que des scores élevés d'anormalité erratique sont associés non seulement à une hausse de la mortalité toute cause, mais également à une augmentation des paramètres de variabilité à court terme, notamment des HF, du RMSSD, et du pNN50.⁸⁵ Ainsi, l'utilisation des indices classiques de variabilité à court terme demeure discutée à cet âge, et impose la prudence dans l'évaluation de la fonction cardiaque de populations âgées. A l'aune de ces résultats, les relations en U caractérisant la distribution de l'activité parasympathique selon l'âge dans les études transversales de Zulfiqar¹⁹⁴ et Piccirillo¹⁹², ont été la cible de remises en questions.^{85,205,206} Il est possible en effet que les valeurs élevées des HF et RMSSD observées chez les centenaires soient simplement le reflet de troubles erratiques plutôt que d'une activité parasympathique conservée. En ce sens, les méthodes géométriques et non linéaires d'analyse telle que les diagrammes de Poincaré et la DFA⁷⁴ peuvent s'avérer plus pertinentes car elles renseignent sur la cohérence de la modulation végétative contrairement aux indices linéaires qui n'apportent qu'un regard quantitatif.⁸⁵

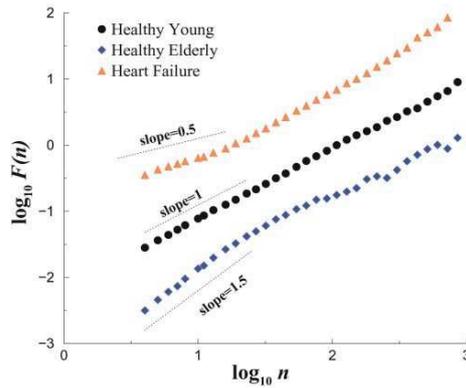


Figure 36. Pente α_1 chez un sujet jeune, un sujet âgé, et un sujet souffrant d'insuffisance cardiaque.¹⁵⁶

Récemment, le développement des indices de fragmentations de la fréquence cardiaque ont permis de mettre en évidence une augmentation âge-dépendante du pourcentage de points d'inflexions (PIP) compris dans le signal. Alors que le tracé des indices de variabilité à court terme (RMSSD) détermine une courbe en U, celui des indices de fragmentation montre une hausse linéaire avec l'avancée en âge.⁸⁹

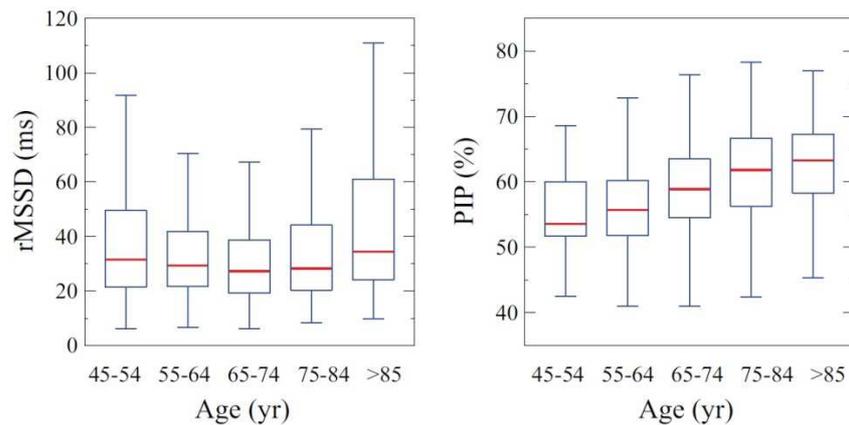


Figure 37. Boîtes à moustaches représentant le RMSSD et le PIP pour différentes classes d'âge.⁸⁹

De plus, une relation en U lie le RMSSD et le PIP. En effet, lorsque l'on trace le PIP en fonction du RMSSD, on observe que le PIP et le RMSSD sont inversement corrélés pour de valeurs basses à modérées de RMSSD, puis positivement corrélés pour des valeurs élevées de RMSSD.⁸⁹

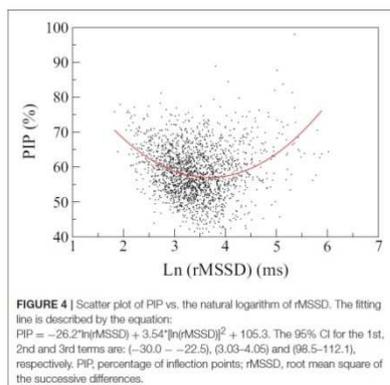


FIGURE 4 | Scatter plot of PIP vs. the natural logarithm of rMSSD. The fitting line is described by the equation: $PIP = -26.2 \ln(rMSSD) + 3.54 [\ln(rMSSD)]^2 + 105.3$. The 95% CI for the 1st, 2nd and 3rd terms are: (-30.0 - -22.5), (3.03-4.05) and (98.5-112.1), respectively; PIP, percentage of inflection points; rMSSD, root mean square of the successive differences.

Figure 38. Relation entre le PPI et le RMSSD.¹⁸¹

Ainsi, comme avancée par Stein et al. (2005) quelques années plus tôt,⁷⁴ il est probable que les hautes valeurs de RMSSD observées chez les octogénaires soient le résultat d'une augmentation des rythmes erratiques, aujourd'hui quantifiés par le PIP. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que ces nouveaux indices de fragmentations ont démontré des valeurs plus puissantes de prédiction des risques cardiovasculaires que les paramètres classiques de VFC linéaires et non linéaires (α_1).⁸⁹ A ce jour, les

mécanismes à l'origine de la fragmentation de la fréquence cardiaque ne sont pas élucidés. Des études indiquent qu'elle pourrait provenir d'un dysfonctionnement de l'automaticité du nœud sinusal, ou même d'ectopie supraventriculaire discrète.²⁰⁷ Par ailleurs, chez l'animal, il a été mis en évidence une augmentation de la variabilité de la fréquence des décharges du nœud sinusal liée au vieillissement, ce qui renforce l'hypothèse d'une origine sino-atriale de la fragmentation de la fréquence cardiaque.²⁰⁷

3.2.2. Sensibilité baroréflèche

L'avancée en âge s'associe à une baisse linéaire de la sensibilité baroréflèche qui semble se produire majoritairement avant l'âge de 50 ans.²⁰⁸ Les techniques de stimulation des barorécepteurs par injection de phényléphrine ont mis en évidence une atténuation des réponses cardiaques chez des sujets âgés par rapport à des homologues jeunes.²⁰⁹ De plus, malgré la hausse avérée de l'activité sympathique avec l'âge, il n'existe pas de consensus quant à l'effet d'une telle élévation sur les réponses baroréflexes, bien que l'âge altère aussi bien les contingents sympathique que parasympathique de l'arc baroréflexe. Néanmoins, les différentes procédures utilisées pour évaluer la fonction baroréflexe d'une étude à l'autre indiquent que le vieillissement impacte les différents aspects du baroréflexe de façon distincte.²¹⁰

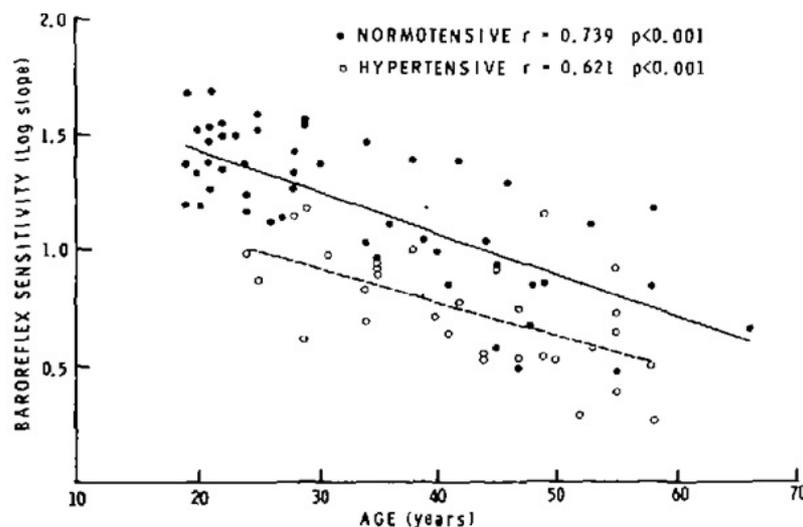


Figure 39. Evolution de la sensibilité baroréflèche en fonction de l'âge. D'après Gribbin et al., 1971.²⁰⁸

Les mécanismes qui sous-jacent à l'altération de la fonction baroréflèche peuvent concerner les trois niveaux de l'arc réflexe : le bras afférent, l'intégration centrale, et le bras efférent. La rigidification des vaisseaux artériels a été mise en cause dans le dysfonctionnement des barorécepteurs à la base du circuit. En effet, en réduisant la capacité des récepteurs à s'étirer, l'enraidissement vasculaire entraîne une diminution du flux afférent pour un changement de pression donné. Plusieurs études ont démontré une corrélation étroite entre la baisse de la sensibilité baroréflèche et la diminution de la complaisance des artères carotides.^{211,212} Plus précisément, l'altération de la fonction baroréceptrice toucherait à la fois la composante mécanique de la réception du signal mais aussi la transduction de ce signal en influx nerveux. Et il est également probable que les influx afférents soient atténués.²¹³ Concernant l'intégration centrale, des études chez l'animal indiquent que les sujets âgés échouent à maintenir une

inhibition orthosympathique stable en réponse à la stimulation soutenue des barorécepteurs carotidiens. Ces résultats ont été interprétés par les auteurs comme un défaut de la commande centrale plutôt qu'une diminution des flux remontant au noyau du tractus solitaire.²¹⁴ Enfin, la voie efférente paraît altérée en différents points. Premièrement, la densité des barorécepteurs muscariniques est moindre chez le sujet âgé²¹⁵ ; deuxièmement, les réponses cardiaques à la stimulation des récepteurs sont émoussées,²¹⁶ et enfin, la libération d'acétylcholine au niveau auriculaire est réduite.²¹⁷

Sur le plan clinique, la dégradation des fonctions baroréflexes s'associe à une augmentation de la variabilité de la pression artérielle, un plus haut risque d'hypotension orthostatique et postprandiale,²¹⁸ ainsi qu'à une augmentation du risque de mortalité cardiaque et cérébrovasculaire.²⁰⁰ La baisse de sensibilité baroréflexe a également été associée à une hausse de risque de mort subite et de mortalité cardiovasculaire dans l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde.^{90,219}

3.2.3. Autres indices du contrôle autonome cardiovasculaire

A ce jour les études ayant évaluées l'effet du vieillissement sur les autres indices du contrôle autonome cardiovasculaire, telles que la turbulence de la fréquence cardiaque et la PRSA, sont peu nombreuses. Certains travaux rapportent une augmentation et une diminution des valeurs de capacité d'accélération et de décélération, respectivement.¹⁰⁶ Dans le cas des pathologies cardiaques, notamment dans l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque, des valeurs anormales de TFC et de PRSA prédisent de plus hauts risques de mortalité toutes causes confondues et de mort subite.^{92,96} Par conséquent, étant donné que la TFC et la PRSA sont médiés par des mécanismes baroréflexes, il est probable que le vieillissement ait un impact défavorable sur ces variables également.

4. FRAGILITE ET INSTITUTIONNALISATION

Une conséquence des détériorations systémiques mentionnées ci-dessus est la diminution progressive de l'aptitude du sujet âgé à faire face aux tâches de la vie quotidienne, qu'elles soient d'ordre physique ou intellectuel. Cette régression peut amener la personne dans un état de fragilité, dont la définition fait encore débat. L'acception la plus communément reconnue est peut être celle de Fried, qui définit la fragilité selon cinq critères principaux : une diminution de la fonction musculaire mesurée à partir de la force de préhension, une diminution de la vitesse de marche, un faible niveau d'activité physique, une sensation d'épuisement persistante, et une perte de poids non intentionnelle.²²⁰ Un état pré-fragile se caractérise par la présence d'un ou deux des critères précédemment mentionnés, et représente un facteur de risque d'évolution vers la fragilité. Les personnes âgées ne présentant aucun des critères sont classées comme robustes. La fragilité est un état critique réversible dans lequel un événement défavorable peut amener la personne vers un état de dépendance et l'institutionnalisation.^{221,222}

Avec le vieillissement de la population, la fragilité est un problème grandissant dans les sociétés occidentales et toucherait entre 20% et 30% des adultes âgés de plus de 75 ans.²²³ Il paraît ainsi d'importance cruciale de mettre en place des mesures destinées à prévenir le déclin fonctionnel et l'avancée vers la fragilité. A ce jour, aucun médicament ne peut inverser les effets du vieillissement sur la condition physique. L'activité physique constitue le seul « remède » reconnu efficace pour lutter contre le déclin fonctionnel lié à l'âge. En agissant de façon multisystémique, l'exercice régulier

permet de ralentir l'entrée dans la dépendance, et de retarder la survenue d'événements de santé indésirables. En ce sens, il représente un facteur clé du vieillissement réussi.¹⁴⁹

Chapitre V : Activité Physique et Système Nerveux Autonome

1. ACTIVITE PHYSIQUE, SEDENTARITE ET VIEILLISSEMENT

1.1. Activité physique et déclin fonctionnel

Il est aujourd'hui bien reconnu que les détériorations cellulaires, systémiques, structurelles et fonctionnelles liées au vieillissement peuvent être atténuées par l'activité physique régulière. Le déclin fonctionnel du sujet âgé est donc un processus qui peut être ralenti par la pratique d'exercices physiques adaptés, destinés à améliorer, ou tout au moins maintenir, les fonctions nerveuses, cardiovasculaires, et musculaires principalement. Par ailleurs, un mode de vie actif constitue une barrière contre la survenue d'accidents cardiovasculaires et l'évolution de maladies chroniques telles que le diabète de type II, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, ou l'arthrose. L'activité physique peut être commencée à tout âge. Il est démontré qu'elle permet de réduire la mortalité et l'incapacité de façon significative même après 85 ans. Les programmes d'activité physique destinés aux seniors âgés de plus de 85 ans permettent d'augmenter en moyenne leur espérance de vie de trois ans.¹⁴⁹ Toutefois, la perte de mobilité rend nécessaire l'élaboration de programmes d'exercices diversifiés et adéquats, prenant en considération les limitations individuelles. Ces programmes doivent être construits dans l'intention d'améliorer la santé, la qualité de vie et l'autonomie des pratiquants.

1.2. Recommandations d'activité physique pour la personne âgée

En raison du caractère multisystémique du déclin physiologique, les programmes d'activité doivent être composés d'exercices variés afin de travailler à la fois les aptitudes aérobies, la force musculaire, les capacités d'équilibration, et la souplesse ou mobilité articulaire. Chez les plus âgés, ces exercices doivent être le plus fonctionnel possible afin que les bénéfices obtenus soient transférables aux activités de la vie quotidienne. En ce sens par exemple, la marche vigoureuse représente une modalité d'exercice idéal adaptée au plus grand nombre.

L'OMS définit les recommandations d'activité physique pour le sujet âgé comme suit⁶ :

- L'activité physique est bénéfique même à faible dose. Un peu d'activité physique est mieux que pas du tout. L'inactivité physique doit être proscrite chez le sujet âgé.
- Un minimum de 150 minutes hebdomadaires d'exercice en endurance d'intensité modérée est nécessaire pour des gains de santé supplémentaires.
- Lorsqu' il n'est pas possible d'accomplir 150 minutes d'activité hebdomadaire, il faut être aussi actif que sa condition physique le permet.
- L'ajout d'exercices de renforcement musculaire, a raison de deux séances par semaine impliquant les grands groupes musculaires, apporte un gain de santé supplémentaire.
- Les personnes âgées doivent effectuer des exercices destinés à maintenir ou améliorer l'équilibre.
- L'intensité des exercices doit être adaptée à la condition physique de chaque pratiquant.
- Les personnes atteintes d'affections chroniques doivent savoir si, et comprendre comment, leur condition affecte leur capacité à pratiquer une activité physique régulière en toute sécurité.

2. EXERCICE PHYSIQUE ET VIEILLISSEMENT CELLULAIRE

L'exercice physique régulier affecte favorablement l'activité cellulaire en modulant les mécanismes du vieillissement présentés au précédent chapitre.

2.1. Aspects génétiques

Il est avéré que l'exercice en endurance permet d'augmenter l'activité des enzymes télomérases des cellules cardiaques, vasculaires, et des leucocytes. Ces enzymes protègent contre le raccourcissement des télomères lors de la réplication de l'ADN.^{149,224,225} La longueur des télomères des leucocytes a été positivement associée à la $\dot{V}O_2\text{max}$ ^{149,226} qui est un facteur protecteur contre les maladies cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues.^{149,227} L'exercice aérobie s'avère également bénéfique pour stimuler les mécanismes de réparation de l'ADN, et moduler les mécanismes de méthylation.^{149,228}

2.2. Fonction mitochondriale

Des études chez l'animal ont montré qu'un entraînement en endurance de 5 mois permettait de limiter l'altération de l'ADN mitochondrial.^{149,229} Chez les athlètes entraînés en endurance, on constate un maintien de la capacité oxydative mitochondriale grâce à une meilleure expression de l'ADNm, et des protéines mitochondriales.^{149,230} Par ailleurs, l'entraînement aérobie induit une meilleure activité des chaînes de transports d'électrons et atténue la perte du contenu mitochondrial et son altération. Il apporte également une meilleure résistance au stress oxydatif par effet d'hormèse.^{139,149,231}

2.3. Activité protéique

L'altération des fonctions protéiques peut être atténuée grâce à l'exercice régulier. L'entraînement permet de préserver les mécanismes cellulaires de dégradations des protéines endommagées tels que l'autophagie.^{149,232} Un entraînement en marche associé à un renforcement musculaire des membres inférieurs a démontré des bénéfices sur l'autophagie chez des femmes âgées.^{149,233} De plus, il est bien documenté que l'entraînement, particulièrement l'entraînement en force, prévient la sarcopénie en stimulant la synthèse protéique et la prise de masse musculaire à travers une augmentation dose dépendante des taux circulants de testostérone, d'hormone de croissance, et d'IGF-1.^{149,234,235} Ces bénéfices peuvent être maximisés avec un régime alimentaire enrichi en acides aminés essentiels.^{149,236} Enfin, l'exercice permet d'améliorer la sensibilité au glucose et les mécanismes de signalisation cellulaire tels que la voie mTOR.^{149,237}

3. NIVEAU D'ACTIVITE PHYSIQUE ET SNA

3.1. Données observationnelles

Plusieurs études transversales ont démontré une association entre un mode de vie actif et une activité autonome cardiaque plus élevée. Davy et al. (1998)²³⁸ ont comparé les valeurs de variabilité cardiaque et de sensibilité baroréflexe en fonction du statut, actif ou sédentaire, chez deux groupes de femmes pré et post ménopausées. Dans les deux groupes, les personnes actives exprimaient de plus hautes valeurs d'activité globale (SDNN, Ptot) et parasympathique (HF), ainsi qu'une meilleure sensibilité baroréflexe. De façon intéressante, les femmes ménopausées actives, âgées de 59 ans en moyenne, avaient une activité autonome identique à leurs homologues non ménopausées

sédentaires, âgées en moyenne de 28 ans.¹¹⁷ Des différences similaires ont été observées chez des sujets de sexe masculin d'âges comparables quelques années plus tard.^{186,239-241}

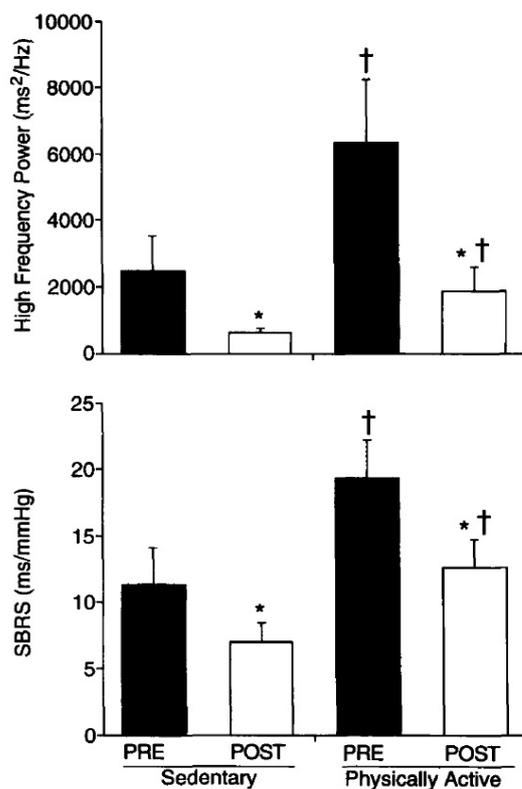


Figure 40. Sensibilité baroréflexe et puissance des hautes fréquences chez des femmes avant (PRE) et après (POST) ménopause, sédentaires et actives. D'après Davy et al. 1998.²³⁸

Au-delà des différences entre actifs et sédentaires, plusieurs investigations ont été menées dans le but d'identifier si, parmi les actifs, le niveau d'activité physique expliquait des différences en termes d'activité végétative. Reland et al. (2004)²⁴² ont mesuré le niveau d'activité autonome chez des femmes âgées de 60 à 70 ans classées en trois catégories selon leur dépense énergétique estimée par questionnaire : peu actives (<1000kcal/semaine), modérément actives (1000-2000 kcal/semaine), et très actives (>2000 kcal/semaine). Les résultats montrent des différences significatives en terme de RMSSD et de HF entre les sujets faiblement

actifs et les très actifs. Par ailleurs, ces mêmes indices étaient positivement corrélés au $\dot{V}O_2\max$. Toutefois, les résultats d'une étude plus récente contredisent en partie ces données. Buchheit et al. (2006)²⁴³ ont reporté de plus hautes valeurs de VFC chez les sujets modérément actifs, comparativement aux sédentaires et très actifs. Aucune différence significative ne fut retrouvée entre sédentaires et actifs, bien que les plus actifs rapportaient de meilleurs scores de qualité de vie (évaluée par le questionnaire SF-36). Ces disparités peuvent s'expliquer par l'âge des sujets, ainsi que les outils utilisés pour quantifier le niveau d'activité physique.

Table 2. Valeurs des indices de variabilité de la fréquence cardiaque en fonction du niveau d'activité (bas, modéré, élevé) et durant trois situations (1, allongé avec respiration libre ; 2, allongé avec fréquence respiratoire contrôlée ; 3, lors d'une épreuve orthostatique). D'après Reland et al., 2004.²⁴²

Groups	Test	RR (ms)	SDRR (ms)	rMSSD (ms)	HF (ms ²)	LF (ms ²)	TP (ms ²)	LF/HF
Low	1	847 ± 29	25.0 ± 2.6‡	15.2 ± 1.9‡‡	25.9 ± 6.4‡‡	238.8 ± 72.0**	270.3 ± 38.7*‡‡	10.9 ± 2.3
	2	829 ± 29	23.7 ± 2.4	15.5 ± 1.8‡	32.7 ± 7.6‡‡	126.63 ± 38.3	193.8 ± 36.1‡‡	6.0 ± 1.6
	3	805 ± 24‡	24.0 ± 1.8	14.3 ± 1.7	26.6 ± 10.4	141.8 ± 21.1	253.7 ± 88.8	12.4 ± 2.7
Moderate	1	903 ± 37	25.5 ± 2.0§	19.0 ± 2.7	54.4 ± 13.0	175.6 ± 35.7**	345.9 ± 122.1*	7.7 ± 2.6
	2	892 ± 33	24.6 ± 2.0	17.8 ± 2.6	52.2 ± 12.8	111.1 ± 23.0	228.2 ± 47.2	4.6 ± 1.6
	3	871 ± 33‡	26.3 ± 2.6	15.9 ± 1.8	39.6 ± 10.4	201.3 ± 59.9	299.4 ± 69.4	13.2 ± 6.2
High	1	924 ± 25	34.1 ± 3.3**	24.4 ± 2.9	127.7 ± 50.0	296.7 ± 55.2**	558.2 ± 109.1*	5.5 ± 1.6*
	2	910 ± 97	25.0 ± 2.0	24.0 ± 3.1	96.8 ± 24.8	129.1 ± 20.2	342.3 ± 79.2	2.4 ± 0.6
	3	845 ± 38‡‡	29.0 ± 3.1‡	17.5 ± 3.5‡‡	49.7 ± 18.2‡‡	226.1 ± 58.9	380.1 ± 117.4‡	25.0 ± 11.0‡

Toujours dans une optique de compréhension des liens entre habitudes de vie et santé, la cohorte suisse SAPALDIA étudie les relations entre santé cardiovasculaire, activité physique, et facteurs environnementaux, tels que la pollution de l'air.²⁴⁴ Cette étude a démontré que chaque heure hebdomadaire supplémentaire d'activité physique intense effectuée était associée à un gain de 2% de SDNN, Ptot, HF, LF, VLF, et ULF.²⁴⁵ Certaines études indiquent même que l'entraînement aérobie peut apporter des bénéfices supérieurs à l'activité physique sur la modulation végétative cardiaque. Boucher et al. (1997) ont montré que les athlètes de compétition cyclistes et coureurs âgés en moyenne de 66 ans avaient des valeurs de RMSSD et de HF significativement plus hautes que des individus du même âge non sportifs, bien qu'actifs.²⁴⁶ Dans cette étude, étaient considérés comme actives les personnes pratiquant une activité physique régulière hors club sportif. De plus, une plus grande variabilité de la fréquence cardiaque a été associée à une meilleure santé vasculaire. Galetta et al. (2013) ont reporté une corrélation négative entre le SDNN et l'épaisseur de la paroi artérielle carotidienne, un indice d'athérosclérose chez les sujets âgés.²⁴⁷ Enfin, il est démontré que les sujets entraînés présentent aussi une meilleure sensibilité baroréflexe.²⁴⁸ Cela est vrai pour les pratiquants de sports d'endurance, mais également pour les pratiquants de yoga. Des travaux indiquent que ces derniers auraient des valeurs comparables voire supérieures à celles d'athlètes aérobies du même âge.²⁴⁹

Prises communément, ces données issues d'études transversales sous-tendent l'hypothèse que l'activité physique aurait un impact positif sur l'activité végétative cardiovasculaire. Cette hypothèse a notamment été corroborée par le suivi longitudinal de 985 sujets âgés pendant 5 ans au sein de la « Cardiovascular Health Study ». ²⁵⁰ Entre autres paramètres, les indices linéaires et non linéaires de variabilité cardiaque furent recueillis, tout comme les temps d'activité physique, la distance et la vitesse de marche. En accord avec les études transversales, les sujets les plus actifs étaient aussi ceux dont les indices autonomiques (SDNN, ULF) étaient les plus favorables. Aussi, un rythme de marche plus élevé fut associé à de plus hautes valeurs de variabilité non linéaire et à un meilleur ratio de Poincaré, indiquant un degré moindre de rythmes erratiques.²⁵⁰

Ainsi, il semble que l'activité du système nerveux autonome soit fonction du niveau d'activité physique. Les individus actifs ont une meilleure modulation cardiaque que les sédentaires, et, parmi les non sédentaires, les personnes très actives et les athlètes arborent les valeurs d'activité parasympathique les plus élevées.

4. EXERCICE AIGU ET SNA

4.1. Activité du système nerveux autonome à l'exercice

La réponse autonome à l'exercice se caractérise par un écrasement de la variabilité de la fréquence cardiaque qui est fonction de l'intensité et de la durée de l'effort²⁵¹⁻²⁵⁵. On note un déclin curvilinéaire des indices de variabilité globale (SDNN, Ptot) et parasympathique (RMSSD, SD1, HF) jusqu'à une intensité seuil d'environ 50%-60% de $\dot{V}O_2\text{max}$ après quoi les valeurs ne diminuent plus.²⁵⁵ Certains auteurs ont suggéré d'appeler ce point le « seuil de variabilité de la fréquence cardiaque » car il correspond approximativement au premier seuil ventilatoire, ou seuil lactique.^{255,256} Le deuxième seuil ventilatoire peut être approximé en calculant le produit de la puissance spectrale de HF par la fréquence.^{255,257,258} Concernant le ratio LF/HF, les études ne font pas consensus. Certaines démontrent

une hausse du ratio jusqu'à une intensité moyenne (110-130bpm) suivi d'une baisse pour de plus hautes intensités,^{259,256,260,255} alors que d'autres rapportent aussi bien une diminution,^{255,261} qu'une augmentation du ratio^{255,262} avec l'intensité de l'exercice. Ces divergences apportent ainsi des éléments critiques quant à l'usage du ratio LF/HF comme témoin de la balance sympatho-vagale. Notons par ailleurs que des travaux suggèrent également un lien de causalité entre la capacité à l'effort et le degré d'activité du nerf vague.^{255,263}

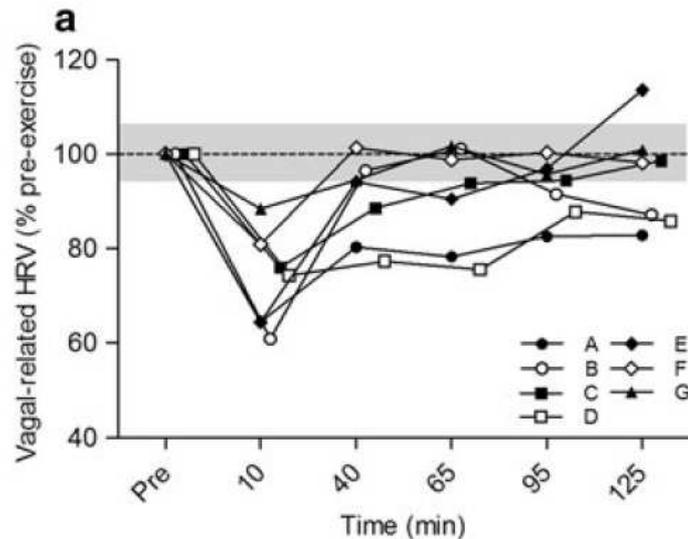


Figure 41. Evolution de la variabilité de la fréquence cardiaque lors d'un exercice aérobic et durant la récupération. D'après Stanley et al. 2013.

Lorsque l'exercice prend fin, la VFC réapparaît rapidement. La majorité de la récupération se produit dès les premières minutes suivant l'arrêt de l'effort. La cinétique de récupération dépend de l'intensité d'exercice, du niveau d'entraînement des sujets et de la durée de l'effort effectué. Une durée et intensité élevées d'une part, et un niveau d'entraînement faible d'autre part, induisent une récupération plus lente.^{252,255,264} Pour de hautes intensités d'exercice, la récupération complète peut prendre jusqu'à 48h et il peut se produire une surcompensation de l'activité autonome, avec des valeurs de variabilité d'origine parasympathique dépassant leur niveau initial.^{255,265,266} Concernant la durée de l'effort, il a été montré qu'un allongement de 300-400% du temps d'exercice déterminait des valeurs plus basses de variabilité durant les trois premières minutes suivant l'arrêt de l'exercice.^{252,255}

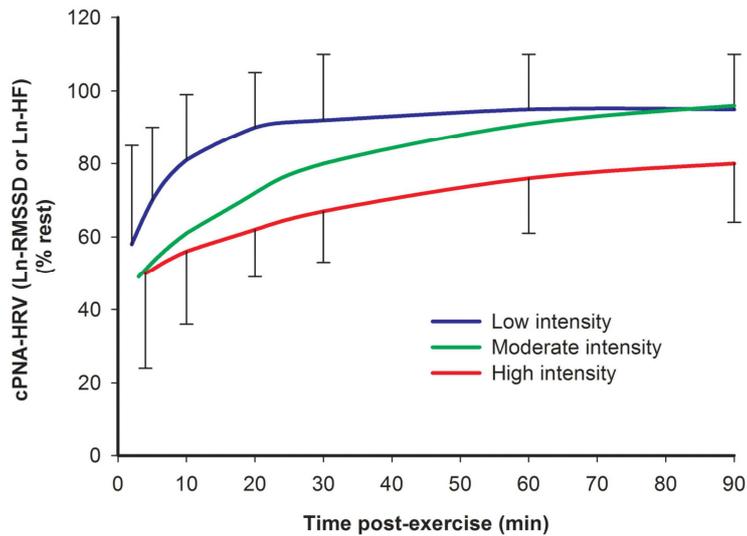


Figure 42. Evolution de la variabilité de la fréquence cardiaque durant les 90 minutes suivant un exercice aérobic et selon trois niveaux d'intensité. D'après Stanley et al. 2013.

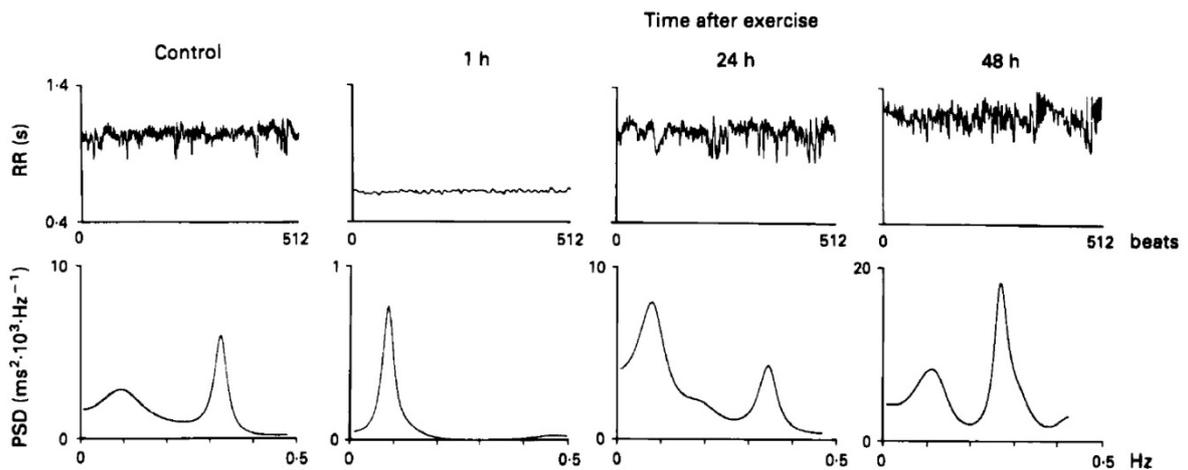


Figure 43. Evolution de la variabilité de la fréquence cardiaque mesurée 1h, 24h, et 48h, après un exercice exténuant. D'après Furlan et al., 1998.

4.2. Mécanismes d'ajustements de l'activité autonome cardiovasculaire à l'exercice

Les adaptations cardiovasculaires survenant à l'exercice sont déterminées pour grande part par des mécanismes adaptatifs gouvernés par le système nerveux végétatif. Celui-ci intègre des informations d'ordre mécanique, métabolique, et chimique en provenance de muscles actifs, des baro et chémorécepteurs afin de déclencher des réponses réflexes cardiaques et vasomotrices présentées ci-avant. Ces régulations sont supervisées des centres encéphaliques d'origine corticale, hypothalamique

et bulbaire qui influencent et ajustent finement les mécanismes réflexes sous-jacents. Les ajustements autonomiques à l'exercice sont décrits par Fisher et al. (2015).²⁶⁷

4.2.1. Rôle de la commande centrale

Le réseau végétatif central, composé notamment des cortex insulaire et cingulaire, jouent un rôle important dans les ajustements cardiovasculaires à l'effort. Les premiers éléments ayant mis sur la piste d'une contribution centrale des régulations cardiovégétatives à l'exercice proviennent d'observations faites sur l'élévation de la fréquence cardiaque dans les quelques secondes précédant un exercice ou à son amorce.¹⁴⁰⁻¹⁴² Ces réponses, considérées comme trop rapides pour être expliquées par des mécanismes réflexes issus des muscles actifs, suggèrent la mise en jeu de processus neuraux proactifs ne pouvant émerger que des centres supérieurs. Des preuves de ces mécanismes ont été apportées par des travaux ayant montré une élévation de la fréquence cardiaque lors de tâches de contractions volontaires sous blocage pharmacologique de la plaque motrice.²⁶⁸ Le retrait du tonus parasympathique expliquant la hausse initiale de la FC en début d'exercice a donc été attribué à l'intervention de la commande centrale, laquelle contribuerait également à l'augmentation anticipée de la pression artérielle.^{269,270} Par ailleurs, le réseau végétatif central assure également le contrôle du travail cardiovasculaire au cours de l'exercice en palliant aux potentiels déficits pouvant se produire au sein des circuits infracorticaux. A l'exercice dynamique, le blocage expérimental de la jonction neuromusculaire entraîne une hausse de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle qui ne peut donc s'expliquer que par l'intervention des centres supérieurs.^{271,272}

4.2.2. Réflexes initiés par les muscles squelettiques actifs

Un ensemble d'afférences mécaniques et métaboliques naissent de l'activation des muscles impliqués par l'effort et sont le point de départ de multiples réponses communément rassemblées sous le nom de « exercise pressor reflex ».²⁷³ Celui-ci regroupe deux réflexes fondamentaux : le mécanoréflexe et le métaboréflexe. Le mécanoréflexe est activé par les déformations mécaniques induites par des changements de pression ou l'étirement musculaires.²⁷⁴ Ce réflexe est donc activé principalement immédiatement au début de l'effort, dès l'instant où les contractions musculaires provoquent la distorsion des récepteurs mécaniques. En revanche, le métaboréflexe²⁷⁵ n'est déclenché que lorsque les produits du métabolisme commencent à s'accumuler au sein des muscles actifs. Ce qui implique un délai d'activation dû à l'inertie des systèmes bioénergétiques. Les afférences mécaniques et métaboliques sont majoritairement transmises par les fibres non myélinisées de groupe III et IV, respectivement.²⁷⁶

Le mécanoréflexe

Bien que l'augmentation initiale de fréquence cardiaque soit attribuée pour partie à une diminution du tonus vagal médiée par les centres supérieurs, des travaux ont démontré qu'il était possible d'obtenir de telles adaptations même en l'absence de commande centrale. Ainsi, chez l'animal comme chez l'humain, des stimuli mécaniques isolés évoqués au niveau du muscle squelettique induisent une inhibition de l'activité parasympathique cardiaque.^{277,278} De plus, ces mêmes stimuli pourraient parallèlement favoriser l'augmentation de l'activité musculaire sympathique,²⁷⁹⁻²⁸¹ renforçant ainsi les réponses hémodynamiques liées à l'exercice. Au cours de l'effort d'intensité constante, il apparaît une augmentation de l'activité des mécanorécepteurs musculaires qui serait possiblement due à

l'accumulation des sous-produits du métabolisme musculaire. Cette sensibilisation a été mise en évidence par plusieurs travaux ayant montré une augmentation de la fréquence de décharge des mécanorécepteurs musculaires en condition d'ischémie ou en présence de produits du métabolisme tels que l'ATP.^{276,282,283} En somme, le mécanoréflexe jouerait un rôle majoritaire à l'initiation de l'effort en favorisant l'inhibition parasympathique cardiaque. Au cours de l'effort, il favoriserait le maintien du tonus sympathique local sous l'effet de l'activité métabolique.

Le métaboréflexe

Les réponses végétatives induites par l'activité métabolique sont de latence supérieure à celles provoquées par le mécanoréflexe.²⁸⁴ Ce constat est cohérent avec l'inertie nécessaire à l'accumulation des métabolites au cours de l'effort. Par conséquent, le rôle du métaboréflexe à l'initiation de l'exercice est considéré comme négligeable devant celui du mécanoréflexe et de la commande centrale. Les produits métaboliques issus du travail musculaire tels que l'acide lactique, l'adénosine, le potassium ou encore les ions hydrogènes sont le point de départ du métaboréflexe.²⁸⁵⁻²⁹² Ils déterminent principalement une augmentation de la pression artérielle, bien qu'une forte activation du métaboréflexe puisse aussi induire une hausse de l'activité cardiaque qui peut s'opposer au retour de l'activité parasympathique en fin d'effort.²⁹³ De façon intéressante, il semblerait que ce soit l'association de plusieurs métabolites plutôt que leurs effets pris isolément qui soit déterminante dans les réponses métaboréflexes.²⁹⁴ Mentionnons aussi que le métaboréflexe peut également être initié à partir d'afférences issues des muscles respiratoires médiées par le nerf phrénique.^{295,296}

4.2.3. Baroréflexe artériel

Le baroréflexe artériel joue un rôle fondamental dans les adaptations cardiovasculaires à l'exercice. Il permet d'ajuster la pression artérielle grâce à un déplacement de son point de consigne aux niveaux exigés par l'intensité de l'exercice. Ce reparamétrage de la valeur consigne, proportionnelle à l'intensité de l'effort, est déterminée par l'effet combiné des ordres émanant des centres supérieurs ainsi que des afférences métaboliques et mécaniques provenant des muscles actifs.²⁶⁷ Un tel réajustement est nécessaire à l'augmentation du débit cardiaque qui accompagne l'exercice. L'activation de la commande centrale ainsi que les afférences mécaniques et métaboliques musculaires pourraient modifier la régulation baroréflexe au début de l'exercice, mais rien n'indique si cette adaptation est due à une réduction de la sensibilité baroréflexe ou bien à un réajustement rapide du point de consigne à des valeurs plus élevées. La commande centrale peut induire un déplacement bidirectionnel de la courbe baroréflexe alors que les afférences musculaires ne peuvent induire qu'un décalage vers la droite.²⁹⁷

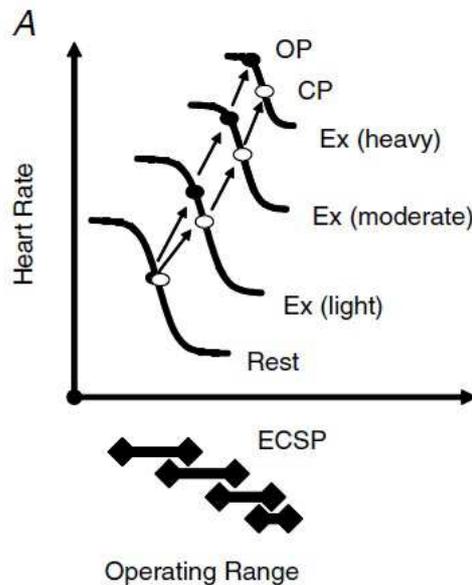


Figure 44. Réajustement de la valeur consigne du baroréflexe artériel à l'exercice pour différentes intensités. D'après Raven, 2006.²⁹⁸

OP: Operating point; CP; Centring point; ECSP: Estimated carotid sinus pressure; Ex: Exercise

4.2.4. Baroréflexe cardiopulmonaire

Les barorécepteurs situés dans les grosses veines systémiques, les vaisseaux pulmonaires ainsi que les parois du cœur apportent un degré supplémentaire de précision au contrôle de la pression artérielle à l'exercice. Ainsi, au tout début de l'effort, on observe une inhibition brève de l'activité musculaire sympathique, en raison de la mise en tension des barorécepteurs cardiopulmonaires. Ces derniers sont notamment sensibles à la position du corps à l'exercice, laquelle est déterminante dans la répartition des volumes central et périphérique. Ainsi, la fréquence cardiaque est typiquement plus basse lors d'un exercice réalisé en position couchée que lorsqu'il est effectué en position debout. Par ailleurs, les données actuelles indiquent que le baroréflexe cardiopulmonaire, comme son homologue artériel, subit un réajustement de sa valeur de consigne afin de subvenir aux exigences hémodynamiques imposées par l'exercice. De plus, plusieurs études montrent que le gain du baroréflexe artériel peut donc être modulé par le niveau d'excitation des barorécepteurs cardiopulmonaires, indiquant des interactions complexes entre les deux systèmes. Enfin, le rôle du baroréflexe cardiopulmonaire relève d'une importance majeure en condition de stress thermique ou de déshydratation, lorsque la réduction du volume plasmatique induite par la sudation provoque une baisse du VES et du débit cardiaque associée à une augmentation de la fréquence cardiaque et de la concentration en noradrénaline circulante (dérive cardiovasculaire).²⁶⁷

4.2.5. Chémoréflexe artériel

Bien que les mécanismes du chémoréflexe et son implication dans la régulation des systèmes cardiovasculaires, ventilatoire, et autonome soient bien connus, son rôle dans l'ajustement des réponses autonomes cardiovasculaires à l'exercice est peu décrit. Des travaux rapportent que

l'inhibition pharmacologique du chémoréflexe (par injection intraveineuse de dopamine) pendant un exercice dynamique des membres inférieurs induit une augmentation du flux sanguin fémoral et de la conductance vasculaire mais n'a pas d'influence en condition de repos. Des études chez l'animal indiquent également que l'inhibition du chémoréflexe carotidien cause une vasodilatation au niveau des membres postérieurs à l'exercice. Bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires, ces découvertes suggèrent que le chémoréflexe jouerait un rôle restrictif sur le débit sanguin musculaire en induisant une vasoconstriction au sein des muscles squelettiques lorsque la disponibilité en O₂ vient à tarir.²⁶⁷

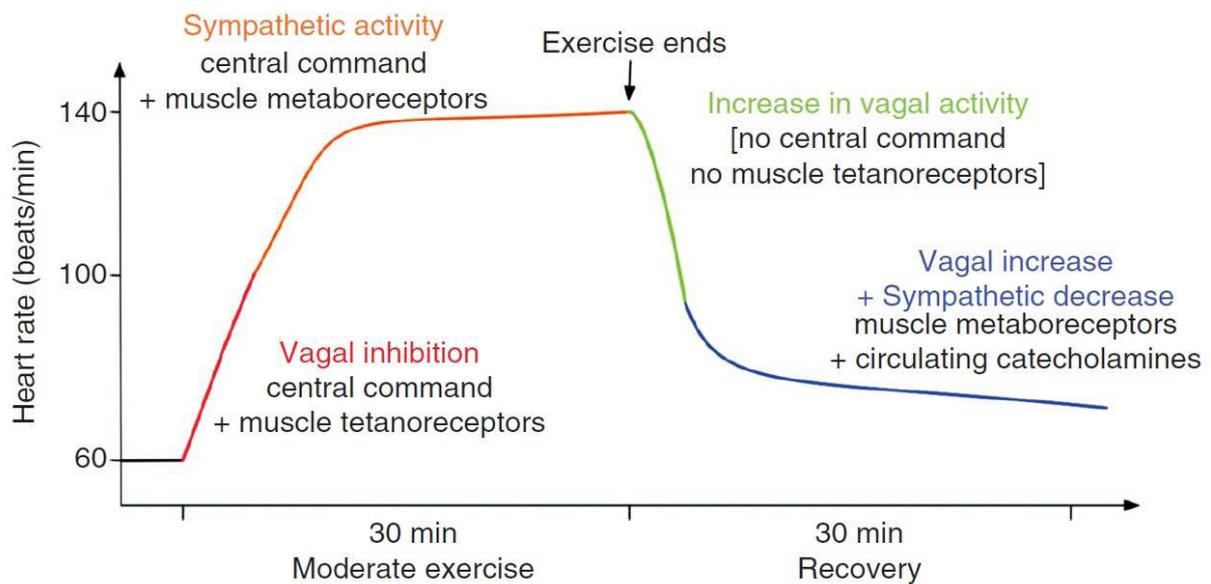


Figure 45. Evolution du contrôle autonome de la fréquence cardiaque au cours d'un effort aérobie d'intensité modéré et durant les 30 premières minutes de récupération. D'après Fisher, 2015.²⁶⁷

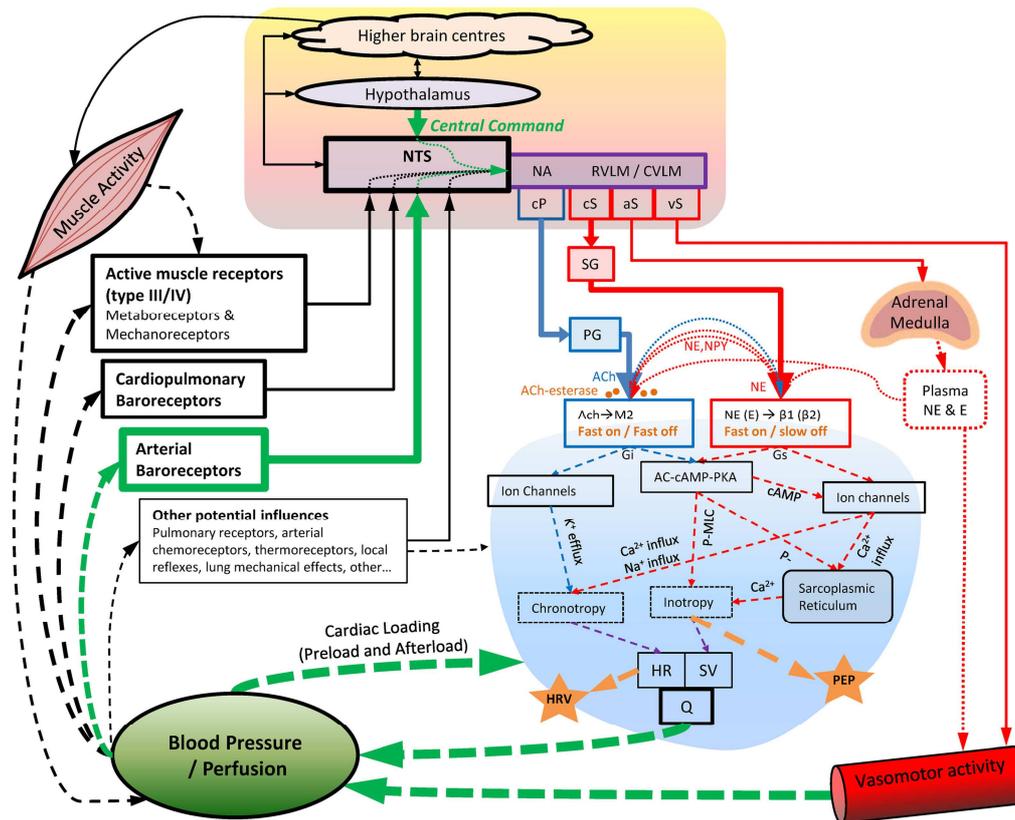


Figure 46. Vue d'ensemble des mécanismes d'ajustement de l'activité autonome à l'exercice. D'après Michael, 2017.²⁵⁵

NTS: Nucleus tractus solitarii; NA: Nucleus ambiguus, RVLm: Rostral ventrolateral medulla; CVLM: Caudal ventrolateral medulla; cS: cardiac sympathetic outflow; aS: adrenal sympathetic outflow; vS: vascular sympathetic outflow; PG: Parasympathetic ganglia, SG: Sympathetic ganglia.

5. ENTRAÎNEMENT ET SNA

5.1. Principes de l'entraînement

Six principes essentiels sont à la base de toutes les formes d'entraînement. Que l'objectif soit orienté vers un gain de force ou d'endurance, tout entraînement répond à ces règles fondamentales que nous présenterons brièvement.²⁹⁹

Le principe d'individualisation La capacité à répondre à un programme d'entraînement donné diffère selon les individus. Ces variations sont le résultat de différences d'ordre génétique, cellulaire, métabolique, nerveux, ou encore hormonal. Ainsi par exemple, certaines personnes amélioreront drastiquement leur capacité d'endurance après un entraînement spécifique aérobie alors que d'autres n'obtiendront peu ou pas de bénéfices à la suite du même programme. Par conséquent, tout programme d'entraînement doit être adapté aux spécificités physiologiques des individus auxquels il s'adresse, c'est le principe d'individualisation.

La spécificité Ce principe illustre le fait que les adaptations physiologiques induites à l'entraînement sont déterminées par le type, le volume et l'intensité des exercices effectués. L'athlète s'entraînant avec de lourdes charges obtiendra des gains de force musculaire importants mais pas ou peu de gains d'endurance. A l'inverse, il serait improbable qu'un coureur de fond acquière beaucoup de force musculaire à la suite d'un entraînement aérobie. En raison de ce principe, il sera donc indispensable de

construire un programme d'exercices spécifiquement adapté aux objectifs vers lesquels l'entraînement sera orienté.

La réversibilité Les gains obtenus suite à un programme d'entraînement seront perdus si l'on arrête de s'entraîner pendant une période plus ou moins longue. La cinétique de la perte dépend des spécificités individuelles, du niveau d'entraînement, ou encore de l'âge des sujets. La réversibilité des adaptations physiologiques impose donc de prolonger les périodes d'entraînement aussi longtemps que l'on veut en conserver les bénéfiques. Ce paramètre est déterminant dans la prise en charge de populations avec une condition physique fragile telles que les personnes âgées.

Surcharge et progressivité Toute amélioration d'une qualité physique donnée n'est possible que si l'organisme est soumis à un stress auquel il n'est pas habitué. Par exemple, pour gagner en endurance, les muscles et le cœur doivent travailler en surcharge, c'est-à-dire qu'ils doivent travailler à des durées et des intensités supérieures à celles qu'ils fournissent ordinairement. Par conséquent, au fur et à mesure des adaptations, les charges doivent être progressivement augmentées si l'on souhaite prolonger les gains.

L'alternance travail / repos et surcompensation La surcharge progressive n'est fructueuse que si elle est entrecoupée de période de repos complet ou relatif. Les gains de performance induits à l'exercice sont le résultat d'une adaptation de l'organisme en réponse à un stress appelée surcompensation. Cette surcompensation, ou rebond, ne survient que si une période de récupération suffisante mais pas trop longue est introduite entre deux séances sollicitant la même qualité physique. Le temps de récupération optimal dépend de la charge des séances d'entraînement, c'est-à-dire de l'intensité et du volume (durée ou nombre de répétitions) des séances. La maximisation des bénéfiques liés à l'exercice répété est donc le résultat d'un ajustement fin entre durée, intensité et fréquence des sessions d'entraînement. Des périodes de repos insuffisantes peuvent conduire au syndrome de surentraînement. A l'inverse, des périodes de repos trop longues peuvent ralentir ou diminuer les gains de performance.

La périodicité Ce principe consiste à organiser l'entraînement sous forme de cycles progressifs en terme de spécificité, d'intensité, et de volume, afin d'en optimiser les bénéfiques. Un entraînement à l'année (9 à 12 mois) constituera un macrocycle qui sera lui-même découpé en plusieurs mésocycles (3 à 6 mois) composés eux-mêmes de différentes formes d'entraînement, choisies et concoctées selon les objectifs souhaités et les caractéristiques de la population prise en charge.

5.2. Adaptations autonomiques à l'entraînement en endurance chez le sujet âgé

5.2.1. Variabilité de la fréquence cardiaque

Si les effets de l'entraînement aérobic sur la variabilité de la fréquence cardiaque chez l'adulte jeune sont bien attestés,³⁰⁰ les résultats chez la personne âgée s'avèrent plus mitigés. Une méta-analyse parue en 2005 démontre une diminution du gain d'activité parasympathique lié à l'entraînement avec l'avancée en âge.³⁰⁰ Plusieurs études conduites chez des sujets âgés de plus de 60 ans ont réussi à démontrer un gain d'activité végétative avec de hauts volumes d'entraînement. Levy et al. (1998) rapportent une augmentation de 68% du SDNN après une période de 24 semaines d'exercice aérobic 4 à 5 fois par semaine chez des sédentaires âgés de 60 à 82 ans (moyenne 68 ans).³⁰¹ Schuit et al. (1999)³⁰² et Stein et al. (1999)³⁰³ ont mesuré l'effet de l'entraînement sur la variabilité mesurée sur 24

heures. Ces deux études rapportent des gains significatifs sur les indices de variabilité globale (SDNN, Ptot) après des périodes de 24 et 48 semaines d'entraînement à raison de 3 et 5 sessions hebdomadaires, respectivement. En revanche, dans ces deux études, aucun effet sur les indices parasympathiques (pNN50, RMSSD, HF) ne fut démontré. Dans un protocole à charge progressive d'une durée de un an, Okazaki et al. (2005)¹⁸⁶ ont quantifié les gains d'activité autonome en fonction de la dose d'entraînement. Les auteurs ont pu mettre en évidence un effet dose dépendant de l'exercice sur le SDNN. Cependant, l'effet ne devient significatif que pour de hauts volumes d'entraînements et, une fois encore, les marqueurs parasympathiques HF et LF n'atteignent pas la significativité, bien qu'ils suivent la même évolution que SDNN. Pichot et al. (2005)³⁰⁴ sont parvenus à induire des gains d'activité parasympathique via un entraînement de type intermittent à haute intensité après 14 semaines de séances sur ergocycle à raison de 4 sessions hebdomadaires. A la différence des précédentes études, les sujets inclus dans ce protocole étaient d'anciens cyclistes habitués à ce type d'entraînement, et étaient donc potentiellement plus aptes à supporter de hauts volumes d'exercice. Cela corrobore également un résultat ancillaire de la méta-analyse citée plus haut³⁰⁰, dans laquelle le niveau d'activité physique des participants (actifs ou sédentaires) influençait le gain de HF : les sujets actifs répondaient mieux à l'entraînement que les sédentaires. Des gains d'activité parasympathiques ont également été mis en évidence grâce à 6 mois d'exercice aérobie à raison de 5 séances par semaine³⁰⁵. Collectivement, ces études indiquent que, chez le sujet âgé, la variabilité de la fréquence cardiaque, notamment la variabilité d'origine parasympathique, n'est sensible à l'exercice régulier que lorsque la dose est suffisamment élevée. Certains protocoles de durées et de fréquences moindres ont en effet échoué à démontrer des bénéfices. Par exemple, Périni et al. (2002) ne rapportent aucune amélioration après 2 mois d'entraînement aérobie 3 fois par semaine chez des femmes comme chez des hommes.³⁰⁶ Gulli et al. (2003) rapportent un gain de SDNN sans amélioration des HF après 6 mois d'exercice aérobie à la fréquence de 2 séances par semaine.³⁰⁷ Wanderley et al. (2013) démontrent seulement une tendance en faveur d'un gain parasympathique après 32 semaines d'entraînement aérobie à 3 séances hebdomadaires.³⁰⁸ Mc Kune et al. (2017) ont même constaté une diminution de l'activité autonome suite à 3 mois d'entraînement à la fréquence de 3 séances hebdomadaires.³⁰⁹ Néanmoins, deux séances par semaine s'avéraient bénéfiques au maintien de la fonction autonome cardiaque.

Il est possible que les études contrôlées randomisées soient plus efficaces pour révéler les bénéfices de l'exercice sur la régulation autonome cardiaque lorsque le volume d'entraînement est modeste. Albinet et al (2010, 2016)^{310,311} ont en effet démontré une interaction groupe*entraînement significative sur les indices globaux (SDNN) et parasympathique (RMSSD, HF) sur des protocoles de deux et trois entraînements par semaine d'une durée de 12 et 21 semaines respectivement. Cela signifie que, même s'il ne permet pas toujours l'amélioration de la variabilité cardiaque, l'exercice physique régulier pourrait au moins contribuer à maintenir la fonction autonome ou à ralentir son déclin. De plus, à notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune étude chez le sujet âgé ayant exploré les effets de l'entraînement sur les indices non linéaire de variabilité RR, bien que cela ait été fait dans quelques protocoles impliquant de jeunes adultes³¹². Notons enfin qu'il serait également pertinent de prendre en compte les indices de fragmentation de la fréquence cardiaque nouvellement développés par Da Costa et al. (2017)⁸⁷ et qui, comme nous l'avons évoqué au chapitre précédent,

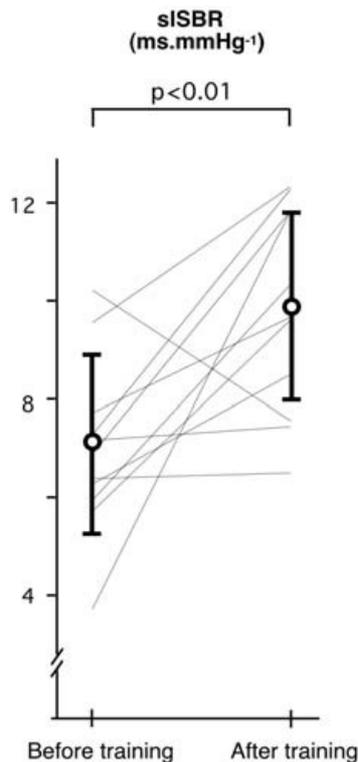


Figure 47. Evolution de la sensibilité baroréflexe après un programme d'entraînement en endurance de 12 semaines chez des séniors. D'après Pichot et al. 2005.

permettent de quantifier la présence de rythmes erratiques au sein du signal, lesquels biaisent l'analyse de la variabilité à court terme.

5.2.2. Sensibilité baroréflexe

Etant donné le rôle central que joue le baroréflexe dans la régulation de la pression artérielle, l'exploration d'une telle fonction est un complément d'importance clinique majeure dans l'évaluation d'un traitement destiné à améliorer l'activité du SNA tel que l'exercice physique. Les études répertoriées à ce jour ne font pas consensus quant à l'efficacité de l'exercice aérobie sur l'amélioration de la sensibilité baroréflexe. Les protocoles divergent en termes de durée, de fréquence, et de modalité d'entraînement.

Sur neuf études répertoriées dans la littérature menées chez des sujets âgés ou modérément âgés dépourvus de pathologies, cinq échouent à démontrer une amélioration de la sensibilité baroréflexe, trois seulement concluent à une hausse significative, et une démontre un effet favorable seulement pour l'un des deux groupes d'exercice qui composent son protocole. Parmi les études ne reportant aucun effet,³¹³⁻

³¹⁷ la fréquence d'entraînement s'échelonne de trois à six séances hebdomadaires pour des durées comprises entre 12 et 20 semaines d'entraînement. L'intensité quant à elle est toujours fixée aux alentours de 70% de $\dot{V}O_{2max}$ ou 80% de FCmax. Ces caractéristiques d'entraînement, pourtant bien connues pour induire des effets favorables sur la capacité d'exercice ($\dot{V}O_{2max}$) ainsi que sur la variabilité de la fréquence cardiaque, ne semblent curieusement pas produire d'amélioration de la barosensibilité. De façon intéressante, des protocoles de fréquence plus basse, à raison de deux entraînement hebdomadaires démontrent des gains de sensibilité baroréflexe,³⁰⁷ tout comme des entraînements d'intensité relativement élevées allant de quatre à cinq séances par semaine,^{186,304} et ce pour des intensités et durée de protocoles relativement comparables. Ainsi, la charge d'entraînement ne semble pas non plus être le paramètre primordial influençant le gain baroréflexe.

Une étude de Bowman et al. (1997) apporte des éléments de réponse grâce à un protocole composée de deux groupes d'exercice, entraînement aérobie sur ergocycle d'une part et yoga d'autre part. Dans cette étude, seul les pratiquants de yoga voient leur sensibilité baroréflexe s'améliorer à raison seulement de deux entraînement hebdomadaires pendant 6 semaines.³¹⁸ Contrairement à l'entraînement sur bicyclette, le yoga est une modalité d'exercice non aérobie consistant plutôt en un travail postural et respiratoire que cardiovasculaire. Entre autres mécanismes, les changements de postures, et les variations de volumes sanguins qu'ils provoquent pourraient solliciter davantage les barorécepteurs que l'exercice statique sur bicyclette. Cette hypothèse est corroborée par l'étude de Gulli et al. (2003) qui démontre aussi une meilleure barosensibilité à la suite d'un programme bi-hebdomadaire de 24 semaines reposant sur des exercices plus dynamiques (en position couchée ou debout) et mouvements variés avec jeux d'équipes.³⁰⁷ De telles constatations sont également cohérentes avec les études transversales démontrant que les pratiquant de yoga ont une sensibilité baroréflexe comparable à des athlètes en endurance.²⁴⁹ Ces éléments laissent supposer que les gains

baroréflexes se produisent lorsque les exercices imposent au SNA un challenge hémodynamique suffisamment important. Parmi les études ne démontrant aucun effet, aucune d'entre elles n'étaient composées d'exercice de ce type. Les sujets s'entraînaient selon une unique modalité d'exercice en conservant la même posture (assis sur bicyclette, marche, course à pied) pendant toute la séance. Cependant, Pichot et al, (2005) et Okazaki et al. (2005) ont retrouvé une amélioration de la sensibilité baroréflexe malgré des modalités d'exercices statiques.^{186,304} Ce qui différait en revanche dans leurs protocoles, c'était le caractère continu ou intermittent des séances proposées. Dans ces deux études, les sujets s'entraînaient en interval training, au contraire des autres études où les sujets s'exerçaient à une intensité constante. Il apparaît donc que l'exercice intermittent soit plus à même d'induire des bénéfices que l'exercice en continu sur la fonction baroréflexe.

Prises communément, ces études révèlent que les exercices d'intensité constante et/ou réalisés avec une posture statique semblent inefficaces pour améliorer la fonction baroréflexe chez le sujet âgé, quelle que soit l'intensité, la fréquence et la durée des protocoles. En revanche, les entraînements de type intermittent ou bien composés d'une grande variété d'exercice posturaux sont bénéfiques. Ces exercices, plus stressant d'un point de vue hémodynamique, solliciteraient davantage les baroréflexes qui travailleraient pour maintenir stable la pression et les volumes sanguins perturbés lors des changements de posture et d'intensité. Ce constat est en outre cohérent avec le principe de spécificité énoncé plus en amont. Par ailleurs, Il est probable que des mécanismes indépendants sous-tendent les différentes adaptations cardiovasculaires qui découlent de l'entraînement aérobie chez le sujet âgé. En effet, on observe parfois des gains de variabilité ou de $\dot{V}O_2\text{max}$ sans amélioration conjointe de la sensibilité baroréflexe. Enfin, il faut noter que ces conclusions sont valables chez le sujet sain uniquement. Chez des individus diabétiques, hypertendus ou encore insuffisants cardiaques, il a été démontré qu'il était possible d'améliorer la barosensibilité même avec des exercices d'intensité constante et monoposturaux (bicyclette, tapis roulant).³¹⁹⁻³²¹

5.2.3. Mécanismes d'adaptation

Les mécanismes qui sous-tendent l'amélioration du contrôle autonome cardiovasculaire observée avec l'entraînement aérobie peuvent concerner différents niveaux du système neuro-cardiovasculaire, depuis le tissu cardiaque jusqu'à la commande centrale, en passant par le nœud sinusal et les efférences sympathovagales qui s'y projettent.

Tout d'abord, la bradycardie de l'athlète, longtemps attribuée à une augmentation du tonus parasympathique, pourrait être également provoquée par une diminution du tonus orthosympathique et une baisse de la fréquence cardiaque intrinsèque par remodelage du nœud sinusal.³²² Ensuite, des auteurs ont pu démontrer une relation inverse entre la fréquence cardiaque et la taille du cœur indépendante du niveau d'entraînement, suggérant un rôle du remaniement morphologique cardiaque sur la baisse de fréquence cardiaque résultant de l'entraînement.³²³

Sur le plan central, les neurones rostroventrolatéraux bulbaires, le noyau du tractus solitaire, et les neurones paraventriculaires de l'hypothalamus sont les régions les plus susceptibles de subir des remaniements synaptiques via l'exercice chronique.³²⁴⁻³²⁶ La baisse du tonus orthosympathique consécutive à l'entraînement a pu être attribuée à une régulation négative des récepteurs glutamatergiques au sein du bulbe ventrolatéral rostral. Les études animales ont en effet démontré une moindre augmentation de pression artérielle en réponse à des injections de L-glutamate (un agoniste du glutamate) chez les sujets entraînés par rapport à des sujets sédentaires.^{324,327}

Au sein du noyau du tractus solitaire, un remodelage des récepteurs GABAergique semble être une adaptation induite par l'exercice régulier. Des travaux chez le rat ont mis en évidence une altération de l'inhibition du NTS en réponse à l'injection d'agoniste GABA chez des animaux entraînés. Chez ces mêmes individus, l'excitation du noyau du tractus solitaire via l'usage d'antagoniste GABA était également atténuée.^{324,328} En revanche, les réponses à l'injection de glutamate ou d'antagoniste du glutamate au sein du NTS n'étaient pas affectées. Par ailleurs, il est possible que d'autres agents chimiques, tels que l'ocytocine soient impliqués dans les adaptations centrales à l'entraînement.^{324,329} Comparativement à des sujets sédentaires, des rats entraînés manifestent un plus grand contenu en ocytocine dans la région du NTS suite à un exercice aigu. Cette augmentation pourrait expliquer la moindre augmentation de FC pour un exercice d'intensité donnée chez des individus entraînés. Enfin, il a été montré que l'exercice régulier provoquait une diminution de l'activité du système rénine angiotensine dans le NTS associée à une baisse de la pression artérielle chez des rats hypertendus.^{324,330}

Dans les noyaux hypothalamiques, l'inhibition des neurones paraventriculaire révèle une plus forte diminution de la baisse de pression artérielle induite par l'injection d'agonistes GABA chez des sujets entraînés. De plus, l'inhibition du noyau paraventriculaire entraîne aussi une disparition du gain de variabilité de fréquence cardiaque induit à l'entraînement, ce qui suggère que des adaptations se produisent au sein de cette structure.^{324,331} Des remaniements supplémentaires concerneraient également le métabolisme de l'oxyde nitrique. Une plus grande production et biodisponibilité en NO au sein du noyau paraventriculaire favoriserait l'action inhibitrice de celui-ci sur l'activité orthosympathique.^{324,332}

Chapitre VI : Neurostimulation Vagale

1. PRINCIPES GENERAUX

1.1. Historique

La neurostimulation du nerf vague (NSV) comme outil thérapeutique fut initiée à la fin du 19^{ème} siècle par le neurologue américain James Corning dans l'intention de traiter l'épilepsie.^{333,334} Malgré des premiers essais non concluant, les effets de la NSV ont commencé à être mis en évidence dans les années 1950 grâce à des expérimentations sur des chats vagotomisés. Ces études montrèrent que la stimulation des afférences vagales à des fréquences comprises entre 24 et 50 hertz (Hz) induisait une augmentation du potentiel électrique des neurones corticaux ainsi qu'une désynchronisation ou synchronisation du tracé électroencéphalographique (EEG) selon le type de fibres stimulées (lentes ou rapides).^{334,335} De plus, la stimulation de structures centrales cibles des afférences vagales, telles que le noyau du tractus solitaire, démontra un effet fréquence-dépendant sur l'activité EEG. De hautes fréquences (>30Hz) de stimulation induisaient une désynchronisation corticale, alors que de basses fréquences (1-16Hz) produisaient une synchronisation de l'EEG.^{334,336} Les effets anti-épileptiques des stimulations à fréquences modérées (20-30Hz) furent ensuite démontrés par Zabara et al. chez le chien³³⁷ puis dans plusieurs autres études animales.^{334,338} Ces résultats prometteurs ouvrirent la voie aux premières études chez l'homme, à partir des années 1990. Initialement développée pour traiter l'épilepsie réfractaire aux traitements médicamenteux^{334,339,340} la neurostimulation vagale est aujourd'hui utilisée dans la prise en charge d'une grande variété de pathologies, notamment la dépression, l'inflammation, la douleur, l'obésité, les maladies respiratoires, les pathologies cardiovasculaires, le diabète, ou encore les AVC et les maladies neurodégénératives.

1.2. Anatomie du nerf vague

Le nerf vague (X) constitue la dixième paire de nerfs crâniens dont il est le plus long puisqu'il se prolonge jusqu'au pelvis. Il est afférent somatique, général et viscéral, et efférent somatique et autonome. Initialement considéré comme un nerf exclusivement efférent, il contient en réalité 80% de fibres sensitives contre 20% de fibres motrices.³⁴¹

Les neurones moteurs du nerf vague sont contenus dans deux noyaux situés dans le bulbe rachidien, le noyau ambigu, commun aux nerfs glosso-pharyngien (IX) et accessoire (XI), et le noyau moteur dorsal du vague. Les fibres afférentes vagales terminent leur course majoritairement sur le noyau du tractus solitaire et le noyau spinal du trijumeau. Les corps cellulaires sont situés dans les ganglions supérieur et inférieur du vague.

Le nerf X émerge du bulbe rachidien d'où plusieurs racines s'unissent en un seul tronc avant d'atteindre le foramen jugulaire dans lequel il présente ses ganglions supérieur et inférieur. Le nerf X se subdivise ensuite en plusieurs branches ou rameaux innervant les territoires cutanés et viscères de la boîte crânienne, du thorax, de l'abdomen et du pelvis : la branche auriculaire (innervant le méat acoustique externe), la branche méningée, le rameau sympathique (rejoignant le ganglion sympathique supérieur), le rameau pharyngé (se joignant au nerf glossopharyngée), et la branche laryngée. Le nerf vague voyage le long de l'artère carotide et de la veine jugulaire puis bifurque pour former le nerf laryngé récurrent qui encercle l'arc aortique (nerf gauche) ou l'artère subclavière droite (nerf droit). Les nerfs laryngés récurrent droit et gauche émettent des ramifications sur le larynx et l'œsophage. Le

nerf vague rejoint ensuite les poumons, l'aorte, le cœur et leur plexus respectifs. Le restant de fibres vagues traverse le diaphragme pour innervé les organes de la cavité abdominale (foie, veines portes, vésicule biliaire, reins, glande surrénales, intestins, utérus) et leur ganglions et plexus correspondant (coeliac, hépatique, suprarrénal, gastroduodénal, mésentérique, et myentérique).³⁴²

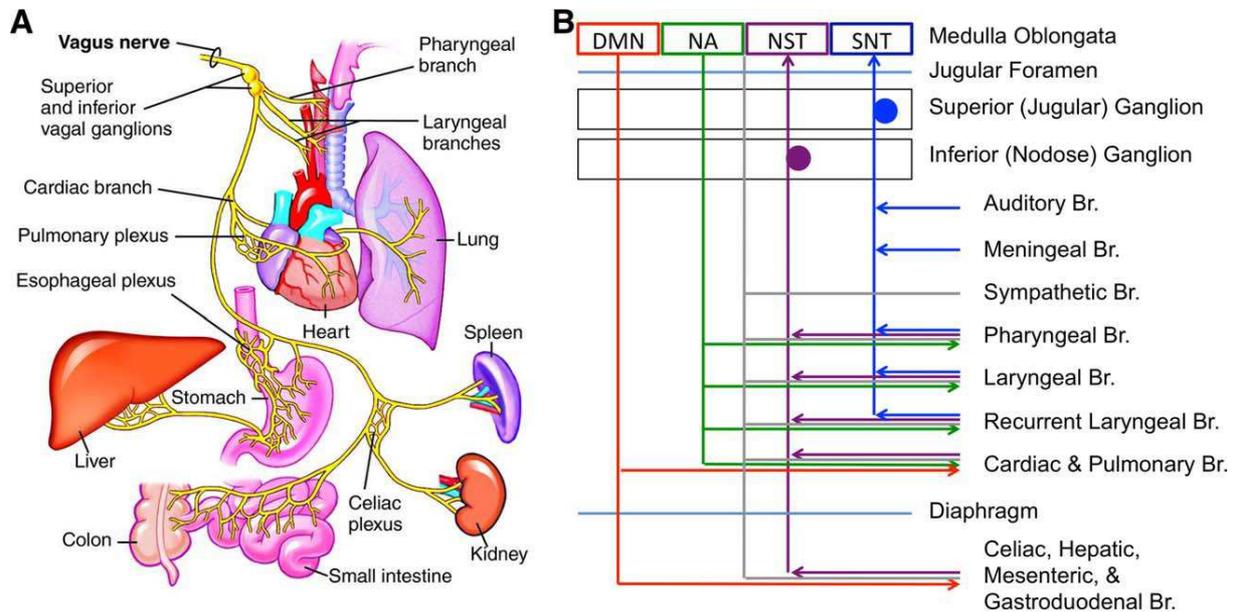


Figure 48. Le nerf vague et ses différents noyaux.D'après Yuan et Silberstein, 2016. ³⁴³

DMN: Dorsal motor nucleus; NA: Nucleus ambiguus; NST: Nucleus of the solitary tract; SNT: Spinal nucleus of the trigeminal nerve.

Le nerf vague contient des fibres de types A, B, et C selon la classification d'Erlang et Gasser (1930).³⁴⁴ Les fibres larges myélinisées de type A transmettent les afférences et efférences somatiques, les petites fibres myélinisées de type A transmettent les informations viscérales afférentes ; les fibres de types B fournissent l'innervation préganglionnaire sympathique et parasympathique ; et les fibres C non myélinisées transportent les informations viscérales afférentes.³⁴³ La plupart des fibres de nerf vagues sont de type C (60-80 %). Les fibres efférentes vagues sont majoritairement cholinergiques, bien que d'autres neurotransmetteurs tels que l'oxide nitrique (NO), le peptide intestinal vasoactif et la protéine reliée au gène de la calcitonine (CGRP) soient abondamment sécrétés. De plus, il a été montré qu'une partie non négligeable des fibres vagues des troncs cervical et thoracique contient des enzymes clés de la synthèse de catécholamines (tyrosine hydroxylase), suggérant de potentielles intrications entre les systèmes sympathique et parasympathique.³⁴⁵

1.3. Physiologie du nerf vague

1.3.1. Le noyau spinal du trijumeau

Il reçoit les afférences générales somatiques provenant du larynx, du pharynx, du méat acoustique externe, du tympan et des méninges. Les corps cellulaires des neurones impliqués se situent dans le ganglion supérieur du vague. Il relaie vers l'hypothalamus les informations relatives au touché, à la

douleur, et à la température en provenance du nerf vague, mais aussi des nerfs trigéminal, facial, et glossopharyngé.³⁴³

1.3.2. Le noyau du tractus solitaire

C'est une structure clé de l'intégration des afférences viscérales qui reçoit les informations transmises par les nerfs VII, IX et X, ainsi que les influx en provenance des différents composants du SNC. La région caudale du noyau reçoit les informations sensibles viscérales de l'hypopharynx, du larynx, du cœur et des poumons, du tractus gastrointestinal et de l'arc aortique. Il envoie des informations vers le noyau parabrachial, le noyau ambigu, le noyau moteur dorsal du vague, et le bulbe ventrolatéral caudal. Ces structures sont ensuite relayées vers la moelle épinière, le thalamus, l'amygdale et l'hypothalamus.³⁴³

1.3.3. Le noyau moteur dorsal du vague

Il est situé médialement au noyau du tractus solitaire, en dessous du quatrième ventricule. Il intègre des informations en provenance de l'amygdale, de l'hypothalamus, du système olfactif, de la formation réticulée, et du NTS. Il est à l'origine des afférences viscérales générales parasympathiques pré-ganglionnaires innervant les organes des cavités thoracique et abdominale. La plupart des neurones du noyau dorsal du vague sont régulés par le NTS via des neurones glutamatergiques, cholinergiques, et GABAergiques. Il module par ailleurs l'activité cardiovasculaire en travaillant de concert avec le noyau ambigu.³⁴³

1.3.4. Le noyau ambigu

Il est situé dorsolatéralement à l'olive inférieure. Il contient une subdivision branchiomotrice innervant le palais, le larynx et le pharynx, et une formation externe constituant l'innervation parasympathique pré-ganglionnaire pulmonaire et cardiaque. Les fibres issues de la formation externe, de pair avec les neurones du noyau moteur dorsal du vague, projettent sur les plexus sinoatrial et atrioventriculaire. Le noyau ambigu active des récepteurs nicotiques via des fibres rapides de types B projetant sur les ganglions cardiaques.³⁴³

1.4. Dispositifs de stimulation vagale

A ce jour, on recense deux grands types de neurostimulateurs : les stimulateurs implantés, dont les électrodes sont apposées directement sur le nerf vague cervical gauche (ou droit) ; et les stimulateurs non invasifs, agissant par voie transcutanée en stimulant les branches auriculaire ou cervicale du vague au niveau de l'oreille et de la région antérolatérale du cou, respectivement.

1.4.1. Dispositifs implantés

Le placement du neurostimulateur est effectué sous anesthésie générale. Trois électrodes sont fixées sur la branche cervicale du nerf vague et connectées à un générateur placé sous la clavicule. Par mesure de précaution, le stimulateur est préférentiellement placé sur la branche cervicale gauche^{334,346,347} plutôt que sur la droite car cette dernière joue un rôle majeur dans la fonction cardiaque.^{334,348} Les paramètres de stimulation sont réglés via une télécommande programmable placée au-dessus de l'appareil. Il est possible de configurer de nombreux paramètres tels que l'intensité du courant délivré, la fréquence, la durée d'impulsion électrique, et la durée des cycles de stimulation. Bien que la configuration optimale soit encore discutée, les paramètres de stimulation validés à ce jour ont une intensité comprise entre 0,25 et 3,5 milliAmper (mA ; par tranche de 0,25mA), une fréquence

de 20 à 30 Hz, une pulsation de 0,25 à 0,5ms, et des trains de stimulation de 30-90 secondes entrecoupés de pauses de 5 minutes.^{334,346,349} Notons que les dispositifs implantés chez les patients épileptiques sont dotés d'un détecteur automatique de tachycardie permettant de fournir une stimulation dès qu'une crise s'apprête à survenir. En effet, il a été montré que la majorité des personnes souffrant d'épilepsie présentent une forme spécifique de tachycardie accompagnant chaque crise.^{334,350}

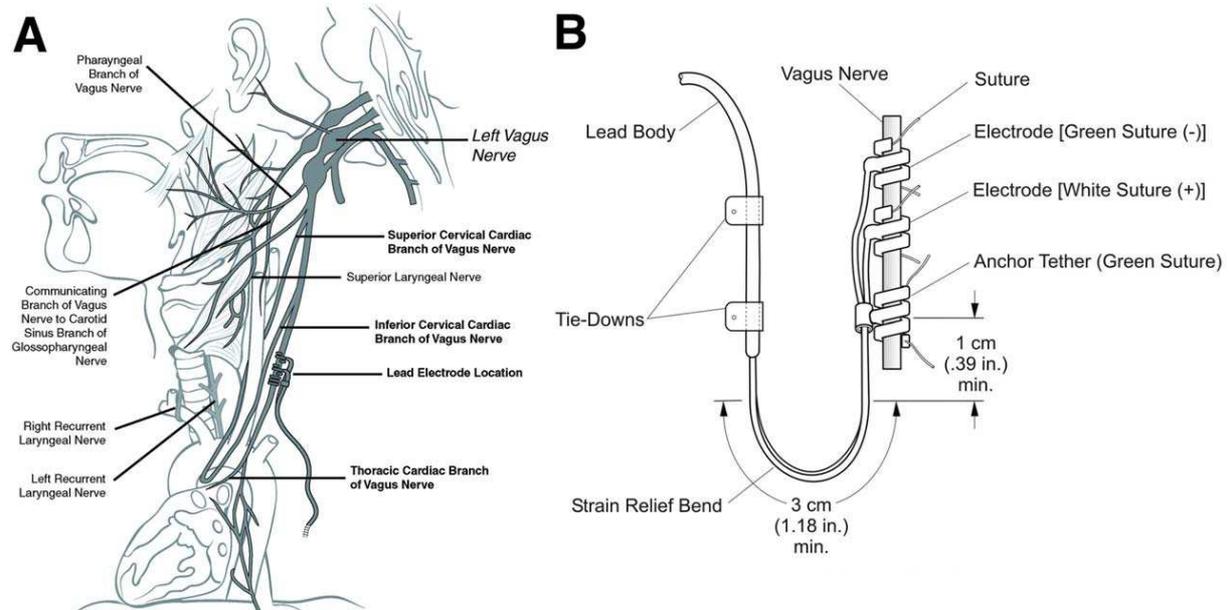


Figure 49. Représentation schématique d'un dispositif de stimulation vagale invasive. D'après Yuan et Silberstein 2016.³³⁴

1.4.2. Dispositifs non invasifs

Deux types d'appareils de neurostimulation transcutanée sont aujourd'hui validés et commercialisés : les appareils de stimulation transcervicale, et les appareils de stimulation transauriculaire.^{334,351}

La stimulation transcervicale est utilisée principalement dans le traitement des céphalées,^{334,352-354} migraines,^{334,355,356} et de l'hémicrania continua,^{334,357} et s'avèrerait également bénéfique dans l'asthme.^{334,358} La stimulation transcervicale exerce son influence sur les branches afférentes et efférentes du nerf vague en regard de la gaine carotidienne. Le modèle GammaCore fait référence à ce jour. Il envoie un courant sinusal de 25Hz à une intensité allant jusqu'à 60mA et 24V. La durée d'une stimulation est de deux minutes et peut être répétée jusqu'à 12 fois par jour. La configuration optimale de stimulation pour chaque trouble reste cependant à définir.^{334,359}

La stimulation transauriculaire active les récepteurs cutanés de la branche auriculaire du nerf vague situés au niveau de la *cymba conchae*. Elle est utilisée dans le traitement de l'épilepsie,³⁶⁰ et de la douleur,³⁶¹ via des sessions de stimulation de 1 heure, 3 à 4 fois par jour.^{7,334} Le modèle NEMOS délivre un courant biphasique (25 V, 10Hz, 0,3ms) dont l'intensité est ajustée individuellement selon le seuil de perception du signal électrique, juste en deçà du seuil douloureux.³³⁴ Tout un pan de la recherche actuelle porte sur les effets cardiovasculaires de la neurostimulation transauriculaire.³⁶²⁻³⁶⁴ Celle-ci pourrait avoir un effet favorable sur le système nerveux autonome ainsi que sur les troubles

du rythme tels que l'ACFA, notamment en améliorant la variabilité de la fréquence cardiaque et atténuant l'activité orthosympathique, ce qui peut constituer un intérêt dans la prise en charge de personnes âgées.



Figure 50. Les dispositifs de neurostimulation vagale transcutanée. Le modèle NEMOS et le modèle gammaCore. D'après Yuan et Silberstein, 2016.³³⁴

2. LA NEUROSTIMULATION IMPLANTÉE ET SES APPLICATIONS

Les bienfaits thérapeutiques de la neurostimulation vagale sont multiples. Principalement utilisée pour traiter l'épilepsie et les dépressions, son champ d'application s'étend aujourd'hui à une vaste gamme de troubles incluant les migraines, les sepsis, les pneumopathies, l'arthrite rhumatoïde, les traumatismes crâniens, l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaire et neurodégénératives, et la douleur.

2.1. Epilésie

Selon l'OMS, l'épilepsie est une maladie neurologique qui touche plus de 50 millions de personnes dans le monde.³⁶⁵ Les premiers stimulateurs implantés ont vu le jour vers la fin des années 1980 pour traiter l'épilepsie résistante aux traitements médicamenteux. On recense aujourd'hui pas moins de cent-mille dispositifs implantés à travers le monde³⁶⁶. Environ 40% des patients bénéficiant d'un stimulateur implanté voient leur crises diminuer de moitié après 2 à 3 années de traitement.^{366,367} L'un des mécanismes d'action de la NSV est qu'elle pourrait atténuer l'activité des régions de l'encéphale hautement excitables telles que le système limbique, le thalamus et ses projections corticales.^{366,368} Le nerf vague préviendrait les décharges anarchiques des neurones dans ces régions tout en modulant la libération de sérotonine et de noradrénaline dans le système nerveux central, qui ont toutes deux des propriétés anti-épileptiques.^{366,369} Si la majorité de la population épileptique traitée concerne les sujets adultes, une bonne part de la recherche actuelle s'intéresse aussi à la population pédiatrique, l'épilepsie étant un phénomène étant plus fréquent chez les enfants que chez les adultes.^{366,370} Une étude conduite par Elliott et al. a montré que la NSV serait aussi efficace chez l'enfant âgé de moins

de 12 ans que chez leurs homologues plus vieux.^{366,371} Dans cette étude une baisse de 75% de la fréquence des crises chez 41% des sujets fut constatée, et ce, avec très peu d'effets indésirables notables.^{366,372} De plus, Fernandez et al. ont même montré que la NSV s'avérait efficace chez les enfants âgés de moins de 3 ans.^{366,373}

2.2. Dépression

Elle concerne 1,5% de la population générale.³⁷⁴ Elle se caractérise notamment par une perte d'intérêt dans les activités de la vie quotidienne pendant une période de deux semaines ou plus.^{366,375} L'usage de la stimulation vagale comme traitement émergea des constatations que les patients épileptiques sous stimulateurs implantés éprouvaient spontanément des bienfaits sur leurs émotions.^{366,376} Une étude menée par Nahas et al. a montré que la neurostimulation pourrait avoir des effets semblables aux traitements pharmaceutiques au long cours. Dans cette étude, 42% des sujets ressentirent des effets positifs, et 22% parvinrent à rémission.^{366,377} Le taux de rémission peut atteindre 38,9% selon les études.^{378,379} Comme pour l'épilepsie, les mécanismes biochimiques impliqués concerneraient également le relargage de sérotonine et de noradrénaline au niveau des régions corticales médiales et préfrontales.^{366,378} Ces neurotransmetteurs étant à la base des circuits de régulations des émotions. L'usage des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine constitue par exemple un traitement chimique classique dans la prise en charge des dépressions. Ces traitements ayant des effets indésirables et potentiellement dangereux chez certaines populations comme chez les femmes enceintes, l'usage de la neurostimulation pourrait constituer une alternative efficace.^{366,380} La neurostimulation s'avérerait être également une solution intéressante chez les enfants et adolescents souffrant de dépression en cas d'échec de la psychothérapie.^{366,372}

2.3. Inflammation

La voie cholinergique anti-inflammatoire (VCA) constitue le biais par lequel la stimulation vagale s'avère bénéfique pour lutter contre les processus inflammatoires impliqués dans de nombreuses maladies chroniques.³⁸¹ Il a en effet été mis en évidence que l'acétylcholine pouvait moduler à la baisse la synthèse et la libération de cytokines (TNF, IL-1, HMGB1) par les macrophages qui sont munis de récepteurs nicotiques spécifiques ($\alpha 7nAChR$). Le nerf vague projette sur les organes du système réticulo-endothélial (foie, rate reins, poumons, intestins) sur lesquels il libère son principal neurotransmetteur. La stimulation expérimentale des efférences vagues a démontré une diminution des concentrations en TNF dans le cœur, la rate, le foie.³⁸¹⁻³⁸³ A l'inverse la vagotomie provoque une recrudescence des cytokines en réponse à une stimulation inflammatoire.³⁸¹ Le contrôle de l'inflammation est permis par des boucles réflexes prenant place au sein du nerf vague : la libération de cytokines induite par la présence d'agents pathogènes déclenche des signaux afférents transitant par les fibres du vague jusqu'au noyau du tractus solitaire. Après traitement central, les informations descendent le long des fibres parasympathiques et inhibent le relargage de cytokines.³⁸¹

La découverte du réflexe inflammatoire a naturellement suscité un intérêt grandissant pour la prise en charge de nombreuses pathologies comme l'asthme, le sepsis, ou l'arthrite rhumatoïde. L'importance de la modulation vagale dans les processus inflammatoires a notamment été appuyée par Sloan et al. (2007) qui ont démontré une corrélation inverse entre la variabilité de la fréquence cardiaque et l'inflammation circulante.³⁸⁴ Concernant les études interventionnelles, Huang et al. (2010) ont démontré chez l'animal qu'une meilleure balance sympathovagale induite par stimulation vagale

permettait de stopper la progression d'un sepsis induit expérimentalement.³⁸⁵ Des travaux indiquent que les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde bénéficieraient également d'une NSV.³⁸⁶ Une baisse du TNFalpha circulant a également été mise en évidence chez des traumatisés crâniens après NSV (Bansal et al. 2012).³⁸⁷ Enfin, la stimulation du nerf vague s'avère aussi bénéfique dans les pathologies cardiovasculaires et pulmonaires. Chapleau et al. (2016) ont démontré un ralentissement de la rigidification aortique associé à une modulation des IL-6 sur un modèle de rat hypertendu.³⁸⁸ Zhang et al. (2009) ont rapporté une baisse des taux sériques en TNFalpha et IL-1bêta et un ralentissement de la maladie chez l'animal insuffisant cardiaque.³⁸⁹

2.4. Douleur

Certaines études sur l'épilepsie et la dépression ont aussi démontré un effet favorable de la stimulation vagale sur la douleur. Borckardt et al. (2006) ont rapporté une disparition totale de symptômes douloureux après 30 mois de neurostimulation chez un patient traité pour dépression chronique.^{359,390} Kirchner et al. (2000) ont montré que la stimulation vagale réduisait la douleur aiguë induite expérimentalement chez des patients épileptiques. De façon intéressante, l'effet antalgique était indépendant des cycles on/off de stimulation, ce qui suggère une modulation centrale de la douleur à partir des afférences vagales.³⁵⁹ Plus récemment, Lange et al. (2011) ont aussi démontré les effets bénéfiques de la stimulation vagale chez des personnes fibromyalgiques.^{359,391} Il est probable que la modulation de la douleur repose sur plusieurs mécanismes à la fois. D'une part sur des mécanismes centraux en raison des projections multiples (directes ou indirectes) qu'exerce le noyau du tractus solitaire sur les différents sites impliqués dans la douleur (locus coeruleus, noyau moteur dorsal du vague, noyau parabrachial, matière grise périaqueducule, thalamus, cortex cingulaire), d'autre part via des mécanismes périphériques grâce à ses projections sur la moelle épinière.³⁵⁹ Les études d'IRMf ont en effet démontré une hyperactivation des régions impliquées dans le traitement de la douleur lors de la stimulation vagale.^{359,392}

2.5. Limitations

Comme tout dispositif invasif, la neurostimulation implantée peut faire l'objet de complications médicales comprenant des troubles du rythme cardiaque lors de la pose,^{334,347} des séquelles tissulaires liées au geste chirurgical, notamment des lésions des cordes vocales et de la région péri-trachéale pouvant induire des dyspnées et des parésthésies.^{334,393} De plus, l'utilisation à long terme entraîne des arythmies cardiaques et des syncopes bien que cela reste exceptionnel.^{334,394} Un paramétrage de stimulation inapproprié peut également provoquer des apnées du sommeil.^{334,395} Enfin, la présence d'un stimulateur implanté empêche l'exposition aux fréquences radio utilisées par les appareils d'imagerie tels que l'IRM.^{334,393} Devant ces limitations, les dispositifs non invasifs ont vu le jour afin d'améliorer la qualité de vie des personnes traitées.

3. NEUROSTIMULATION TRANSCUTANÉE DU NERF VAGUE

3.1. L'oreille, un site d'intérêt thérapeutique

La médecine traditionnelle chinoise utilise depuis plus de 3000 ans l'acupuncture auriculaire pour améliorer certaines fonctions physiologiques à travers le concept de méridiens, des canaux énergétiques reliant différents organes entre eux. On sait aujourd'hui que le pavillon auriculaire peut

être le siège de plusieurs réflexes physiologiques tels que le réflexe pulmoauriculaire, le réflexe auriculogénital, et le réflexe auriculocardiaque. Ce dernier déclenche une bradycardie en réponse à la stimulation du méat acoustique externe gauche. Réciproquement, certains patients souffrent parfois des douleurs auriculaires après une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde. Le rameau auriculaire vagal serait un vestige des nerfs alimentant la ligne latérale servant à détecter les vibrations aquatiques chez les vertébrés marins. Son hypersensibilité chez l'humain peut déclencher un réflexe de toux connu sous le nom du réflexe d'Arnold.^{364,396}

3.2. Anatomie de la branche auriculaire du vague

La branche auriculaire du vague innerve le canal auriculaire externe et son pourtour via un ensemble de fibres afférentes somatiques dont les corps cellulaires sont situés dans le ganglion jugulaire. Le tragus, la *cymba conchae* et la cavité interne de la conque sont toutes innervées par ce rameau, bien que les autres régions de l'oreille reçoivent aussi une innervation via le nerf auriculotemporal (trigéminal) et le nerf occipital inférieur (cervical spinal afférent) avec des degrés variables de chevauchement entre leurs dermatomes respectifs. Le rameau auriculaire du vague émettrait des projections ipsi et bilatérales sur les noyaux sensitifs du vague que sont le noyau du tractus solitaire et le noyau spinal du trijumeau, respectivement. Par ailleurs, d'autres structures centrales telles que l'amygdale et le noyau parabrachial seraient aussi la cible d'afférences émanant de la *cymba conchae*. Les afférences auriculaires atteignant le noyau du tractus solitaire relèvent donc d'un intérêt tout particulier en raison du rôle de celui-ci dans le contrôle cardiovasculaire via ses connections avec les noyaux ambigu et moteur dorsal du vague.³⁶⁴

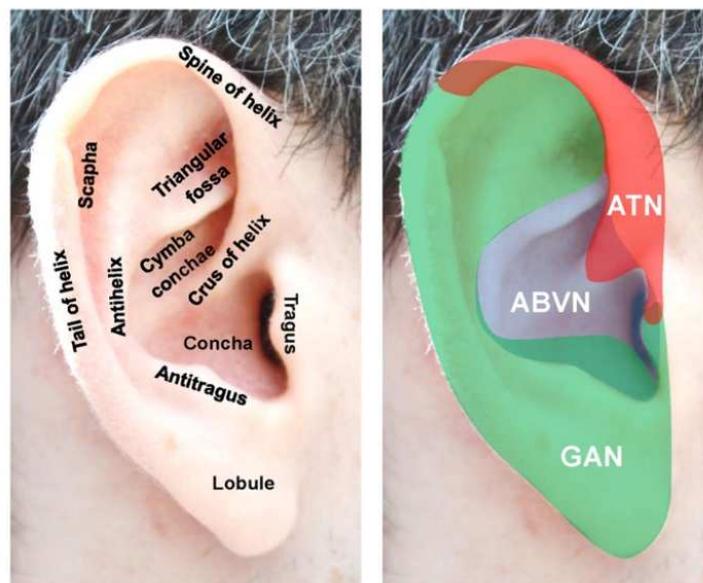


Figure 51. Anatomie de l'oreille externe et son innervation. D'après Murray et al. (2016).³⁶⁴

ABVN: Auricular branch of the vagus nerve; ATN: auriculotemporal nerve; GAN: Great auricular nerve.

3.3. Effets cardiovasculaires de la stimulation transcutanée du nerf vague

Les études expérimentales et essais cliniques ayant exploré les effets de la neurostimulation sur le control autonome cardiaque portent à la fois sur les sujets sains et pathologiques. Les principales pathologies cardiaques d'intérêt ont été l'insuffisance cardiaque, l'arythmie ventriculaire et la fibrillation atriale.

3.3.1. Sujets sains

Actuellement peu nombreuses, les études ayant étudié les effets de la neurostimulation sur le SNA de sujets sains ne font pas consensus. Dans un protocole sur 48 sujets âgés de 20 à 62ans, Clancy et al. (2014) ont démontré que la stimulation transcutanée de la branche auriculaire du vague permettait d'augmenter la variabilité de la fréquence cardiaque tout en améliorant balance sympathovagale mesurée par le rapport LF/HF. Cet effet était d'autant plus grand que le ratio LF/HF des sujets était altéré. De plus, ce résultat s'accompagnait d'une réduction de l'activité nerveuse orthosympathique mesurée par microneurographie.³⁹⁷ De telles observations sont donc prometteuses pour le traitement des conditions caractérisées par une augmentation de l'activité orthosympathique telles que l'insuffisance cardiaque, le vieillissement, la fatigue aigue ou chronique. Dans une autre étude, De Couck et al. (2016) ont mesuré l'effet d'une stimulation vagale de 10 minutes sur la VFC en fonction de l'oreille stimulée (gauche ou droite). Ils ont retrouvé un effet significatif seulement pour la variable SDNN et lors de la stimulation de l'oreille droite uniquement. Dans un second temps, ils ont mesuré l'effet d'une stimulation de l'oreille droite pendant 1 heure en fonction du sexe des sujets. Une augmentation significative des LF, du ratio LF/HF et du SDNN fut retrouvé seulement chez les femmes.³⁹⁸

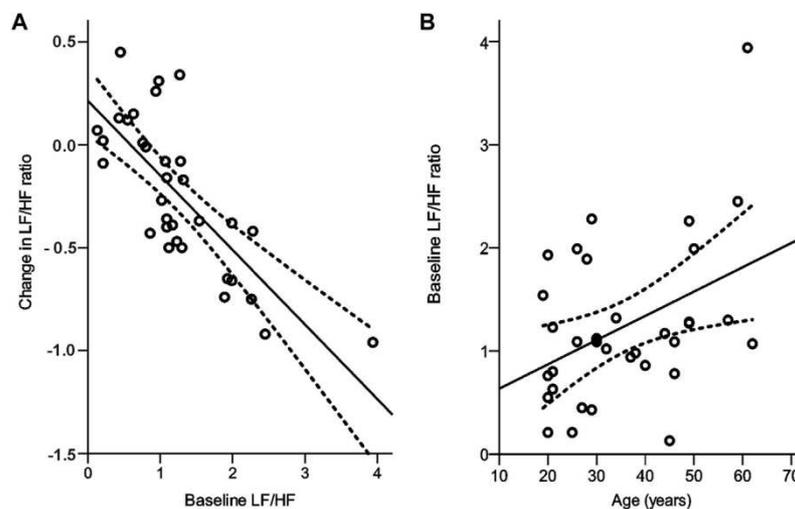


Figure 52. Evolution du ratio LF/HF en fonction de la valeur initiale lors d'une stimulation vagale transauriculaire (A) et relation entre le ratio LF/HF et l'âge (B). D'après Clancy et al., 2014.³⁹⁷

Deux études récentes ont également pu mettre en évidence le rôle bénéfique de la NSVt sur la fonction baroréflexe. Dans un protocole comprenant 31 hommes âgés en moyenne de 23+/-1 ans, la stimulation électrique du tragus a démontré une augmentation de 24+/-8 % de la sensibilité du baroréflexe spontané mesuré au repos.³⁹⁹ Ces résultats ont été suite corroborés par Tobaldini et al. (2019) sur une

population de sexe mixte âgée de 27+/4 ans en moyenne en condition de challenge orthostatique. Le passage de la position couchée à la position debout s'accompagnait d'une meilleure réponse hémodynamique lorsque les sujets étaient neurostimulés.⁴⁰⁰ Ces résultats sont prometteurs dans le traitement non médicamenteux de l'hypotension orthostatique dont la prévalence augmente avec l'âge. Enfin, l'usage journalier de la stimulation de la *cymbae conchae* à été évalué chez des sujets âgés de 55 ans et plus pendant deux semaines. Une amélioration de la fonction cardiaque autonome, de la qualité de vie, l'humeur, et du sommeil a été reportée, avec un effet plus important chez les sujets ayant une activité basale orthosympathique plus élevée.⁴⁰¹

3.3.2. Pathologies

Des observations chez l'humain ont pu mettre en évidence un effet intensité-dépendant de l'activation vagale sur certaines pathologies cardiovasculaires comme la fibrillation atriale.⁴⁰²⁻⁴⁰⁴ Ainsi, des stimulations vagales haute intensité, c'est-à-dire à un niveau suffisant pour ralentir le rythme sinusal ou la vitesse conduction auriculo-ventriculaire induisent une fibrillation atriale. A contrario, des stimulations de basse intensité, en dessous du seuil de ralentissement de l'activité du tissu nodal, exercent une influence anti-arythmique.⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁸ Chez le chien anesthésié, il a été montré que la stimulation chronique de basse intensité du tragus protège contre l'apparition d'une fibrillation atriale induite par stimulation atriale mécanique directe.^{364,408} Wang et al. (2014) ont démontré que la stimulation basse intensité permettait également d'améliorer la fonction cardiaque suite à une insuffisance cardiaque guérie. De plus, elle permettait de réduire l'inflammation circulante quantifiée par la concentration en CRP, et de diminuer le taux de noradrénaline plasmatique, suggérant une réduction de l'activité sympathique musculaire.^{364,409}

Chez l'humain, les premiers protocoles de neurostimulation non invasives furent effectués chez des patients adressés en chirurgie thoracique pour maladie des coronaires ou angine de poitrine. Une stimulation journalière de la conque de 15 minutes pendant 10 jours précédant l'opération a démontré des effets favorables au cours de la période péri-opératoire, avec notamment une diminution des traitements vasodilatateurs, et de l'incidence de l'insuffisance cardiaque aigue comparativement à des patients opérés non neuro-stimulés.^{364,410,411} Une autre étude rapporte une amélioration du bien-être général et une baisse de l'intensité des crises d'angor chez des patients atteint de maladie coronarienne après 10 jours de stimulation.⁴¹² Un déplacement de la balance sympatho-vagale en faveur du parasympathique fut également constatée parmi les patients répondant favorablement à la NSVt.³⁶⁴ Enfin, chez des personnes adressées pour ablation de la fibrillation auriculaire, Stavrakis et al. (2015), ont mis en évidence un effet anti-arythmique et anti-inflammatoire de la NSVt. Dans cette étude, les patients sous anesthésie étaient soumis à des stimulations atriale afin de déclencher une fibrillation, en présence ou en l'absence de neurostimulation auriculaire basse intensité. Sous stimulation, la durée des fibrillations était significativement réduite, ainsi que la concentration sanguine des marqueurs inflammatoires TNF-alpha et CRP.^{364,413}

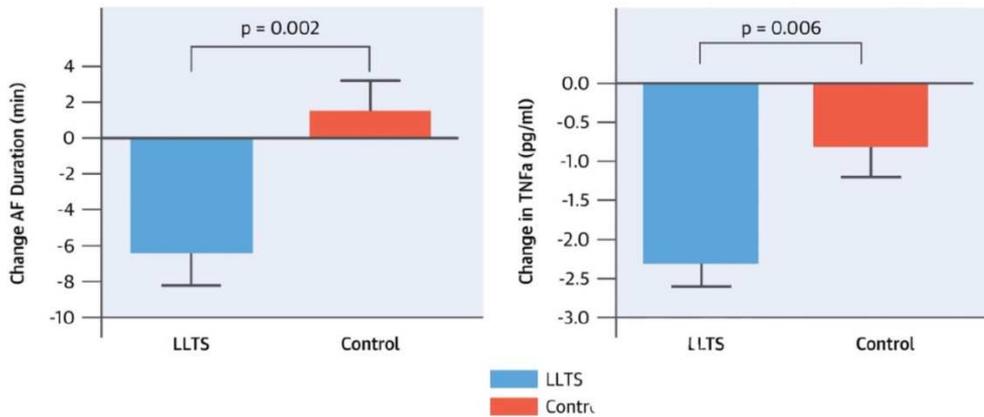


Figure 53. Evolution de la fibrillation atriale et des TNFalpha au cours d'une stimulation vagale transauriculaire (en bleu) par rapport à une situation contrôle sans stimulation (en rouge). D'après Stavrakis et al. (2015).⁴¹³

3.4. Mécanismes

Les circuits impliqués dans les mécanismes de neuromodulation à la base des observations précédemment décrites sont encore mal connus. Les études d'IRMf chez l'humain démontrent que les projections centrales émises par la branche auriculaire du vague ciblent le noyau du tractus solitaire ainsi que le noyau spinal trigéminal.³⁶⁴ Des structures telles que le locus coeruleus l'amygdale et le noyau accumbens semblent également mises en jeu.⁴¹⁴ Comme évoqué précédemment, l'activation du NTS, concomitante à la stimulation du méat acoustique interne, est le point de départ des efférences parasympathique se projetant sur le cœur. Des observations faites chez l'animal ont montré que la fréquence de décharge des neurones du NTS est synchronisée avec la fréquence cardiaque, suggérant que ces neurones reçoivent aussi des afférences provenant des barorécepteurs.^{364,364,415} Dans la boucle baroréflexe en effet, ces neurones communiquent avec le noyau ambigu qui émet des efférences cardioinhibitrices afin de ralentir l'activité sinusale lors d'une hausse de pression artérielle. Chez l'animal anesthésié, la vagotomie bilatérale élimine l'effet anti-arythmique d'une stimulation auriculaire droite après induction expérimentale d'une fibrillation atriale, ce qui atteste du rôle effectif des efférences vagales dans les réflexes auriculo-cardiaques.³⁶⁴ Par ailleurs, en plus du rôle du nerf vague, il est nettement probable que la stimulation auriculaire influence également les voies orthosympathiques, comme démontré par la baisse d'activité musculaire sympathique mesurée par microneurographie dans l'étude de Clancy et al (2014).^{364,397} Ces données sont d'autant plus probantes que des études animales ont montré une diminution des concentrations de noradrénaline circulante suite à une neurostimulation auriculaire bilatérale, ainsi qu'une atténuation de l'accélération de la fréquence cardiaque et de l'activité du ganglion stellaire droit lors de la stimulation simultanée de ce dernier et du tragus.^{364,409} Ainsi, parallèlement à la mise en jeu des efférences vagales, il est probable que l'activation du NTS, induite par la stimulation du tragus, provoque aussi l'excitation du bulbe caudal ventrolatéral, un site inhibiteur du bulbe ventrolatéral rostral dans lequel siègent les neurones excitateurs des efférences orthosympathiques préganglionnaires.³⁶⁴ En synthèse, la stimulation transcutanée auriculaire évoque probablement une excitation parasympathique couplée à une inhibition orthosympathique cardiovasculaire.

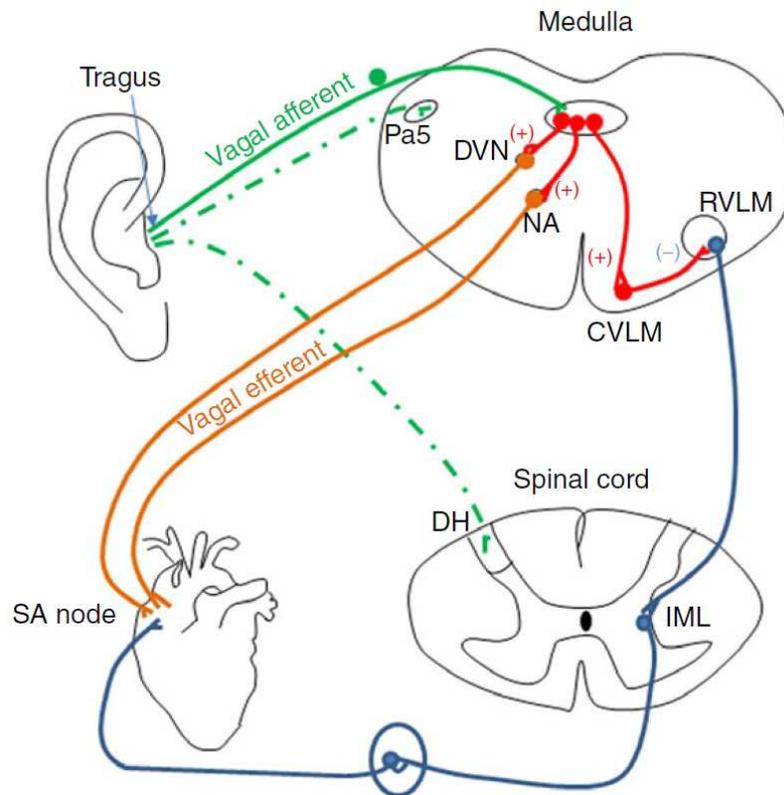


Figure 54. Principaux circuits neuraux mis en jeu lors d'une neurostimulation vagale transcutanée. D'après Deuchars et al., 2018.⁴¹⁶

DVN: Dorsal vagal nucleus; NA: Nucleus ambiguus; CVLM: Caudal ventrolateral medulla, RVLM: Rostral ventrolateral medulla; IML: Intermediolateral cell column; DH: Dorsal horn.

OBJECTIFS

1-Rationnel

Dans la première partie de ce travail nous avons présenté les principaux aspects du vieillissement du système nerveux autonome ainsi que les bénéfices que peuvent apporter, d'une part, la pratique d'une activité physique régulière et, d'autre part, la stimulation transcutanée du nerf vague. Le déclin du contrôle autonome cardiaque se manifeste de façon caractéristique par une diminution et une altération de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la sensibilité baroréflexe à laquelle s'associent une hausse des risques d'événements cardiovasculaires et une augmentation des rythmes erratiques biaisant l'analyse de la VFC. Ces phénomènes, associés au déclin des autres systèmes conduisent progressivement l'individu à une perte d'autonomie pouvant l'amener à terme à son institutionnalisation. L'activité physique de type endurance permet d'améliorer l'activité du SNA par un mécanisme de surcompensation. L'entraînement est efficace même après 60 ans, bien que les réponses s'atténuent avec l'avancée en âge.⁴¹⁷ L'entraînement permet par ailleurs de retarder l'entrée dans la dépendance, ou de limiter son développement, en renforçant l'ensemble des systèmes de l'organisme. La neurostimulation transcutanée du nerf vague représente une approche novatrice non invasive de prévention du déclin de l'activité autonome lié à l'âge. Elle permet de rétablir la balance sympathovagale au profit d'un meilleur contrôle parasympathique et son effet, avéré en aigu, semble également prometteur en chronique.

De ce bilan théorique émergent plusieurs questions :

- 1) Quels sont les facteurs clé de l'entraînement, en termes de fréquence, d'intensité, et durée d'exercice, qui déterminent les gains d'activité de SNA chez le sujet âgé ?
- 2) Comment évolue l'activité du SNA après un exercice aigu chez le sujet âgé ?
- 3) La neurostimulation vagale permet-elle d'apporter un bénéfice sur la récupération parasympathique post exercice, et permet-elle d'améliorer les mécanismes de surcompensation ?
- 4) La pratique d'une activité physique régulière chez le sujet institutionnalisé permet-elle de prévenir la baisse du contrôle autonome cardiovasculaire ainsi que l'augmentation des rythmes erratiques ?
- 5) Quels sont les bénéfices d'un entraînement sur les autres systèmes et sur les capacités fonctionnelles du sujet âgé dépendant ?

Pour répondre à ces questions, le projet intitulé « Marche Rapide en EHPAD » fut initié en Juillet 2016 au sein du laboratoire SNA-EPIS (Système Nerveux Autonome – Epidémiologie, Prévention, Ingénierie, Santé, directeur : Professeur Frédéric Roche) en partenariat avec la Mutualité Française Loire Haute-Loire (directeur : Monsieur Rémi Bouvier). Quatorze établissements de la région furent recrutés afin de conduire une étude contrôlée et randomisée portant sur les effets de l'exercice et de la neurostimulation vagale transcutanée chez les personnes âgées de plus de soixante ans vivant en institution (EHPAD, foyers-logement).

2-Methode

Ce projet répond à deux objectifs principaux, ainsi qu'à plusieurs objectifs secondaires :

2.1. Objectifs principaux

- 1) Etudier les effets de deux stratégies d'entraînement de neuf mois en marche rapide, une fois et trois fois par semaine, sur l'activité du SNA.
- 2) Mesurer l'effet d'une seule session d'exercice sur l'activité du SNA, associée ou non à de la neurostimulation vagale transcutanée.

2.2. Objectifs secondaires

- 3) Evaluer la force et l'endurance musculaire.
- 4) Evaluer l'amélioration de l'aptitude maximale aérobie ($\dot{V}O_2$ max) en lien avec l'amplitude d'amélioration du SNA amenée par l'entraînement.
- 5) Mesurer l'évolution des capacités fonctionnelles évaluée à partir de la vitesse de marche, du test time up and go, et du test de marche de six minutes (TM6).
- 6) Modéliser les réponses à l'entraînement sur la performance au TM6.
- 7) Mesurer l'évolution de l'activité physique quotidienne mesurée par questionnaire validé.
- 8) Mesurer l'évolution de l'activité physique mesurée par actimétrie.
- 9) Comparer ces différentes stratégies d'entraînement sur l'évolution plasmatique de l'Insulin-Like Growth Factor I (IGFI), la protéine C-Réactive, du TNFalpha, et d'iL17.
- 10) Corréler le statut plasmatique en vitamine D avec le gain de performance du SNA.
- 11) Comparer le gain cognitif.
- 12) Apprécier la qualité de vie.

Le recrutement des participants fut effectué via les médecins coordonnateurs des établissements selon les critères suivants :

2.3. Critères d'inclusion

Les sujets inclus devaient remplir les critères suivants : - Résident de plus de 60 ans en EHPAD de la Mutualité Française Loire et Haute Loire - Maîtrise du français à l'écrit et à l'oral ; - Niveau sédentaire ou peu actif (moins de 2 heures d'activité physique régulière pratiquée par semaine) ; - Rythme cardiaque sinusal ; - Affiliation ou ayant droit d'un régime de Sécurité Sociale ; - Signature du consentement éclairé.

2.4. Critères de non inclusion

Les sujets inclus ne devaient pas présenter au moins l'un des critères suivant : - Pathologies cardiaques ou respiratoires contre-indiquant la pratique d'activité physique ; - Importantes comorbidités contre-indiquant la pratique d'activité physique ; - Pathologies cardiaques diagnostiquées : insuffisance cardiaque congestive, stimulateur cardiaque, défibrillateur automatique cardiaque implanté, troubles du rythme ventriculaire graves, arythmie complète par fibrillation auriculaire, flutter atrial, empêchant

l'analyse de la variabilité sinusale ; - Maladies neuro-dégénératives modérées à sévères (MMS<20) ; - Allergies au rhodium et à l'or.

2.5. Critères d'exclusion

Les sujets ne pouvaient pas prendre part à l'étude ou en ont été exclus s'ils présentaient l'un des critères suivants : - Modifications de l'état de santé ; - Evènements indésirables graves ; - Absences répétées aux séances d'entraînement.

2.6. Vue d'ensemble du projet

Etablissements

Les participants ont été sélectionnés au sein des 14 résidences de la Mutualité Française Loire Haute-Loire dont la figure ci-dessous offre un aperçu. Ils ont ensuite été randomisés en trois groupes afin de satisfaire aux objectifs du protocole : un groupe entraîné une fois par semaine, un groupe entraîné trois fois par semaine, et un groupe contrôle non entraîné.



Figure 55. Aperçu géographique des résidences de la Mutualité Loire Haute-Loire.

Protocole d'entraînement en marche rapide et évaluations

Le programme d'entraînement d'une durée de neuf mois était constitué d'exercices fractionnés en marche rapide associés à du renforcement musculaire à partir du troisième mois d'entraînement (programme complet détaillé présenté en annexes). Les mesures expérimentales étaient effectuées à l'inclusion puis tous les trois mois. L'ensemble du protocole est schématisé dans la figure ci-après.

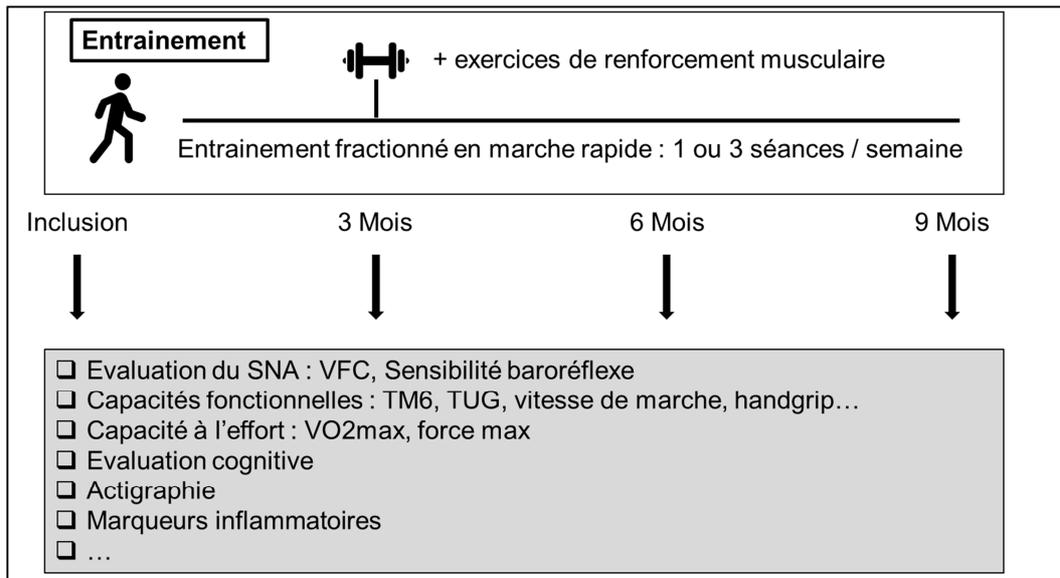


Figure 56. Protocole d'entrainement en marche rapide et évaluations.

Protocole de neurostimulation vagale

L'effet de la neurostimulation vagale sur la récupération nerveuse post exercice fut testé lors de deux sessions de marche rapide sur une partie des participants sélectionnée au hasard. Le protocole est illustré dans la figure ci-dessous.

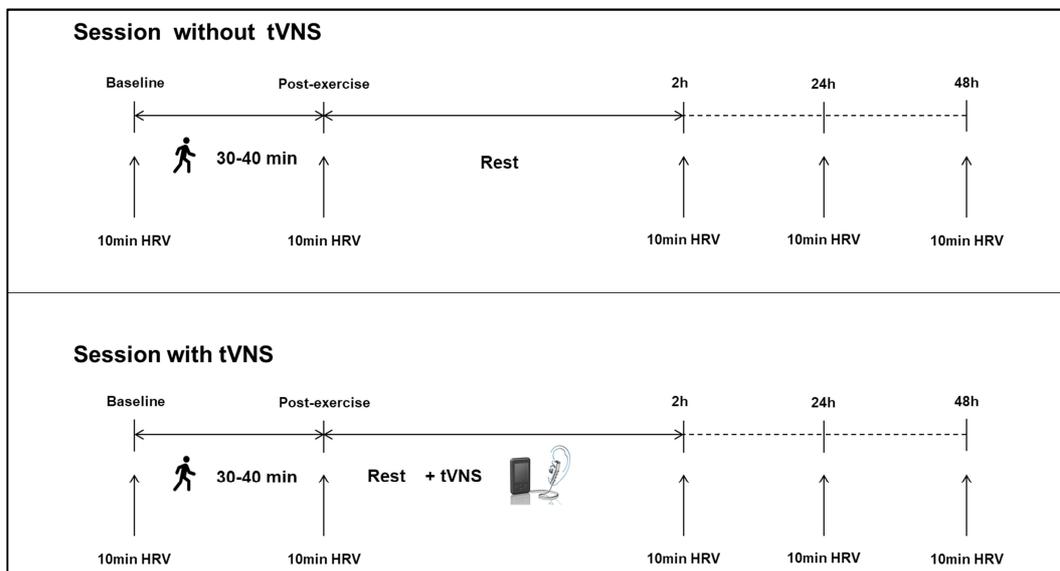


Figure 57. Protocole de neurostimulation vagale transcutanée

Article 1 (publié): Fifteen Minutes daily brisk walk may be a new best target in very old adults: age is not an excuse not to exercise

tural experience where medical students could apply those skills to real-life conversations with Hispanic patients outside of the hospital.

El Intercambio Cultural is a community service project for medical students to enhance the quality of life of Hispanic nursing home residents who need both company and assistance. Through dialogue and activities with nursing home residents, students learn about their histories, families, beliefs, joys, and hardships, thereby enhancing their cultural awareness. Furthermore, it provides a unique opportunity for students to practice speaking Spanish in a low-risk setting, years before their first day of clinical rotations. In its first semester, we paired 11 Spanish-speaking nursing home residents with 18 medical students. Students attended bimonthly visits with their assigned *compañero*, which typically lasted an hour. Nearing the end of the term, we organized a *fiesta* for all medical students and nursing home residents where we ate taco salads and played *lotería* before concluding the night with a *piñata*. *El Intercambio's* first term was remarkably successful, with high student retention rates. In post-participation questionnaires, students expressed satisfaction with their interactions with older adults, gaining exposure to their long-term care, and the opportunity to learn Spanish in the absence of the pressure associated with practicing the language in a formal medical setting. Furthermore, the nursing home residents reportedly cherished the medical students' companionship and found joy in helping them practice speaking Spanish. While not formally assessed, the expression of

attitude for the program from the residents' family members and nursing home staff has been striking.

However, our program has not been without its growing pains. Most nursing home residents in the program have some degree of cognitive and physical decline. It was an adjustment for many students ourselves included to sit and talk one-on-one with adults who were sometimes confused and repetitive and often incontinent or bedbound. For some this yielded a less effective means to practice their Spanish, which ultimately resulted in their departure from the program. Given unexpected circumstances that sometimes arise, on multiple occasions students were unable to visit their assigned *compañero*. While in some cases inconvenient, it gave students an opportunity to visit with other residents and hear different Spanish dialects since the nursing home residents are from many different countries and regions, including Mexico, Argentina, and all around Texas. Despite these challenges, the students that participated in *El Intercambio's* first term including those who left prematurely answered 1 question in the postparticipation questionnaire the same: they were glad they participated.

In light of the progressive diversification of the United States' population, training medical students in cultural competence and other social determinants of health has become increasingly more important for adequate patient care. Beyond markedly improving clinical outcomes, there are numerous intangible benefits that stem from communicating with patients in their native language and from understanding their cultural context. Dialogue is the bridge to understanding. *El Intercambio* gives students an opportunity to learn about their *compañero's* culture and practice speaking Spanish, while simultaneously enhancing the quality of life of Hispanic nursing home residents. Through this project we hope to make medical students better healers and more powerful advocates for the Hispanic community.

dam/Census/library/publications/2015/demo/p25-1143.pdf; 2015. Accessed November 28, 2017.

2. Mather M, Jacobsen L, Pollard K. Population Bulletin: Aging in the United States. Population Reference Bureau. Available at: <http://www.prb.org/pdf16/aging-us-population-bulletin.pdf>; 2015. Accessed November 28, 2017.
3. Ryan C. Language Use in the United States:2011. US Census Bureau. Available at: <https://www.census.gov/prod/2013pubs/acs-22.pdf>; 2013. Accessed November 28, 2017.
4. Mejia B. How Houston has become the most diverse place in America. Los Angeles Times. Available at: <http://www.latimes.com/nation/la-na-houston-diversity-2017-htmlstory.html>; 2017. Accessed November 28, 2017.
5. Ura A. Texas Hispanics behind half of state's growth since 2020. The Texas Tribune. Available at: <https://www.texastribune.org/2017/06/22/texas-hispanics-behind-half-states-growth-2010/>; 2017. Accessed November 28, 2017.
6. Crandall S, George G, Marion G, Davis S. Applying theory to the design of cultural competency training for medical students: A case study. *Acad Med* 2003;78:588e594.
7. Sherrill W, Mayo R, Truong K, et al. Assessing medical student cultural competence: What really matters. *Int J Med Educ* 2016;7:248e254.
8. Morales R, Rodriguez L, Singh A, et al. National survey of medical Spanish curriculum in U.S. medical schools. *J Gen Intern Med* 2015;30:1434e1439.

Nathaniel J. Spezia-Lindner, BA
Victoria Mitre, BS
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Mark E. Kunik, MD, MPH Michael E. Debaeky VAMC Baylor College of Medicine

Houston, Texas

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.096>



Fifteen Minutes Daily Brisk Walk May Be a New Best Target in Very Old Adults: Age Is Not an Excuse to Not Exercise

To the Editor:

Epidemiologic Studies: From Research to Clinical Practice

Epidemiologic studies are a powerful tool for scientific societies to promote physical activity implementation among older adults. They clarify the type, intensity, duration, and frequency needed to induce health benefits.¹ Some studies reported significant benefits of vigorous intensity and/or long duration of physical activity in reducing mortality.² Others an optimal threshold with long-term physical activity.³

Actually, the prescription of physical activity for older adults needs to be clarified with more relevant and appropriate recommendations to encourage them to include regular physical activity in their lifestyle habits.¹ With this view, we emphasized the data published by Hsu et al⁴ in the *Journal* about changes in physical activity mortality, exercise intensity, muscle strengthening, and walking speed as predictors of successful aging from our 2 studies we conducted: the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) cohort study and the

BRISK WALKING (Brisk walking in Nursing Home Residents) interventional study.

An Observational Study: The PROOF Cohort

The PROOF cohort study ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00759304) identifier: NCT00759304) was designed to prospectively assess the predictive value of autonomic nervous system activity levels among a healthy retired French population with regard to cardiovascular events and mortality (all-cause cardiovascular diseases and cancers).⁵ Out of the 1011 65-year-old participants initially included, the 15-year follow-up has been currently completed for 688 (68%) participants, and 89 (9%) deaths were reported. The study excluded people living in institutions. Physical activity was assessed with self-administered questionnaires investigating 5 different dimensions of physical activity (domestic and work-related activities, transportation, leisure time, and sports) over the 7 previous days.⁶

Starting or resuming a moderate to vigorous aerobic physical activity during retirement was associated with a 44% reduced risk of cardiovascular mortality [relative risk (RR) 0.56, 95% confidence interval (CI) 0.10–0.74, $P < .01$]. The added benefits of muscle strengthening exercise were confirmed with a 54% reduction in cardiovascular events (RR 0.46, 95% CI 0.15–0.98, $P < .04$) compared with no physical activity through the follow-up period. In contrast, any reduction even when physical activity was initially low, exposed older adults to a 2-fold increased risk of cardiovascular events (RR 1.82, 95% CI 1.2–2.8, $P .004$) and a 3-fold increased risk of cardiovascular death (RR 3.0, 95% CI 1–9, $P .01$). Only moderate to vigorous aerobic exercise remained statistically significantly associated with reduced cancer mortality

(RR 0.76, 95% CI 0.24–0.93, $P < .03$). Strength and resistance training exercises reduced the rate of falls to 62% (RR 0.38, 95% CI 0.10–0.98, $P < .05$) and also prevented injuries from falls. (Figure 1). Importantly, this level of health could be achieved when only performing a 15-minute brisk walk each day, an easy target, even for older adults with disability and using walking aids (79% of them were active).

An Interventional Study: The BRISK WALKING Cohort

The BRISK WALKING study ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03302923) identifier: NCT03302923) is a logical continuation of the PROOF study, adding exercise intervention. It aims to assess the effects of a 9-month brisk walking training (once vs thrice a week) on the autonomic nervous system activity of nursing home residents. Out of the first thirty 85-year-old participants included, improvement was already observed for the 6-minute walking test and handgrip strength after only 3 months of brisk walking ($P < .05$ with a paired t test) with a dose-response effect. Muscle strengthening exercises were added from the third month of training.

We highlight further the powerful data of the Concord Health and Aging in Men Project study,⁴ which showed that even very old adults beyond 80 years of age are likely to derive the same benefits from participation in brisk walking than younger ones. These data provide reassurance that engaging in physical activity is worthwhile, even in very old age.

Brisk Walking in Older Adults: From Intent to Prescription

The prescription of physical activity aims to lead older adults with an intention to change, to accompany them in this change, and to encourage them to maintain a more active lifestyle in the long te

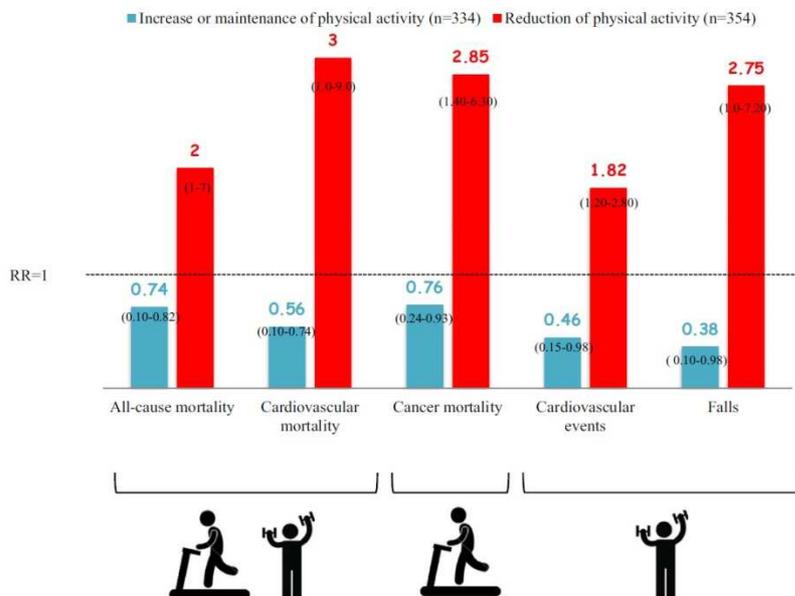


Fig. 1. All-cause, cardiovascular, cancer mortality, cardiovascular events, and falls RRs (95% CI) according to changes of physical activity at the age of 65 years after 15 years of follow-up

rm. This prescription, because it affects the most susceptible, would also reduce social inequalities in health.⁷

A regular physical activity is an effective strategy for successful aging, even for older adults over 75 years of age with walking aids. Being older does not mean being disabled! Fifteen minutes of brisk walking per day could be a reasonable first-line target dose for older adults aged 65 to 94 based on scientific evidence.

Acknowledgments

We acknowledge the Loire Haute-Loire SSAM French Mutuality, Saint-Etienne as well as the Paul Bennetot Foundation from the MATMUT Health Support Community Organization, Paris, for the financial support of the BRISK WALKING study.

References

1. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged 60 years: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1262e1271.
2. Gebel K, Ding D, Chey T, et al. Effect of Moderate to vigorous physical activity on all-cause mortality in middle-aged and older Australians. *JAMA Intern Med* 2015;175:970e977.
3. Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure time physical activity and mortality: A detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959e967.
4. Hsu B, Merom D, Blyth FM, et al. Total physical activity, exercise intensity, and walking speed as predictors of all-cause and cause-specific mortality over 7 years in older men: The Concord Health and Aging in Men Project. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:216e222.
5. Barthélémy J-C, Pichot V, Dauphinot V, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: The "PROOF" Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: The "SYNAPSE" Study. *Neuro-epidemiology* 2007;29:18e28.
6. Hupin D, Edouard P, Gremeaux V, et al. Physical activity to reduce mortality risk. *Eur Heart J* 2017;21:1534e1537.
7. Barth N, Hupin D, Roche F, et al. Prescription of physical activity for older people: From intent to reality. *Neurol Psychiatry Geriatr (French)*. 2017 Nov 21 [Epub ahead of print].

Jérémy Raffin, MSc
University of Lyon UJM-Saint-Etienne Autonomic Nervous System Research Laboratory Saint-Etienne, France

Loire-Haute Loire French Mutuality Saint-Etienne, France

Jean-Claude Barthelemy, MD, PhD
University of Lyon UJM-Saint-Etienne Autonomic Nervous System Research Laboratory Saint-Etienne, France

Department of Clinical and Exercise Physiology University Hospital of Saint-Etienne Saint-Etienne, France

Nathalie Barth, PhD
University of Lyon UCB-Lyon 1-L-Vis Laboratory Lyon, France

Martin Garet, PhD
University of Lyon UJM-Saint-Etienne Autonomic Nervous System Research Laboratory Saint-Etienne, France

Thierry Busso, PhD
University of Lyon UJM-Saint-Etienne Inter-University Laboratory of Human Movement Biology Saint-Etienne, France

Léonard Feasson, MD, PhD
Department of Clinical and Exercise Physiology University Hospital of Saint-Etienne Saint-Etienne, France

University of Lyon UJM-Saint-Etienne Inter-University Laboratory of Human Movement Biology Saint-Etienne, France

Amandine Devun, MD
Department of Gerontology University Hospital of Saint-Etienne Saint-Etienne, France

Claude Montuy-Coquard
Loire-Haute Loire French Mutuality Saint-Etienne, France

Marc Thillays Rémi Poillierat
Paul Bennetot Foundation MATMUT Health Support Community Organization Paris, France

Rémi Bouvier
Loire-Haute Loire French Mutuality Saint-Etienne, France

Bienvenu Bongue, PhD
University of Lyon UJM-Saint-Etienne Autonomic Nervous System Research Laboratory Saint-Etienne, France

National Center for Health Examination Prevention Saint-Etienne, France

Chaire santé des aînés (head researcher) Saint-Etienne France

Frédéric Roche, MD, PhD David Hupin, MD, PhD
University of Lyon UJM-Saint-Etienne Autonomic Nervous System Research Laboratory Saint-Etienne, France

Department of Clinical and Exercise Physiology University Hospital of Saint-Etienne Saint-Etienne, France

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.097>

RESULTATS



Article 2 (publié): Exercise Frequency Determines Heart Rate Variability Gains in Older People: A MetaAnalysis and MetaRegression

Jérémy Raffin^{1,2,3} · Jean-Claude Barthélémy^{1,3} · Caroline Dupré^{1,6} · Vincent Pichot^{1,3} · Mathieu Berger¹ · Léonard Féasson^{3,4} · Thierry Busso⁴ · Antoine Da Costa^{1,5} · Alain Colvez⁶ · Claude Montuy-Coquard² · Rémi Bouvier² · Bienvenu Bongue^{6,7} · Frédéric Roche^{1,3} · David Hupin^{1,3}

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

Background Previous studies have suggested that exercise training improves cardiac autonomic drive in young and middle-aged adults. In this study, we discuss the benefits for the elderly.

Objectives We aimed to establish whether exercise still increases heart rate variability (HRV) beyond the age of 60 years, and to identify which training factors influence HRV gains in this population.

Methods Interventional controlled and non-controlled studies were selected from the PubMed, Ovid, Cochrane and Google Scholar databases. Only interventional endurance training protocols involving healthy subjects aged 60 years and over, and measuring at least one heart rate global or parasympathetic index, such as the standard deviation of the normal-to-normal intervals (SDNN), total frequency power (Ptot), root mean square of successive differences between adjacent NN intervals (RMSSD), or high frequency power (HF) before and after the training intervention, were included. HRV parameters were pooled separately from short-term and 24 h recordings for analysis. Risks of bias were assessed using the Methodological Index for Non-Randomized Studies and the Cochrane risk of bias tool. A random-effects model was used to determine effect sizes (Hedges' g) for changes, and heterogeneity was assessed using Q and I statistics.

Results Twelve studies, seven of which included a control group, including 218 and 111 subjects, respectively (mean age 69.0 ± 3.2 and 68.6 ± 2.5), were selected for meta-analysis. Including the 12 studies demonstrated homogeneous significant effect sizes for short-term (ST)-SDNN and 24 h-SDNN, with effect sizes of 0.366 (95% CI 0.185–0.547) and 0.442 (95% CI 0.144–0.740), respectively. Controlled study analysis demonstrated homogeneous significant effect sizes for 24 h-SDNN with $g=0.721$ (95% CI 0.184–1.257), and 24 h-Ptot with $g=0.731$ (95% CI 0.195–1.267). Meta-regression analyses revealed positive relationships between ST-SDNN effect sizes and training frequency ($\tau^2 = 0.000$; $I^2 = 0.000$; $p = 0.0462$).

Conclusion This meta-analysis demonstrates a positive effect of endurance-type exercise on autonomic regulation in older adults. However, the selected studies expressed some risks of bias. We conclude that chronic endurance exercise leads to HRV improvements in a linear frequency–response relationship, encouraging the promotion of high-frequency training programmes in older adults.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s40279-019-01097-7>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Jérémy Raffin
jeremy.raffin@live.fr

Extended author information available on the last page of the article

Key Points

Endurance training is effective for enhancing cardiac autonomic control even after 60 years of age.

Training frequency seems to be a key factor in determining heart rate variability improvements in older adults.

Physical activity intervention strategies in older adults should include high-frequency endurance protocols to promote cardiac health improvements.

INTRODUCTION

The autonomic nervous system (ANS) plays a major role in cardiac and vascular adaptations to environmental stress and is thus critical for global allostasis. ANS activity can be traced through heart rate variability (HRV) measurements that reflect global, sympathetic, or parasympathetic activities. Global autonomic indices extracted from HRV signal analysis include the standard deviation of the normal-to-normal intervals (SDNN), and the total frequency power (Ptot). Sympathetic activity is reflected by the low frequency power (LF) index, while the root mean square of successive differences between adjacent NN intervals (RMSSD) and the high frequency power (HF) provide information on parasympathetic activity [1]. Cohort studies have shown that aging is associated with a decrease in HRV, and sympathovagal imbalance. Four longitudinal studies performed in the general population underlined the predictive value of decreased ANS activity for severe cerebral and cardiac events, as well as death of any cause: the Atherosclerosis Risk In Community (ARIC) study [2]; the Zutphen study [3]; the Framingham study [4]; and the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) study [5]. The same predictive value was attributed to low ANS activity after stroke or myocardial infarction [6–8]. Reduced HRV is also associated with an increased risk of congestive heart failure, and experimental evidence also suggests that the ANS is involved in the development of vascular atheroma and occlusion [9]. Observational [10] and interventional studies performed in middle-aged [11] and older adults [12] showed significantly higher cardiac vagal modulation in active compared with sedentary groups. Therefore, exercise has been proposed as a preventive intervention to limit or even reverse the age-related decline in HRV. However, the effect of exercise training on ANS activity in older adults remains controversial as some studies reported large autonomic gains [13, 14], while others reported only limited or non-significant improvement [15], despite following recommendations relating to physical activity for ANS improvements in aged people [16, 17]. A previous meta-analysis suggested that parasympathetic adaptation to training decreases with age [18], with a non-significant improvement in the oldest subjects. Since then, several new studies have been published [11–13, 15, 17, 19–31], providing support for a specific systematic review in older people. Moreover, discrepancies in the literature in exercise-induced HRV gains might result from differences in training parameters such as duration, frequency, or intensity, especially in older people who cannot sustain high-volume exercise sessions, as well as younger subjects [32]. Thus, optimal training strategies might differ in older people compared with young adults.

We conducted a meta-analysis and meta-regression to determine whether exercise was effective in terms of increasing or at least preventing the decline in HRV with age, and to identify the training parameters (i.e. intensity, frequency, and duration) that explain HRV gains in the older population.

METHODS

Studies were independently selected by two investigators (JR and DH) in August 2018, within the PubMed, Ovid, Cochrane and Google Scholar databases, using a combination of the following terms: ('exercise'[MeSH Terms] OR 'exercise'[All Fields] OR ('physical'[All Fields] AND 'activity'[All Fields]) OR 'physical activity'[All Fields]) AND ('heart rate'[MeSH Terms] OR ('heart'[All Fields] AND 'rate'[All Fields]) OR 'heart rate'[All Fields]) AND variability[All Fields] AND ('aged'[MeSH Terms] OR 'aged'[All Fields] OR 'elderly'[All Fields]). The search was restricted to studies involving human subjects and published in English. No review protocol existed for this meta-analysis.

Inclusion and Exclusion Criteria

The methodological approach to studies was based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations [33], and the methodological quality of interventional randomized controlled studies was assessed using the Cochrane risk of bias (ROB) tool [34]. This tool consists of seven items, including random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and researchers, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting, and other bias. Each domain was scored as high ROB (H), unclear ROB (U) and low ROB (L). Non-randomized studies were assessed using the Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) [35], which enables methodological assessment of comparative and non-comparative studies according to 12 or 8 items, respectively. Each item was scored as non-reported (0), reported but inadequate (1) or reported and adequate (2). Global ideal scores were 16 and 24 for non-comparative and comparative studies, respectively. The presence of a control group was not necessary but was considered as a high-quality criterion, and controlled studies were pooled for a specific analysis.

We established population inclusion criteria as follows: (1) interventional endurance training protocol for at least 4 weeks [18]; (2) involving healthy subjects aged 60 years and over [36]; and (3) measurement of at least one heart rate global (SDNN, Ptot), or parasympathetic (RMSSD, HF) index before and after the training intervention. Exclusion criteria were: (1) observational studies; (2) measuring acute exercise effects; (3) those based on

non-endurance exercise type, such as resistance, yoga or tai chi, or limited to balance training; (4) studies regarding specific pathological conditions, such as cardiac, neurodegenerative, kidney or metabolic disease, which determine a specific dysautonomia [37–43]; and (5) studies performed in former athletes.

It was not necessary for participants to initially be sedentary, but it was preferred that their training status, as well as their exercise level, were given as these parameters could affect the effect size of interventions [44]. The training intervention had to be clearly stated in terms of type, frequency, duration and intensity, and the methods of intensity training monitoring were required. Adherence rates were also required.

Accepted HRV measurements were either obtained from long-term (24 h) or short-term (2–10 min) Holter electrocardiogram (ECG) recordings sampled at at least 200 Hz [1]. Global autonomic indices (SDNN and Ptot) obtained from different recording durations were analysed separately because they are influenced by different physiological rhythms [1]. Therefore, indices obtained from short recordings were renamed ST (short-term)-SDNN and ST-Ptot, whereas indices recorded over 24 h were renamed 24 h-SDNN and 24 h-Ptot. Parasympathetic indices recorded over short-term and 24-h periods were retained within the same analysis because they are both deemed to be mainly influenced by respiratory sinus arrhythmia (RSA) [1]. Studies using validated heart rate monitors [45] were also included. A minimum of 24 h of rest after the last training session was required for the HRV recording to be taken into account as physical exercise results in a transient but profound decrease in cardiac variability in the following 24 h, before the rebound [46]. Short-term recordings were accepted if obtained in either a lying or sitting position and if the procedure was validated as reproducible [47]. No restriction concerning respiration, controlled or spontaneous, was applied, but spontaneous respiration was chosen for the analysis when both were recorded. Systematic manual or automatic abnormal beat-to-beat interval checking processes were required when ECG monitors were used. Either appropriate interpolations had to be applied to correct for ectopic beats, or ECG segments free of abnormal beats had to be used for HRV analysis [48]. Frequency domain indices had to be computed using the Fourier transform or coarse graining spectral analysis, and had to be reported in ms^2 , ms^2/Hz or log transformed units. Result values had to be expressed as mean (\pm standard deviation [SD]) or mean (\pm SD) differences between pre- and post-training interventions. Results given as percentages or expressed only graphically were excluded.

Disagreements between investigators regarding the selected study choices were resolved after checking the missing studies separately. The investigators then pooled

all their choices together to constitute the full list used in this analysis.

Statistical Analysis

Due to the underlying effect size differences among studies, the true effect estimate was computed using a random-effects model. A standardized rather than a raw effect size was chosen because of the reported unit differences (raw or logarithmic). The mean difference values between the pre- and post-intervention of each study were standardized using SDs. When not given, SDs were computed manually from the standard error (SE) using the formula $\text{SD} = \text{SE} \times \text{squared root of } N$ (where N is the sample size). Hedge's g coefficient was preferred to Cohen's d because it provides better statistical properties for small groups [49]. A forest plot (with 95% confidence interval [CI]) was constructed for overall and controlled study analysis for ST-SDNN and 24h-SDNN, respectively, in order to demonstrate the individual and pooled effect estimates and to allow visual inspection for study heterogeneity. Overall effect size was deemed significant for $p < 0.05$.

Effect size magnitudes are based on Cohen's guidelines [50], where 0.2, 0.5 and 0.8 are referred to as small, medium and large effect sizes, respectively. Heterogeneity was computed using the Q statistic. The level of significance for heterogeneity was set at $p < 0.1$. If heterogeneity was significant, real differences in effect size were reported by the I^2 index. All statistical analyses were performed using Comprehensive Meta-Analysis software (v.3.3.070, 2014; Biostat, Englewood, NJ, USA). A random effect meta-regression was used to test and quantify any linear relationship between the effect sizes of the HRV indices and the following training parameters: duration, frequency, and total number of sessions. Training intensity was not included within the model because data were given at different modalities that could not be pooled together.

In addition to meta-regressions, subgroup analyses were performed to explain heterogeneity. Moderator variables for subgroup analysis related to training and HRV recording characteristics. Training protocols were subdivided according to their frequency and duration. Training frequencies were classified into high (more than three sessions a week), moderate (three sessions a week) and low (less than three sessions a week). Intervention durations were divided into short-term (≤ 12 weeks) or long-term (> 12 weeks), and, based on the Task Force recommendations [1], HRV recording techniques were divided into long-term (24-h recordings) and short-term (2- to 10-min recordings).

Publication bias assessment was visually performed for each variable using funnel plots of effect size (Hedge's g) against the SE, and statistically from Egger's regression tests, with a level of significance set at $p < 0.1$. The

trim-and-fill algorithm was applied to correct for funnel plot asymmetry [51].

RESULTS

Review Process

The literature search identified a total of 1156 articles. After reading titles and abstracts, 27 interventional studies were selected for an in-depth review process, resulting in 12 remaining interventional studies [13–15, 19, 21, 27, 30, 31, 52–55] that fulfilled all inclusion and exclusion criteria (Fig. 1). The characteristics of the selected studies, as well as the methodological bias risk assessment for each study, are available in electronic Supplementary Tables S1, S2 and S3.

Overall Analysis

Fourteen groups with a total of 218 subjects (74 males) were extracted from the 12 selected studies. The mean age was 69.0 ± 3.2 years (study with the lowest mean age: 64.0 ± 3.8 ; study with the highest mean age: 75.1 ± 4 years). All subjects were free from pathological conditions and lived independently in community-dwelling (73.4%) or aged-care facilities (26.6%).

The effect sizes of training on HRV time- and frequency-domain indices in the 12 selected studies are presented in Table 1. Both ST-SDNN and 24 h-SDNN reached statistical significance ($p < 0.005$), with effect sizes of 0.366 (95% CI 0.185–547) and 0.442 (95% CI 0.144–0.740), respectively. A forest plot of ST-SDNN is presented in Fig. 2. A statistical trend was also found for 24 h-Ptot ($p = 0.06$), with an effect size of 1.334 (95% CI – 0.057 to 2.724). Heterogeneity was significant for all indices, except for ST-SDNN ($p = 0.242$). Subgroup analysis (Electronic Supplementary Table S4) revealed significant effects of long-term training on both ST-SDNN and 24 h-SDNN. High-frequency protocols also determined significant effect sizes on ST-SDNN, 24 h-SDNN and HF; moderate frequency training resulted in a significant effect on ST-SDNN. None of the other parameters reached the significance level.

Controlled Study Analysis

Among the 12 selected studies, 7 included a control group. In the controlled studies, there were 111 (36 males) and 110 (32 males) subjects in the training and control groups, respectively (Table 1).

Both time- and frequency-domain global cardiac autonomic indices, 24 h-SDNN and 24 h-Ptot, showed significant effect sizes ($g = 0.721$, 95% CI 0.184–1.257, $p = 0.008$; and $g = 0.731$, 95% CI 0.195–1.267, $p = 0.008$, respectively), as

Fig. 1 Selection of studies for meta-analysis, from PubMed, Ovid, Cochrane and Google Scholar, August 2018

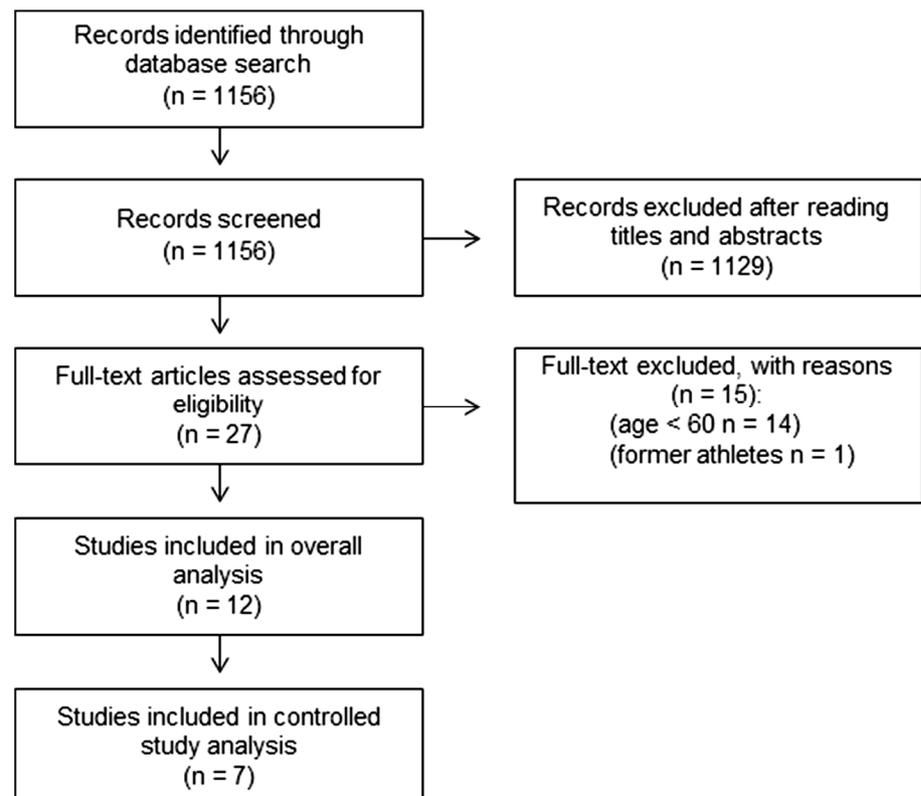


Table 1 Effect sizes for HRV in overall and controlled study analyses

Variable	No. of groups	No. of subjects	No. of control subjects	Hedges' g	95% CI lower limit	95% CI upper limit	p value	Q	p value for heterogeneity	I ²
Overall study analysis (n = 12)										
24 h-SDNN	3	52	NA	0.442	0.144	0.740	0.004	5.071	0.079	60.561
ST-SDNN	5	66	NA	0.366	0.185	0.547	<0.001	5.473	0.242	26.909
RMSSD	6	114	NA	0.078	-0.201	0.358	0.581	10.563	0.061	52.663
24 h-Ptot	2	25	NA	1.334	-0.057	2.724	0.060	5.001	0.025	80.003
ST-Ptot	4	73	NA	-0.055	-0.434	0.323	0.774	7.668	0.053	60.876
HF	12	200	NA	0.089	-0.066	0.243	0.260	18.365	0.073	40.105
Controlled study analysis (n = 7)										
24 h-SDNN	3	52	54	0.721	0.184	1.257	0.008	3.432	0.180	41.722
ST-SDNN	2	32	31	0.605	-0.062	1.271	0.075	1.844	0.174	45.777
RMSSD	4	57	59	0.299	-0.062	0.659	0.105	1.932	0.587	0.000
24 h-Ptot	2	25	30	0.731	0.195	1.267	0.008	0.143	0.705	0.000
ST-Ptot	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
HF	6	103	102	0.236	-0.033	0.506	0.086	1.740	0.884	0.000

CI confidence interval, NA not applicable, HRV heart rate variability, ST-SDNN short-term standard deviation of the normal-to-normal intervals, 24 h-SDNN 24-h standard deviation of the normal-to-normal intervals, RMSSD root mean square of successive differences between adjacent normal-to-normal intervals, ST-Ptot short-term total frequency power, 24 h-Ptot 24-h total frequency power, HF high frequency power

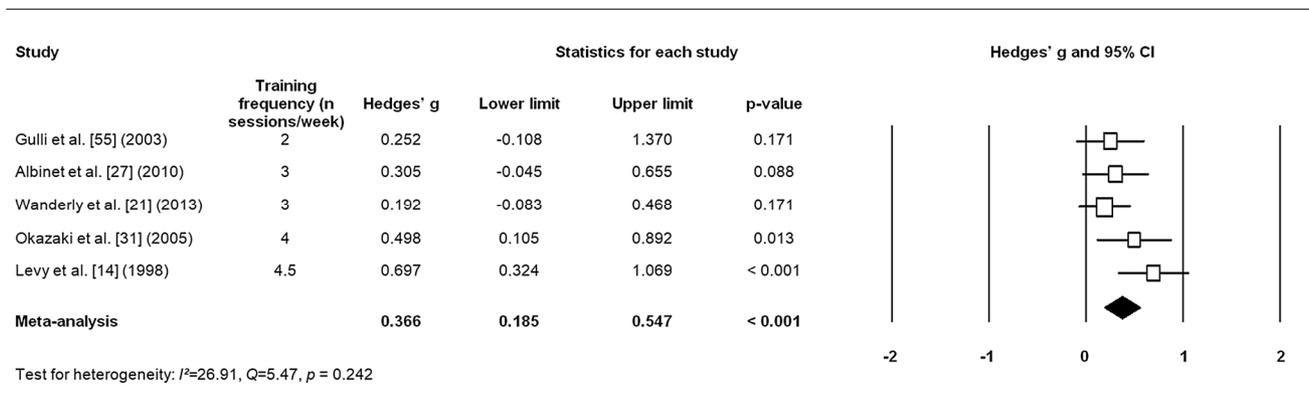


Fig. 2 Physical exercise training effect on ST-SDNN (all 12 studies). Among the 12 selected studies, 5 reported values for ST-SDNN. CI confidence interval, n number, ST-SDNN short-term standard deviation of the normal-to-normal intervals

illustrated in Fig. 3 and Table 1. The ST-SDNN and HF parameters expressed trends toward statistical significance ($p < 0.1$) with effect sizes of 0.605 (95% CI - 0.062 to 1.271) and 0.236 (95% CI - 0.033 to 0.506), respectively. No significant heterogeneity was observed among all indices ($p > 0.1$).

Meta-Regression

Meta-regression analyses revealed positive relationships between ST-SDNN effect size and training frequency ($\text{Tau}^2_{\text{FE}} = 0.000$; $I^2_{\text{FE}} = 0.000$; $p = 0.0462$) (Table 2, Fig. 4).

Publication Bias

Visual inspection of funnel plots (Electronic Supplementary Figs. S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8), as well as Egger's tests (Electronic Supplementary Table S5) indicated potential publication biases for 24 h-SDNN, ST-SDNN, RMSSD, ST-Ptot and HF in the overall studies, and also for 24 h-SDNN, RMSSD and HF in the controlled studies. Publication bias analysis could not be performed for 24 h-Ptot in the overall study analysis, and for ST-SDNN, 24 h-Ptot and ST-Ptot in the controlled study analysis, because of an insufficient number of groups.

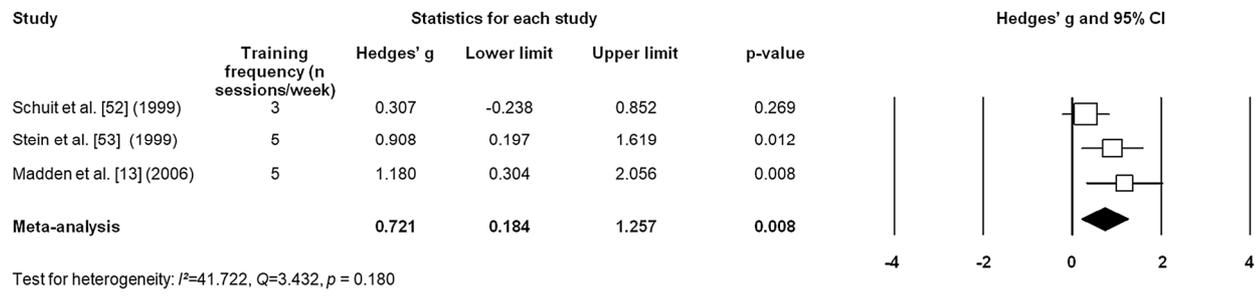


Fig. 3 Physical exercise training effect on 24 h-SDNN (7 controlled studies). Among the seven selected controlled studies, three reported values for 24 h-SDNN. CI confidence interval, n number, 24 h-SDNN 24-h standard deviation of the normal-to-normal intervals

DISCUSSION

Overall and controlled study analyses revealed significant increases or positive trends in global cardiac autonomic activity (ST-SDNN, 24 h-SDNN, 24 h-Ptot) with training in older adults. Meta-regressions showed that the magnitude of ST-SDNN gains appears to be positively associated with the frequency of training sessions. Both subgroup analysis and controlled study analysis highlighted, respectively, a significant effect and positive trend of high-frequency training on parasympathetic activity (HF).

Overall Study Analysis

Interestingly, the overall meta-analysis including both controlled and non-controlled studies showed a positive effect of exercise on global ANS activity. Indeed, it turned out that physical exercise training induced a significant effect on ST-SDNN ($g = 0.366$, $p < 0.001$) and 24 h-SDNN ($g = 0.442$, $p = 0.004$), whereas the other HRV markers remained unchanged. This supports the fact that the overall activity of the ANS was reactivated through exercise, however without detailed information regarding the specific influences of the parasympathetic and sympathetic arms, since none of the corresponding time domain (RMSSD) or frequency domain (HF) indices reached statistical significance. This is in accordance with a previous meta-analysis that showed a dampened parasympathetic increase in response to physical training in older subjects who did not reach a significant effect size for HF, unlike younger subjects [18]. It has been proposed that in older populations, cardiovagal adaptations to training are reduced because of the natural loss of the cardiac neural network function with aging [56]. Therefore, we hypothesized that higher training volumes may induce larger effect sizes. We thus conducted subgroup analysis according to intervention duration and frequency. Effect sizes appeared greater in long-term interventions than in short-term interventions

for most global autonomic indices. Interestingly, high-frequency training protocols were also associated with greater effect sizes, and revealed significant effects on parasympathetic activity (HF), suggesting that four or more exercise sessions a week might be necessary to induce vagal activity enhancements in older adults. Furthermore, meta-regression analyses revealed a positive association between ST-SDNN effect size and training frequency, supporting our hypothesis. Thus, HRV benefits from extended and repeated periods of physical exercise training, in a dose-response manner. These results are consistent with previous studies that demonstrated favourable associations between total physical activity time and cardiac autonomic function in older adults [10]. Paradoxically, this finding also goes beyond the generally accepted rule which suggests that, in older people, moderate frequency training (i.e. three sessions weekly) may be an optimal recommendation to elicit health benefits [57]. One explanation might also lie in the fact that when selected from populations < 75 years of age, subjects are still able to sustain relatively high-frequency training [12–14].

Controlled Study Analysis

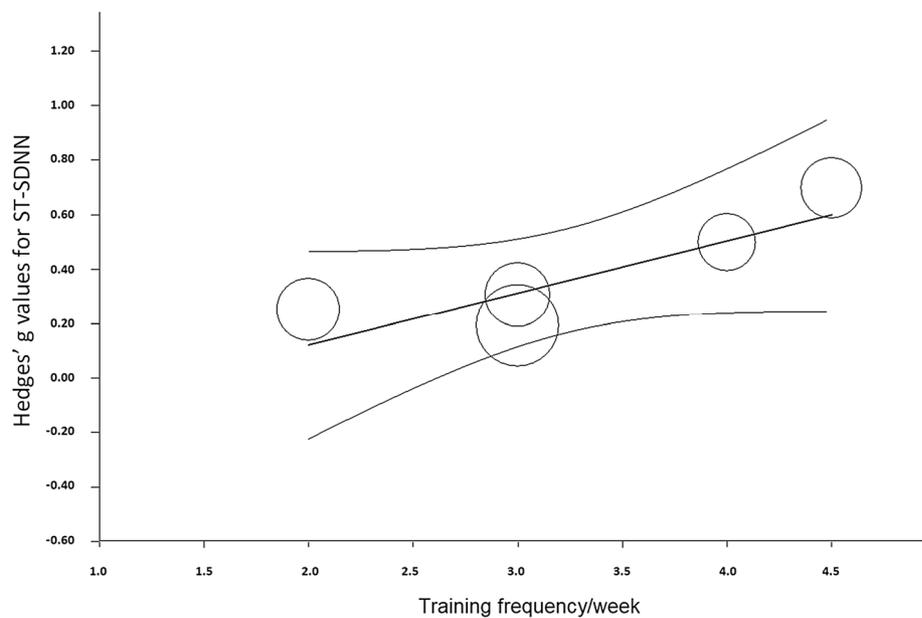
Due to the somewhat limited effect of training on HRV in older persons, controlled study analysis better highlights potential HRV gains. This was confirmed by the greater significant effect sizes for the global indices 24 h-SDNN ($g = 0.721$, $p = 0.008$) and 24 h-Ptot ($g = 0.731$, $p = 0.008$), as well as by the positive trend for ST-SDNN ($g = 0.605$, $p = 0.075$) and the parasympathetic variable HF ($g = 0.236$, $p = 0.086$). Therefore, it seems that in older adults, training interventions should fulfil both high training volumes and control group criteria to demonstrate the positive effect of exercise on cardiac autonomic drive, especially for the parasympathetic arm, a strong marker of health status.

Table 2 Meta-regression analyses between HRV indices effect sizes and training protocol parameters

Variable	Main results						Heterogeneity (without model)				Heterogeneity (with model)			R^2 analogue			
	No. of studies	Coefficient	SE	95% CI lower limit	95% CI upper limit	p value	Tau^2	I^2	Q	p value	Tau^2	I^2	Q		p value		
ST-SDNN																	
Training frequency/ week	5		0.1914	0.0960	0.0032		0.3796	0.0462	0.0114	26.91	5.47	0.2421	0.000	0.000	1.50	0.6828	1.00
Training duration	5		0.0025	0.0083	– 0.0137		0.0188	0.7599	0.0114	26.91	5.47	0.2421	0.0234	44.04	5.36	0.1472	0.00
Number of sessions	5		0.0017	0.0015	– 0.0014		0.0047	0.2856	0.0114	26.91	5.47	0.2421	0.0100	25.25	4.01	0.2600	0.13
RMSSD																	
week	Training frequency/	6	– 0.0084	0.1296	– 0.2624		0.2455	0.9481	0.0627	52.66	10.56	0.0608	0.0905	62.05	10.54	0.0323	– 0.44
	Training duration	6	0.0026	0.0122	– 0.0212		0.0265	0.829	0.0627	52.66	10.56	0.0608	0.0866	60.42	10.11	0.0387	– 0.38
	Number of sessions	6	0.0002	0.0021	– 0.0039		0.0042	0.9378	0.0627	52.66	10.56	0.0608	0.0904	61.65	10.43	0.0034	– 0.44
HF																	
week	Training frequency/	12	0.1108	0.0814	– 0.0487		0.2703	0.1735	0.0287	40.1	18.37	0.0735	0.0262	38	16.13	0.0960	0.09
	Training duration	12	0.008	0.0056	– 0.0029		0.0188	0.1517	0.0287	40.1	18.37	0.0735	0.0205	32.33	14.78	0.1404	0.29
	Number of sessions	12	0.0016	0.0011	– 0.0005		0.0037	0.1341	0.0287	40.1	18.37	0.0735	0.0207	32.64	14.85	0.1378	0.28

CI confidence interval, *SE* standard error, *ST-SDNN* short-term standard deviation of the normal-to-normal intervals, *RMSSD* root mean square of successive differences between adjacent normal-to-normal intervals, *HF* high frequency power

Fig. 4 Regression line between ST-SDNN effect size and training frequency (all 12 studies). Regression line equation: $y = 0.191x - 0.261$. $Tau^2_{\text{re}} = 0.000$, $I^2_{\text{re}} = 0.000$, $p = 0.046$. ST-SDNN short-term standard deviation of the normal-to-normal intervals, Tau^2_{residual} , I^2_{residual}



Heterogeneity

Both subgroup and meta-regression analyses demonstrated that part of the observed heterogeneity among studies could be explained by training protocol characteristics. Hence, high training session frequency and long duration protocols provide higher effect sizes for ST-SDNN and 24 h-SDNN than moderate- to low-frequency and short-term protocols. The remaining non-explained heterogeneity might lie in the fact that two studies presented large differences in effect sizes compared with the other studies [13, 15]. In the first of these studies, there was a large effect size in most HRV indices [13]. This substantial improvement might have been due to an unusual training protocol—five times a week for 6 months. In the second study, the authors reported a decrease in HRV that they explained as resulting from an HRV assessment too close to the previous training session [15]. However, the studies fulfilled our inclusion criteria and we had no reason to exclude them.

Strengths and Limitations

To our knowledge, this is the first meta-analysis dedicated to studying the training effect on HRV in old people specifically. A strength of our meta-analysis is the specific analysis of controlled studies, which further enhances our findings. It is likely that a previous meta-analysis did not demonstrate such results because of an insufficient number of controlled studies [18]. A second strength of this analysis lies in the meta-regression, which explains part of the heterogeneity among studies.

One limitation is the fact that selected studies suffered from methodological issues since none of them reached the

ideal score of the MINORS or Cochrane ROB assessment tools. In addition, the relatively small sample sizes for each parameter, as well as the potential publication bias suggested by funnel plots and Egger's regression analyses, may have also led to an overestimation of effect sizes. A second limitation of HRV increase analysis lies in the physical training modalities. Although all training protocols included endurance-type exercise, many modalities were used, such as walking, cycling, swimming, rowing, multicomponent workout, or team games. Third, we could not take into account training intensities and session durations within the analysis because these variables were difficult to pool together as they were not always expressed in the same parameters or not systematically documented. Another limitation lies in the fact that, in older adults, HRV linear indices (derived from time- and frequency-domain HRV signal analyses) might not correctly reflect autonomic activity since they are strongly sensitive to erratic cardiac rhythms, typically observed in the aged heart conduction system. It has been shown that these abnormal rhythms have a confounding effect on short-term cardiac variability indices such as RMSSD and HF [58], which might partly explain the mixed results for these parameters in our analyses. To overcome this bias, non-linear HRV analysis techniques such as detrended fluctuation analysis (DFA) have proven their relevance [58]. Non-linear HRV indices provide information on the fractal properties of the HRV signal, as well as on its complexity. Biological systems that exhibit such scale invariance characteristics adapt better to internal and external stimuli [59], and aging is characterized by a loss of this complexity [60]. Consequently, non-linear cardiac variability measures have been shown to provide more accurate prognostic values than linear parameters [61], although, at this time, there are no interventional

studies that have explored the training effect on HRV non-linear indices in aged subjects.

Finally, it must be mentioned that HRV recording might not be the best marker of ANS adaptations to training as it has been suggested that some of the HRV gains observed with chronic exercise might be due to sinus node and heart remodelling itself rather than vagal activity increase [62, 63]. Indeed, it has been shown that the association between RMSSD and exercise training disappears when heart rate is entered as a controlled variable. Knowing that heart rate is related to heart size, some researchers have suggested that RMSSD gains following exercise training might be partly due to morphological heart enlargement, rather than parasympathetic activity enhancement. This hypothesis supports our results demonstrating no gain in RMSSD with training in the elderly as exercise-induced heart remodelling might be more difficult in the aged cardiovascular system.

Practical Implications

The literature shows that exercise-induced performance gains result from successive training-load periods interspersed with recovery periods, leading to supercompensation. If recovery periods are well-adjusted, higher training loads result in higher supercompensations [64–66]. For a given period, training load is the combination of the duration, intensity, and number of training sessions, which can be calculated using the TRaining IMPulse (TRIMP) method [67]. Our meta-regression shows that training frequency appears to be a key factor influencing HRV improvements through chronic exercise in older people. We hypothesize that because of a reduced exercise capacity [32], older adults might achieve high training loads by increasing session frequency rather than increasing duration or intensity of sessions. Consequently, we recommend high-frequency exercise programmes in order to promote HRV variability gains in adults aged 60 years and over. Such improvements might play a major role in health as cardiac variability has been shown to be a strong protective factor against cardiovascular events [68–70].

CONCLUSION

Endurance exercise training is effective for increasing global cardiac autonomic function in older adults. Exercise frequency appears to be a strong training component determining HRV benefits, encouraging promotion of high-frequency exercise programmes in active aging policies.

Data Availability Statement The datasets generated and/or analysed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgements The authors acknowledge Dominique Letourneau (President) and Rémi Poillerat and Marc Thillays (Heads of the Research, Innovation and Scientific Information Division) of the Avenir Foundation, as well as Paul Calmels and Jocelyn Dutil of the University Hospital of Saint-Etienne, for their contributions to this work.

Compliance with Ethical Standards

Funding This work was supported by the Mutualité Française Loire—Haute Loire Services de Soins et d’Accompagnement des Mutualistes (SSAM), the Paul Bennetot Foundation of the Mutuelle Assurance des Travailleurs MUTualistes (MATMUT; Paris), the Aide à la REcherche médicale de proximité (AIRE; Saint-Etienne), and the Foundation of Jean Monnet University (Saint-Etienne).

Conflict of interest Jérémy Raffin, Jean-Claude Barthélémy, Caroline Dupré, Vincent Pichot, Mathieu Berger, Léonard Féasson, Thierry Busso, Antoine Da Costa, Alain Colvez, Claude Montuy-Coquard, Rémi Bouvier, Bienvenu Bongue, Frédéric Roche and David Hupin declare they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

References

1. Malik M. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;1(2):151–81.
2. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(10):899–908.
3. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis risk in communities. Circulation.* 2000;102(11):1239–44.
4. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94(11):2850–5.
5. Hupin D, Edouard P, Gremeaux V, et al. Physical activity to reduce mortality risk. *Eur Heart J.* 2017;38(20):1534–7.
6. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122–31.
7. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256–62.
8. Lampert R, Bremner JD, Su S, et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J.* 2008;156(4):759.e1–7.
9. Hamaad A, Lip GYH, MacFadyen RJ. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med.* 2004;36(6):448–61.
10. Soares-Miranda L, Sattelmair J, Chaves P, et al. Physical activity and heart rate variability in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2014;129(21):2100–10.
11. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Eskelinen JJ, et al. Cardiac autonomic function and high-intensity interval training in middle-age men. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(10):1960–7.
12. Pichot V, Roche F, Denis C, et al. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res.* 2005;15(2):107–15.

13. Madden KM, Levy WC, Stratton JK. Exercise training and heart rate variability in older adult female subjects. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* 2006;29(1):20–8.
14. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol.* 1998;82(10):1236–41.
15. McKune AJ, Peters B, Ramklass SS, et al. Autonomic cardiac regulation, blood pressure and cardiorespiratory fitness responses to different training doses over a 12 week group program in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;70:130–5.
16. Chin A, Paw MJM, van Poppel MNM, Twisk JWR, et al. Once a week not enough, twice a week not feasible? *Patient Educ Couns.* 2006;63(1–2):205–14.
17. Verheyden B, Eijnde BO, Beckers F, et al. Low-dose exercise training does not influence cardiac autonomic control in healthy sedentary men aged 55–75 years. *J Sports Sci.* 2006;24(11):1137–47.
18. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(3):433–9.
19. Albinet CT, Abou-Dest A, André N, et al. Executive functions improvement following a 5-month aquaerobics program in older adults: role of cardiac vagal control in inhibition performance. *Biol Psychol.* 2016;115:69–77.
20. Filliau C, Younes M, Blanchard A-L, et al. Effect of “touch rugby” training on the cardiovascular autonomic control in sedentary subjects. *Int J Sports Med.* 2015;36(07):567–72.
21. Wanderley FAC, Moreira A, Sokhatska O, et al. Differential responses of adiposity, inflammation and autonomic function to aerobic versus resistance training in older adults. *Exp Gerontol.* 2013;48(3):326–33.
22. Karavirta L, Costa MD, Goldberger AL, et al. Heart rate dynamics after combined strength and endurance training in middle-aged women: heterogeneity of responses. *PLoS One.* 2013;8(8):e72664.
23. Earnest CP, Blair SN, Church TS. Heart rate variability and exercise in aging women. *J Womens Health.* 2012;21(3):334–9.
24. Cozza IC, Di Sacco THR, Mazon JH, et al. Physical exercise improves cardiac autonomic modulation in hypertensive patients independently of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Hypertens Res.* 2012;35(1):82–7.
25. Cornelissen VA, Goetschalckx K, Verheyden B, et al. Effect of endurance training on blood pressure regulation, biomarkers and the heart in subjects at a higher age: blood pressure regulation and the heart. *Scand J Med Sci Sports.* 2011;21(4):526–34.
26. Cornelissen VA, Verheyden B, Aubert AE, et al. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. *J Hum Hypertens.* 2010;24(3):175–82.
27. Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA, et al. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109(4):617–24.
28. Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol.* 2009;195(3):339–48.
29. Earnest CP, Lavie CJ, Blair SN, et al. Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the DREW study. *PLoS One.* 2008;3(6):e2288.
30. Audette JF, Jin YS, Newcomer R, et al. Tai chi versus brisk walking in elderly women. *Age Ageing.* 2006;35(4):388–93.
31. Okazaki K. Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *J Appl Physiol.* 2005;99(3):1041–9.
32. Foster C, Wright G, Battista RA, et al. Training in the aging athlete. *Curr Sports Med Rep.* 2007;6(3):200–6.
33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
34. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
35. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712–6.
36. World Health Organization. Mental health of older adults. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/en/>. Accessed 22 Oct 2017.
37. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromol Med.* 2008;10(3):169–78.
38. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(4):299–307.
39. Licht CMM, Vreeburg SA, van Reedt Portland AKB, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2458–66.
40. Christensen JH. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability. *Miner Urol Nefrol.* 2012;64(3):191–8.
41. Licht CMM, de Geus EJC, Penninx BWJH. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2484–93.
42. Seibert E, Zohles K, Ulrich C, et al. Association between autonomic nervous dysfunction and cellular inflammation in end-stage renal disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):210.
43. Antoine S, Vaidya G, Imam H, et al. Pathophysiologic mechanisms in heart failure: role of the sympathetic nervous system. *Am J Med Sci.* 2017;353(1):27–30.
44. Ueno LM, Moritani T. Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89(2):109–14.
45. Weippert M, Kumar M, Kreuzfeld S, et al. Comparison of three mobile devices for measuring R–R intervals and heart rate variability: polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109(4):779–86.
46. Furlan R, Piazza S, Dell’Orto S, et al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res.* 1993;27(3):482–8.
47. Rajendra Acharya U, Kannathal N, Mei Hua L, et al. Study of heart rate variability signals at sitting and lying postures. *J Bodyw Mov Ther.* 2005;9(2):134–41.
48. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34(6):623–48.
49. Hedges LV. Distribution theory for Glass’s estimator of effect size and related estimators. *J Educ Stat.* 1981;6(2):107–28.
50. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. Hillsdale: L. Erlbaum Associates; 1988. p. 567.
51. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics.* 2000;56(2):455–63.
52. Schuit AJ, Van Amelsvoort LG, Verheij TC, et al. Exercise training and heart rate variability in older people. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(6):816–21.
53. Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, et al. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J.* 1999;138(3):567–76.

54. Perini R, Fisher N, Veicsteinas A, et al. Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(4):700–8.
55. Gulli G, Cevese A, Cappelletto P, et al. Moderate aerobic training improves autonomic cardiovascular control in older women. *Clin Auton Res.* 2003;13(3):196–202.
56. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1333–40.
57. Cadore E. Strength and endurance training prescription in healthy and frail elderly. *Aging Dis.* 2014;5(3):183.
58. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, et al. Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(9):954–9.
59. Sharma V. Deterministic chaos and fractal complexity in the dynamics of cardiovascular behavior: perspectives on a new frontier. *Open Cardiovasc Med J.* 2009;3:110–23.
60. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of ‘complexity’ and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA.* 1992;267(13):1806–9.
61. Nicolini P, Ciulla MM, Asmundis CD, et al. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory: the prognostic value HRV in the elderly. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(5):621–37.
- 62.
63. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1991;68(6):626–30.
64. Herzig D, Asatryan B, Brugger N, et al. The association between endurance training and heart rate variability: the confounding role of heart rate. *Front Physiol.* 2018;9:756.
65. Armstrong LE, VanHeest JL. The unknown mechanism of the overtraining syndrome. *Sports Med.* 2002;32(3):185–209.
66. Kreider RB, O’Toole ML, Fry AC, et al. Overtraining in sport. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(5):225.
67. Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in athletes. An update. *Sports Med.* 1991;12(1):32–65.
68. Banister EW. Modeling elite athletic performance. In: MacDougall JD, Wenger HA, Green HJ, editors. *Physiological testing of the high-performance athlete.* 2nd ed. Champaign: Human Kinetics; 1991. p. 403–25.
69. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. *The Framingham Heart Study.* *Circulation.* 1994;90(2):878–83.
70. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, et al. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation.* 1998;97(20):2031–6.
71. Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JLM, et al. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;63:1–8

Affiliations

Jérémy Raffin^{1,2,3} · Jean-Claude Barthélémy^{1,3} · Caroline Dupré^{1,6} · Vincent Pichot^{1,3} · Mathieu Berger¹ · Léonard Féasson^{3,4} · Thierry Busso⁴ · Antoine Da Costa^{1,5} · Alain Colvez⁶ · Claude Montuy-Coquard² · Rémi Bouvier² · Bienvenu Bongue^{6,7} · Frédéric Roche^{1,3} · David Hupin^{1,3}

¹ Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne Autonomic Nervous System Research Laboratory, EA 4607 SNA-EPIS, 42023 Saint-Étienne, France

² Loire-Haute Loire Mutualité SSAM, 42100 Saint-Étienne, France

³ Department of Clinical and Exercise Physiology, University Hospital of Saint-Etienne, 42055 Saint-Étienne Cedex 2, France

⁴ Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, EA 7424, 4202 Saint-Étienne, France

⁵ Department of Cardiology, University Hospital of Saint-Etienne, 42055 Saint-Étienne Cedex 2, France

⁶ National Centre for Health Examination Prevention, CETAF, 42100 Saint-Étienne, France

⁷ Chaire Santé des Aînés, Univ. Lyon, Saint-Étienne, France



Article – 3 (soumis)

Article 3 (soumis): Acute exercise effect on heart rate variability in the elderly: Additional effects of transcutaneous vagus nerve stimulation

Jérémy Raffin^{1,2*}, Edouard Ollier³, Jean-Claude Barthélémy^{1,4}, Vincent Pichot¹, Mathieu Berger⁵, Caroline Dupré^{1,5}, Claude Montuy-Coquard², Rémi Bouvier², Frédéric Roche^{1,4}, David Hupin^{1,4}

¹ Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne Autonomic Nervous System Research Laboratory, EA 4607 SNA-EPIS, F-42023 Saint-Etienne, France ; jeremy.raffin@live.fr (J.R) ; jc.barthelemy@univ-st-etienne.fr (J.C.B), vincent.pichot@univ-st-etienne.fr (V.P);

² Loire-Haute Loire Mutualité SSAM, 42100 Saint-Étienne, France ; cmontuycoquard@mutualite-loire.com (C.MC); rbouvier@mutualite-loire.com (R.B);

³ Clinical Research Unit, Innovation, Pharmacology, University Hospital of Saint-Etienne, France; edouard.ollier@univ-st-etienne.fr (E.O)

⁴ Department of Clinical and Exercise Physiology, University Hospital of Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France; frederic.roche@univ-st-etienne.fr (F.R); d.hupin@orange.fr (D.H);

⁵ Center for Investigation and Research in Sleep (CIRS), Lausanne University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland; mathieuberger@outlook.com (M.B);

⁶ National Centre for Health Examination Prevention, CETAF, 42100 Saint-Étienne, France; caroline.dupre@cetaf.fr (C.D);

* Correspondence: jeremy.raffin@live.fr; Tel.: +3368274938 (J.R)

Received: date; Accepted: date; Published: date

Abstract: Acute physical exercise exerts a profound effect on cardiac autonomic drive which can be assessed through the measure of heart rate variability (HRV). However, in the elderly, the post exercise induced sympathetic predominance shift might constitute a transient state during which cardiac event risks increase. Such an imbalance might be prevented by the use of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). We aimed to assess the effects of acute aerobic exercise and tVNS on HRV in older adults. Height subjects aged 60 and over were randomly recruited to participate in two 30 min brisk walking sessions with and without tVNS. Short term HRV was recorded right before and after the two training sessions, as well as after 2h, 24h and 48h of post exercise recovery. tVNS device was used for two hours after the cessation of exercise. A mixed model analysis revealed a significant effect of exercise on global most HRV indices with a parasympathetic (lnRMSSD) overshoot after 48h of recovery. Regressions analyses demonstrated strong relationships between post exercise HRV decline and its subsequent reincrease after 2h recovery under tVNS. In old people, acute aerobic exercise can elicit favourable supercompensation on HRV and autonomic recovery could be optimized through the use of tVNS.

Keywords: Aging, heart rate variability, exercise, transcutaneous vagus nerve stimulation



1. Introduction

Physical exercise plays a major role in cardiovascular risk prevention and health promotion[1–4]. Cohort studies have shown that physically active people are at less risk of developing cardiovascular diseases than their sedentary aged-pairs[5,6]. One of the underlying mechanisms of that positive association is that regular exercise preserves cardiac autonomic control[7–9], which can be assessed through heart rate variability (HRV). In fact, interventional studies demonstrated that endurance training has a positive effect on HRV, even in the elderly[10]. Accordingly, HRV demonstrated high power value for risks stratifications[11,12] and has been used for both adverse cardiac events prognosis[13], exercise induced autonomic gains[14], as well as physiological fatigue assessment[15,16].

The principle through which chronic exercise elicits autonomic activity gains is called supercompensation: the acute effect of an exercise session is characterized by a transient decrease in parasympathetic activity followed by a “rebound”, where it reaches a higher level than baseline[17]. During the recovery period, the autonomic activity is shifted toward sympathetic predominance and could last up to 72 h depending on training intensity, session duration, and subject fitness level [18]. Indeed, it has been proven that vagal activity correlates with maximal oxygen consumption (VO₂max) [19]. Such mechanisms lead to an overall increase in autonomic activity following repeated exercise loads interspaced with recovery periods. Despite many studies that have been published on this topic in young adults, especially athletes, there is lacking data for elderly people. Thus, the kinetics of cardiac autonomic recovery following endurance exercise in the elderly remains unclear. Moreover, in such a population, the transient loss of cardiac parasympathetic control as well as residual orthosympathetic overactivity following acute exercise might constitute a period where the risk of cardiovascular events increases until the vegetative drive returns.

Vagus nerve stimulation (VNS) is an emergent technique which showed positive effects for treatment of depression, obesity, as well as epilepsy and chronic inflammation[20–22]. Additionally, numerous studies demonstrated that low intensity stimulation could have favourable influences on cardiac arrhythmias such as atrial fibrillation in both animal and human models[23–27]. Furthermore, Clancy et al. demonstrated that transcutaneous VNS (tVNS) favourably influences cardiac autonomic activity by shifting the autonomic balance toward parasympathetic predominance[28]. In this study, the effect of transcutaneous VNS was inversely proportional to the basal autonomic activity of the participants, leading to the hypothesis that people with lower basal parasympathetic activity such as aged persons might benefit most from tVNS. In consequence, tVNS might be an interesting tool to optimize training intervention by preventing the loss of cardiac autonomic drive alteration following exercise in this population.

The goals of this study were 1) to assess the effect of an acute bout of aerobic exercise on cardiovascular autonomic control measured by HRV and 2) to investigate the additional effects of tVNS on post-exercise autonomic recovery in older adults.

2. Material and methods

2.1. Subjects

This study is an ancillary protocol from the ‘Brisk walking’ study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03302923) which investigated the effect of nine months exercise training on cardiac autonomic function in nursing home residents[29]. Inclusion criteria were being over 60 years old, living in a nursing home of Mutualité Française de la Loire, France, being able to walk without human aid, being able to speak and write French, being inactive (<1 h of physical activity per week), having a normal sinus rhythm, being affiliated with the social welfare system, and signing the informed consent form. Exclusion criteria were having serious balance disorders, suffering from cardiac or respiratory



pathologies that contraindicate physical activity, having serious comorbidities physical activity, and having diagnosed cardiac pathologies that prevented HRV analysis (congestive heart failure, cardiac pacemaker, implantable cardioverter defibrillator, serious ventricular rhythm troubles, atrial fibrillation, atrial flutter), persons under legal protection. Participants were randomly recruited to receive additional testing procedures during two sessions of the “Bisk walking” study training.

2.2. Exercise Protocol

Exercise training sessions were conducted at the nursing homes and consisted of six 3-min bouts of brisk walking interspersed with 1-min of passive rest periods. Participants were asked to walk as fast as they could and at a relatively constant pace during each exercise period, allowing for an approximate intensity of 60% to 80% of their maximal heart rate (HR_{max}). Exercise intensity was recorded with heart rate recorders (Vista, Novacor, Rueil-Malmaison, France) during the whole exercise sessions. Each exercise session was supervised by an adapted physical activity coach who controlled for walking pace and distances to ensure that each subject performed the same training load during sessions 1 and 2. Exercise sessions were separated by one week and not preceded or followed by another session for at least 72 h. They were done at the same time of the day, and after 2 h of the subject’s last lunch.

2.3. Stimulation Procedure

tVNS was performed using a validated transauricular electrical nerve stimulation device (NEMOS, Cerbomed, Erlangen, Germany) which delivered biphasic pulses (25 V, 10 Hz, 0.3 ms pulse) to the cymba concha of the ear. The stimulation was performed for 2 hours after the second training session with the electrode applied on the left ear. Stimulation amplitude was individually adjusted to the level of sensory threshold (0.1-5 mA). The subjects were free to maintain their usual nursing home activities during the stimulation but were instructed to not engage in any form of physical exercise. A study investigator stayed in the subjects’ nursing homes all along the procedure to ensure that the participants kept the tVNS device in place during 2 hours. Subjects were asked to inform the investigator if the electrode went out of the ear.

2.3. HRV measurement

HRV was measured right before, right after, and after 2, 24, and 48 h of the two training sessions from 15 min ECG recordings in a quiet room with stable temperature. Before HRV recordings, subjects were asked to avoid alcohol for 12 h, as well as caffeine and nicotine for 2 h. Recordings were done in a supine position for 5 min after a 10-min rest period. Respiration frequency was not controlled. RR intervals were manually examined to ensure that recordings were free of artefacts or arrhythmias. Data with 5% or more of ectopy were excluded. As a result of the potential presence of erratic rhythms in older people [30], a 10% threshold of prematurity was set for the analysis. HRV temporal and frequency indices were calculated using HRVanalysis software[31]. Each HRV measurement was performed at the same time as its paired-one for the two sessions (with and without tVNS). The whole experimental procedure is provided in figure 1.

2.4. Statistical analysis

Because of the small size of the study sample, baseline characteristics of the participants were expressed as median (first; third quartile). Normality was examined using the Shapiro-Wilk test, and data were log transformed if needed. A linear mixed model was used to compare HRV at the different time points from baseline to 48h. Time, treatment (tVNS), and time*treatment interaction were specified as fixed effects, while subjects were defined as a random effect. Several models were tested



according to different combinations of the included fixed effects. The effect of each predictor was assessed using a Wald test. The model which provided the lowest Bayesian information criteria (BIC) was retained for the results. Linear regressions were performed to assess relationships between HRV parameters at different time points. Probability values less than 0.05 were considered significant. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software version 23.

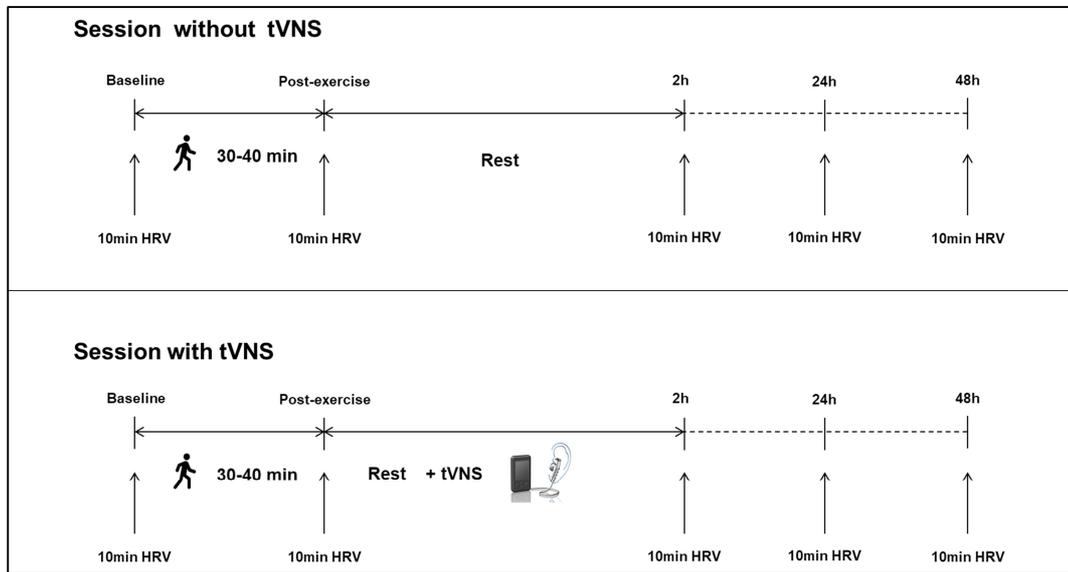


Figure 1. Experimental protocol.

3. Results

Eleven subjects were initially included in the protocol. After checking ECG signals, one of them was excluded for ectopy and two others could not perform one of the two training sessions. Thus, eight subjects were kept for analyses. Their baseline characteristics are given in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of participants

	Median	1 st quartile	3 rd quartile
Age (years)	84.0	72.5	89.0
Body weight (kg)	70.0	61.5	80.0
Body height (cm)	160.0	159.0	164.0
BMI (kg.m ⁻²)	27.3	22.8	29.0
GIR score	5.0	5.0	6.0
VO ₂ peak (ml/kg/min)	14.0	10.9	16.2
HR max (bpm)	105.0	101.5	135.0
Systolic blood pressure (mmHg)	137.0	125.5	146.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.0	70.0	80.0

BMI: Body mass index; VO₂: Oxygen consumption; HR: Hear Rate; GIR score: Autonomy assessment score from the Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources (AGGIR)[32].

Heart rate variability values were log transformed to provide better normality of the distributions. Time and treatment were retained within the model while time*treatment interaction was excluded because such a combination provided the best BIC. Mixed model analyses showed a



significant decrease of lnRR, lnSDNN, lnRMSSD, lnPtot, lnVLF, lnLF, and lnHF immediately following the exercise session ('post exercise'). A significant increase of lnRMSSD was also found at 48 h from baseline (Table 2 and figure 2). Mixed model analyses for all HRV indices are available in supplementary data Table S1.

Regressions analyses revealed significant associations between post-exercise lnVLF, lnHF, lnLF, lnHFnu and lnLFnu and their relative change after 2 hours under tVNS. Significant relationships were also identified between post-exercise relative change from baseline and subsequent change after 2 h of tVNS for most HRV indices (lnRR, lnSDNN, lnRMSSD, lnHF, lnLF, lnHFnu, and lnLFnu). Results are provided in table 3 and figure 3. Further analyses also demonstrated significant relationships between absolute pre-/post- exercise change and post-exercise - 2 h change for lnLF/HF under tVNS condition ($R^2=0.862$; $p=0.001$).

Table 2. Exercise, recovery, and tVNS mixed model effects on cardiac parasympathetic drive (lnRMSSD). Session without tVNS was set as reference modality.

Parameter	Estimate	SE	95 % CI		p
			Lower limit	Upper limit	
			Intercept	2.624	
Baseline	-	-			
Post-exercise	-0.330	0.100	-0.529	-0.131	0.002
2 h	0.105	0.108	-0.110	0.321	0.332
24 h	0.024	0.108	-0.191	0.239	0.826
48 h	0.224	0.108	0.009	0.439	0.041
Session without tVNS	-	-			
Session with tVNS	-0.121	0.082	-0.284	0.041	0.141

RMSSD: The root mean square of the successive differences between adjacent NNs; CI: Confidence Interval; SE: Standard Error; h: hour; tVNS: Transcutaneous vagus nerve stimulation

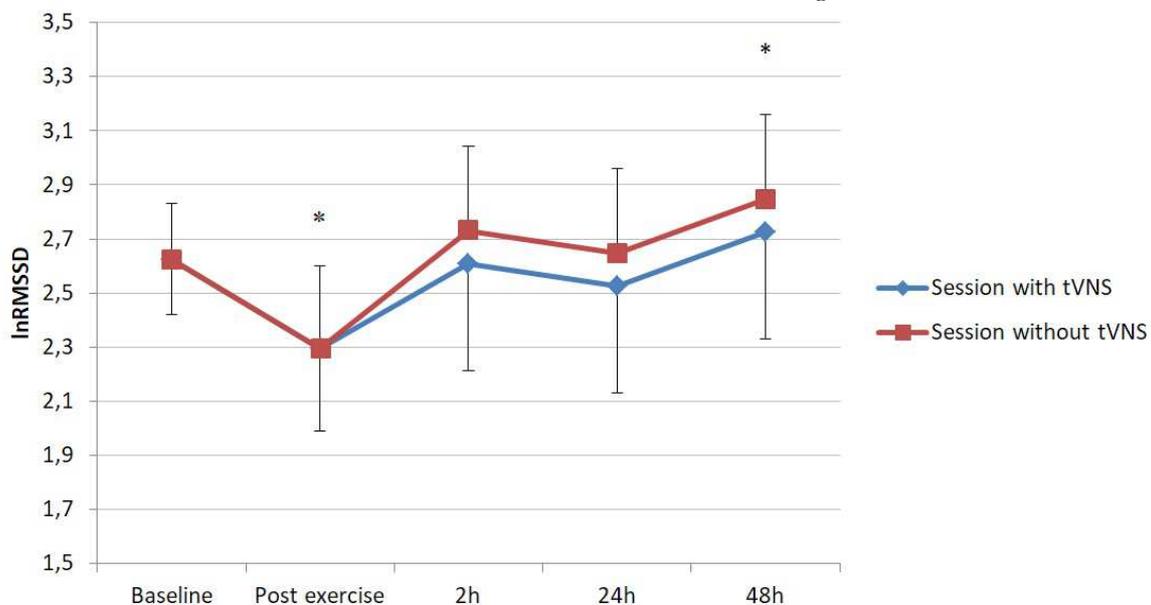


Figure 2. ln RMSSD kinetics with and without tVNS. *Significantly different from baseline.



Table 3. Correlations

Correlation between post exercise value and the change at 2h (% of post exercise)					
Variable	Without tVNS		With tVNS		<i>p</i>
	<i>R</i> ²	<i>p</i>	<i>R</i> ²	<i>p</i>	
ln RR	0.02	0.714	0.08	0.498	
ln SDNN	0.14	0.360	0.43	0.079	
ln RMSSD	0.34	0.126	0.46	0.066	
ln Ptot	0.35	0.124	0.30	0.162	
ln VLF	0.47	0.060	0.60	0.024	
ln LF	0.15	0.343	0.68	0.012	
ln HF	0.31	0.149	0.70	0.009	
ln LF/HF	0.32	0.147	0.01	0.849	
ln LFnu	0.67	0.013	0.62	0.020	
ln HFnu	0.02	0.710	0.69	0.010	

Correlation between post ex change from baseline (%) and 2h change from post ex (%)					
Variable	Without tVNS		With tVNS		<i>p</i>
	<i>R</i> ²	<i>p</i>	<i>R</i> ²	<i>p</i>	
ln RR	0.35	0.123	0.78	0.004	
ln SDNN	0.06	0.954	0.77	0.004	
ln RMSSD	0.54	0.039	0.72	0.008	
ln Ptot	0.25	0.211	0.34	0.131	
ln VLF	0.36	0.116	0.41	0.087	
ln LF	0.16	0.326	0.80	0.003	
ln HF	0.41	0.087	0.83	0.002	
ln LF/HF	0.00	0.913	0.04	0.653	
ln LFnu	0.33	0.139	0.83	0.002	
ln HFnu	0.05	0.584	0.75	0.005	

RR: mean of all RR intervals; SDNN: Standard deviation of all NN intervals; RMSSD: The root mean square of the successive differences between adjacent NNs; Ptot: Total frequency power; VLF: Very low frequency power; LF: Low frequency power; HF: High frequency power; LFnu: Low frequency power normalized units; HFnu: High frequency power normalized units; LF/HF: Low frequency to high frequency power ratio; CI: Confidence Interval; SE: Standard Error; tVNS : Transcutaneous vagus nerve stimulation.

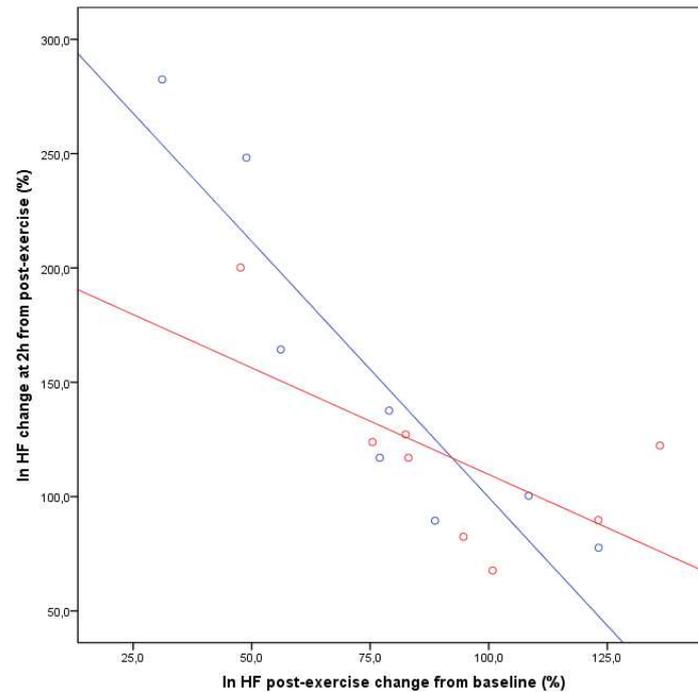


Figure 3. Regression lines between lnHF post exercise decrease from baseline and lnHF increase at 2h from post exercise (%) with (blue line) and without (red line) tVNS.

4. Discussion

Mixed model analysis revealed a significant effect of time/exercise on all HRV parameters following exercise. We also found strong relationships between HRV immediate post-exercise values and their subsequent reincrease after a recovery period of 2 h under tVNS. Relationships turned out to be even higher when post-exercise values were expressed as % of baseline.

Acute exercise effect The decline of cardiac variability that occurs after an acute bout of exercise is well established in the literature[18]. A large body of research demonstrated a typical significant parasympathetic activity drop following a single bout of exercise highly dependent on its intensity and on the subject's training status. After high intensity sessions (>80% VO₂max), HRV may decline up to 60%, and, for a given exercise intensity, highly trained subjects experienced a lower decline than moderately trained and inactive pairs[18]. In our study, immediate post exercise HRV was about 80-85% of pre-exercise value, consistent with the fact that brisk walking constitutes a moderate to high intensity modality of exercise. After a short recovery period (2h), HRV values went back to baseline levels and remained stable till 24 h. Interestingly, prolonged recovery (48 h) demonstrated a positive influence on parasympathetic activity through a significant increase in lnRMSSD. This illustrates that, even after the age of 60, appropriate recovery following moderate to high intensity exercise can elicit a favourable "rebound" effect on HRV, as previously demonstrated on young subjects after high intensity exercise [18,33,34]. To our knowledge, there is no study at this time which investigated the effects of acute exercise on HRV in older people, which make comparisons difficult.

HRV indices depicted similar patterns and kinetics from baseline to full recovery with and without tVNS. However, multiple regressions revealed significant relationships between absolute post-exercise HRV and its increase after 2 h of recovery for the tVNS session, while almost no correlation was found without tVNS. More interestingly, we found stronger relationships between HRV decline from baseline to post-exercise and HRV increase from post-exercise to 2 h. In this view, tVNS seems to have a beneficial effect on post-exercise induced cardiac autonomic fatigue rather than an impact on absolute HRV. In other words, under tVNS, HRV recovery amplitude is strongly



determined by the magnitude of its decline induced by exercise stress; without tVNS. HRV recovery seems to be more anarchical and might be affected by other factors. Similar relationships were demonstrated by Clancy et al (2014) who assessed the acute effects of tVNS on HRV in healthy people[28]. They demonstrated that the effect of tVNS was inversely correlated with the baseline LF/HF ratio of the subjects. Participants with higher LF/HF ratios benefited most from tVNS. i.e.. the device induced greater decreases in LF/HF. Consistent with the fact that LF/HF ratio increases with age or cardiovascular conditions, they concluded that such populations might better benefit from this technology. However, in contrast to our results, they did not find any influence of tVNS on the other frequency domain indices. It is possible that, under normal conditions, such indices might be less sensitive than the LF/HF ratio but might become more responsive once altered by environmental factors such as exercise stress.

As suggested by physiological investigations, the autonomic withdrawal that occurs at the beginning of exercise is primarily due to the so called exercise pressor reflex [35]. In conjunction with the central command, the activation of metaboreceptors and mechanoreceptors within the active muscles shifts the autonomic balance toward a sympathetic predominance in order to satisfy the muscle's metabolic demand and thermoregulation. The shift amplitude is proportional to the intensity of exercise. although the parasympathetic control is never totally suppressed[36]. When exercise stops, the initial rapid decline of HR. and subsequent immediate HRV recovery has mainly been attributed to the reactivation of the parasympathetic arm. Further HRV recovery is then induced by a progressive parasympathetic restoration and a concomitant withdrawal of sympathetic influence, as exercise metabolite products get cleared, depending on the intensity of the previous exercise. Thus, sympathetic withdrawal may take longer to occur in non-trained people. Clancy et al. demonstrated that tVNS reduces muscle sympathetic nerve activity and that the effectiveness of tVNS improves in conditions with higher resting sympathetic activity[37]. They suggested that it affects HRV through a respective decrease and increase in sympathetic and parasympathetic outflow by stimulating the nucleus of the solitary tract (NTS), which in turn inhibits and activates the sympathetic and parasympathetic medulla centers, respectively[33,34]. Thus, it is possible that tVNS favourably affects HRV post-effort restoration in accordance with the amplitude of its exercise stress induced alteration by reinforcing the central integration from the NTS.

This study highlights two major clinical benefits. Firstly, the cardiac autonomic responses to an acute bout of exercise remain effective even in an aged population. The typical HRV parasympathetic withdrawal followed by a consecutive overshoot above the pre-exercise values may occur with a relatively high intensity aerobic exercise session, which could constitute the basis of HRV improvements through chronic exercise. Secondly, the immediate HRV recovery could be optimized with 2 hours of tVNS, which might decrease event risks elicited by the exercise induced cardiac autonomic drive withdrawal. Taken together, our results demonstrate that exercise and non-invasive vagus nerve stimulation might constitute complementary strategies to improve or at least attenuate HRV decline in older adults.

An important strength of our study is that this is the first to our knowledge to investigate the effects of acute exercise on cardiac autonomic drive in older people. Moreover, no study have yet explored the influence of vagus nerve stimulation on autonomic post-exercise recovery. A first limitation lies in the fact that our protocol lacked a tVNS placebo arm which could have strengthened the interpretation of our results. Secondly, our sample was rather small; although previous studies also used a small number of subjects[38–40]. Thirdly, it would have been of interest to perform several more HRV measurements in order to better model the HRV recovery kinetics. Although we reproduced similar measurement protocols used in groundbreaking studies[33,34], numerous investigators achieved many repeated HRV measurements within the first 120 min of a post-exercise period[40–47]. Indeed, most of the autonomic recovery occurs during this period. In consequence, with only one measurement at 2 h. we could not know the actual delay required for HRV to return to



its baseline level. Lastly, it is possible that some HRV indices might have been altered by the presence of erratic rhythms typically found in the elderly population. Erraticism could be quantified using recently developed heart rate fragmentation computations[48], although we chose to use a lower prematurity threshold (10%), without using dedicated HRF computation software.

5. Conclusions

This study illustrates that in older adults, moderate to high intensity aerobic exercise elicits similar autonomic responses to younger populations. Furthermore, transauricular vagus nerve stimulation might optimize post-exercise HRV recovery. Future investigations might focus on the effect of training and chronic tVNS on cardiac autonomic adaptations to both acute exercise and training.

Supplementary Materials: The followings are available online at www.mdpi.com/xxx, Table S1: Exercise, recovery, and tVNS mixed model effects on heart rate variability indices. Session without tVNS was set as reference modality.

Author contribution: Conceptualization, Jérémy Raffin and Jean-Claude Barthélémy; Data curation, Jérémy Raffin, Edouard Ollier and Vincent Pichot; Formal analysis, Jérémy Raffin, Edouard Ollier, Jean-Claude Barthélémy and Caroline Dupré; Investigation, Jérémy Raffin and Jean-Claude Barthélémy; Methodology, Jérémy Raffin, Jean-Claude Barthélémy and David Hupin; Project administration, Claude Montuy-Coquard and Rémi Bouvier; Software, Vincent Pichot; Supervision, Frédéric Roche and David Hupin; Writing – original draft, Jérémy Raffin; Writing – review & editing, Jérémy Raffin, Jean-Claude Barthélémy, Mathieu Berger, Caroline Dupré, Claude Montuy-Coquard, Rémi Bouvier, Frédéric Roche and David Hupin.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We acknowledge the Paul Bennetot Foundation of MATMUT (Paris), the association AIRE (Saint-Etienne) and the Foundation of Jean Monnet University (Saint-Etienne) for their financial support. We thank Dominique Letourneau (president) and Marc Thillays (heads of the research, innovation and scientific information center) of the Avenir Foundation, for their support of the BRISK WALKING study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Brunjes DL, Kennel PJ, Christian Schulze P. Exercise capacity, physical activity, and morbidity. *Heart Fail Rev.* 2017;22:133–9.
2. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee M-C, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2011;378:1244–53.
3. Hupin D, Edouard P, Gremeaux V, Garet M, Celle S, Pichot V, et al. Physical activity to reduce mortality risk. *Eur Heart J.* 2017;38:1534–7.
4. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *The Lancet.* 2016;388:1302–1310.
5. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26:232–40.



6. Endes S, Schaffner E, Caviezel S, Dratva J, Autenrieth CS, Wanner M, et al. Long-term physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults: longitudinal results of the SAPALDIA cohort study. *Age Ageing*. 2016;45:110–5.
7. Soares-Miranda L, Sattelmair J, Chaves P, Duncan GE, Siscovick DS, Stein PK, et al. Physical Activity and Heart Rate Variability in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2014;129:2100–10.
8. May R, McBerty V, Zaky A, Gianotti M. Vigorous physical activity predicts higher heart rate variability among younger adults. *J Physiol Anthropol*. 2017;36:24.
9. Galetta F, Franzoni F, Femia FR, Roccella N, Pentimone F, Santoro G. Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people. *J Sports Med Phys Fitness*. 2005;45:217–21.
10. Raffin J, Barthélémy J-C, Dupré C, Pichot V, Berger M, Féasson L, et al. Exercise Frequency Determines Heart Rate Variability Gains in Older People: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Sports Med* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01097-7>
11. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:899–908.
12. Barthélémy J-C, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, et al. Autonomic Nervous System Activity and Decline as Prognostic Indicators of Cardiovascular and Cerebrovascular Events: The ‘PROOF’ Study. *Neuroepidemiology*. 2007;29:18–28.
13. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94:2850–5.
14. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. Effects of Exercise on Heart Rate Variability: Inferences from Meta-Analysis: *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37:433–9.
15. Chalencon S, Busso T, Lacour J-R, Garet M, Pichot V, Connes P, et al. A Model for the Training Effects in Swimming Demonstrates a Strong Relationship between Parasympathetic Activity, Performance and Index of Fatigue. Baumert M, editor. *PLoS ONE*. 2012;7:e52636.
16. Goldberger JJ, Le FK, Lahiri M, Kannankeril PJ, Ng J, Kadish AH. Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H2446–2452.
17. Michael S. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review. *Front. Physiol*. 2017. p. 19.
18. Stanley J, Peake JM, Buchheit M. Cardiac Parasympathetic Reactivation Following Exercise: Implications for Training Prescription [Internet]. *Sports Med*. 2013 [cited 2019 Jul 12]. p. 1259–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40279-013-0083-4>
19. Gourine AV, Ackland GL. Cardiac Vagus and Exercise. *Physiology*. 2018;34:71–80.
20. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III [Internet]. *Headache J. Head Face Pain*. 2016 [cited 2017 Mar 15]. p. 479–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.12649>
21. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II [Internet]. *Headache J. Head Face Pain*. 2016 [cited 2017 Mar 15]. p. 259–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.12650>
22. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I: Headache [Internet]. *Headache J. Head Face Pain*. 2016 [cited 2017 Mar 15]. p. 71–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.12647>
23. Nasi-Er B-G, Wenhui Z, HuaXin S, Xianhui Z, Yaodong L, Yanmei L, et al. Vagus nerve stimulation reduces ventricular arrhythmias and increases ventricular electrical stability. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2019;42:247–56.
24. Lu Y, Sun J, Zhou X, Zhang L, Ma M, Tang B. Effect of Low-level Vagus Nerve Stimulation on Cardiac Remodeling in a Rapid Atrial Pacing-induced Canine Model of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67:218–24.
25. Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2016;13:584–92.



26. Sun J, Lu Y, Wugeti N, Aikemu A. The influence of cardiac autonomic nerve plexus on the electrophysiological properties in canines with atrial fibrillation. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:4968–78.
27. Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, Hu Y, Jackman WM, Nakagawa H, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:867–75.
28. Clancy JA, Mary DA, Witte KK, Greenwood JP, Deuchars SA, Deuchars J. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. *Brain Stimulat*. 2014;7:871–7.
29. Raffin J, Barthelemy J-C, Barth N, Garet M, Busso T, Feasson L, et al. Fifteen Minutes Daily Brisk Walk May Be a New Best Target in Very Old Adults: Age Is Not an Excuse to Not Exercise. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19:273–5.
30. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener J. Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrocardiol*. 2005;16:954–9.
31. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 15];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00557/full>
32. D'Onofrio G, Fiorini L, de Mul M, Fabbrocetti I, Okabe Y, Hoshino H, et al. Agile Co-Creation for Robots and Aging (ACCRA) Project: new technological solutions for older people. *Eur Geriatr Med*. 2018;9:795–800.
33. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Gentile E, Cerutti S, Pagani M, et al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res*. 1993;27:482–8.
34. Hautala A, Tulppo MP, Makikallio TH, Laukkanen R, Nissila S, Huikuri HV. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol*. 2001;21:238–45.
35. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr Physiol*. 2015;5:475–512.
36. White DW, Raven PB. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *J Physiol*. 2014;592:2491–500.
37. Clancy JA, Mary DA, Witte KK, Greenwood JP, Deuchars SA, Deuchars J. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. *Brain Stimulat*. 2014;7:871–7.
38. Niewiadomski W, Gasiorowska A, Krauss B, Mróz A, Cybulski G. Suppression of heart rate variability after supramaximal exertion. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:309–19.
39. Kaikkonen P, Rusko H, Martinmäki K. Post-exercise heart rate variability of endurance athletes after different high-intensity exercise interventions: HRV recovery after high-intensity exercises. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;18:511–9.
40. Seiler S, Haugen O, Kuffel E. Autonomic recovery after exercise in trained athletes: intensity and duration effects. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1366–73.
41. Michael S, Jay O, Halaki M, Graham K, Davis GM. Submaximal exercise intensity modulates acute post-exercise heart rate variability. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116:697–706.
42. Cabral-Santos C, Giacon T, Campos EZ, Gerosa-Neto J, Rodrigues B, Vanderlei L, et al. Impact of High-intensity Intermittent and Moderate-intensity Continuous Exercise on Autonomic Modulation in Young Men. *Int J Sports Med*. 2016;37:431–5.
43. Stanley J, Buchheit M, Peake JM. The effect of post-exercise hydrotherapy on subsequent exercise performance and heart rate variability. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112:951–61.
44. Casonatto J, Tinucci T, Dourado AC, Polito M. Cardiovascular and autonomic responses after exercise sessions with different intensities and durations. *Clinics*. 2011;66:453–8.
45. Gladwell VF, Sandercock GRH, Birch SL. Cardiac vagal activity following three intensities of exercise in humans. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010;30:17–22.



46. Parekh A, Lee CM. Heart rate variability after isocaloric exercise bouts of different intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37:599–605.
47. Terziotti P, Schena F, Gulli G, Cevese A. Post-exercise recovery of autonomic cardiovascular control: a study by spectrum and cross-spectrum analysis in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84:187–94.
48. Costa MD, Davis RB, Goldberger AL. Heart Rate Fragmentation: A New Approach to the Analysis of Cardiac Interbeat Interval Dynamics. *Front Physiol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 17];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00255/full>.



© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Article 4 - (en préparation)

Article 4 (en préparation) : Effets d'un programme de marche rapide chez le sujet âgé sur l'activité du système nerveux autonome

Résumé

Introduction : Le déclin d'activité du système nerveux autonome (SNA) associé à l'âge est un facteur de risques d'événements cardiovasculaires défavorables. L'activité physique est efficace pour prévenir cette baisse mais reste peu pratiquée au sein de la population âgée. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet d'un programme de marche rapide de neuf mois pratiqué une ou trois fois par semaine sur l'activité du SNA mesurée par la variabilité et la fragmentation de la fréquence cardiaque (VFC, FFC).

Méthodes : Soixante-et-un sujets âgés d'au moins 60 ans sélectionnés parmi 14 établissements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) furent randomisés en trois groupes d'étude : un groupe entraîné une fois par semaine, un groupe entraîné trois fois par semaine, et un groupe contrôle. Une mesure de la VFC et de la FFC était effectuée à l'inclusion puis à 3, 6, et 9 mois d'intervention.

Résultats : L'étude montre une amélioration des indices autonomiques parasympathiques ainsi qu'une diminution de la fragmentation de la fréquence cardiaque pour le groupe entraîné 3 fois par semaine comparativement au groupe contrôle.

Conclusion : Une activité physique pratiquée trois fois par semaine est efficace pour améliorer le contrôle cardiaque parasympathique tout en atténuant l'altération de la fonction sinusale associée au vieillissement.

INTRODUCTION

Le maintien de l'activité du système nerveux autonome (SNA) représente un facteur clé de prévention des risques d'évènements de santé défavorables associés à l'âge. Outre l'augmentation des risques cardio et cérébrovasculaires,¹ l'altération du contrôle autonome cardiaque s'associe à une plus forte prévalence des symptômes cliniques tels que l'hypotension orthostatique et les syncopes.² Parmi les stratégies de prévention, l'activité physique régulière s'avère efficace pour améliorer la fonction autonome cardiaque même après 60 ans. Les données de la littérature démontrent un effet atténué mais favorable de l'exercice aérobie sur la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) et sur la sensibilité baroréflexe (SBR).³⁻⁵ Dans une récente méta-analyse, nous avons mis en évidence une relation linéaire positive entre la fréquence d'entraînement et les gains de variabilité de fréquence cardiaque.⁶ Malgré ces bénéfices connus, l'activité physique reste peu pratiquée parmi la population âgée institutionnalisée. La fréquence d'intervention des professionnels en activité physique adaptée dans ces établissements est en moyenne d'une fois par semaine, ce qui semble trop peu pour occasionner des effets favorables sur le SNA. De plus, les études sur cette population spécifique manquent à ce jour puisqu'une seule répertoriée dans la littérature a exploré les effets d'un programme d'exercice en endurance sur la fonction autonome cardiaque chez des personnes institutionnalisées.⁷

Une limite de l'utilisation de la VFC comme marqueur de l'activité du SNA chez les sujets âgés est la présence de rythmes erratiques. Mis en évidence par Stein et al. au début des années 2000, les rythmes erratiques déterminent un aspect anormal des diagrammes de Poincaré et du spectre de variabilité alors même que les tracés ECG ne signent aucune anomalie.⁸ Cette dysfonction discrète du nœud sinusal, dont les mécanismes sont encore mal compris, induit une augmentation de la valeur des indices de régulation rapide de la fréquence cardiaque alors même que le contrôle autonome régresse et que le risque de mortalité augmente.⁹ Ce constat a suscité de nombreuses controverses quant aux valeurs élevées de variabilité observées chez les ultra-centenaires.¹⁰⁻¹² En ce sens, l'usage de marqueurs non linéaires de VFC s'est avéré plus pertinent pour l'évaluation du SNA chez le sujet âgé, mais leur usage reste peu fréquent. Par ailleurs, des auteurs ont récemment développé de nouveaux indices afin de quantifier précisément l'ampleur des rythmes erratiques. Partant du constat que ces derniers déterminent des fluctuations de fréquence cardiaque trop rapides pour être causés par le SNA, ces chercheurs ont mis au point quatre indices de fragmentation de la fréquence cardiaque, nommés ainsi en raison de l'aspect morcelé qu'induisent les rythmes erratiques sur le tachogramme.¹³ Ces marqueurs présentent des valeurs pronostiques significatives,¹⁴ mais n'ont encore jamais été mesurés dans le cadre d'un programme d'activité physique chez la personne âgée.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet d'un entraînement en marche rapide pratiqué une fois ou trois fois par semaine sur la variabilité et la fragmentation de la fréquence cardiaque chez le sujet âgé institutionnalisé.

METHODES

Critères d'inclusion

Les sujets inclus devaient remplir les critères suivants : - Résident de plus de 60 ans en EHPAD de la Mutualité Française de la Loire - Maîtrise du français à l'écrit et à l'oral ; - Niveau sédentaire ou peu actif (moins de 2 heures d'activité physique régulière pratiquée par semaine) ; - Rythme cardiaque

sinusal ; - Affiliation ou ayant droit d'un régime de Sécurité Sociale ; - Signature du consentement éclairé.

Critères de non-inclusion

Les sujets inclus ne devaient pas présenter au moins l'un des critères suivant : - Pathologies cardiaques ou respiratoires contre-indiquant la pratique d'activité physique ; - Importantes comorbidités contre-indiquant la pratique d'activité physique ; - Pathologies cardiaques diagnostiquées : insuffisance cardiaque congestive, stimulateur cardiaque, défibrillateur automatique cardiaque implanté, troubles du rythme ventriculaire graves, arythmie complète par fibrillation auriculaire, flutter atrial, empêchant l'analyse de variabilité sinusale ; - Maladies neuro-dégénératives modérées à sévères (MMS<20) ; - Allergies au rhodium et à l'or.

Critères d'exclusion

Les sujets ne pouvaient pas prendre part à l'étude ou en ont été exclus s'ils présentaient l'un des critères suivants : - Modifications de l'état de santé ; - Evènements indésirables graves ; - Absences répétées aux séances d'entraînement.

Intervention

Groupes entraînés

Les sujets des groupes entraînés (une fois et trois fois par semaine) ont suivi un entraînement en marche rapide de 9 mois de type fractionné. Les sujets entraînés 3 jours par semaine bénéficiaient d'un jour de repos complet entre deux jours d'entraînement. L'intensité (vitesse de marche, et le volume d'exercice étaient augmentés progressivement, de 65 à 90% de FC max et de 15 à 40 min, les temps de récupération étaient diminués (de 3 à 1 min). Des exercices de renforcement musculaires des membres inférieurs, d'intensité progressive, étaient ajoutés à partir du troisième mois. Une semaine de repos complet était introduite toutes les trois semaines d'entraînement. Pendant chaque séance, l'intensité, la durée, et les distances parcourues étaient monitorées par un professionnel en activité physique adaptée.

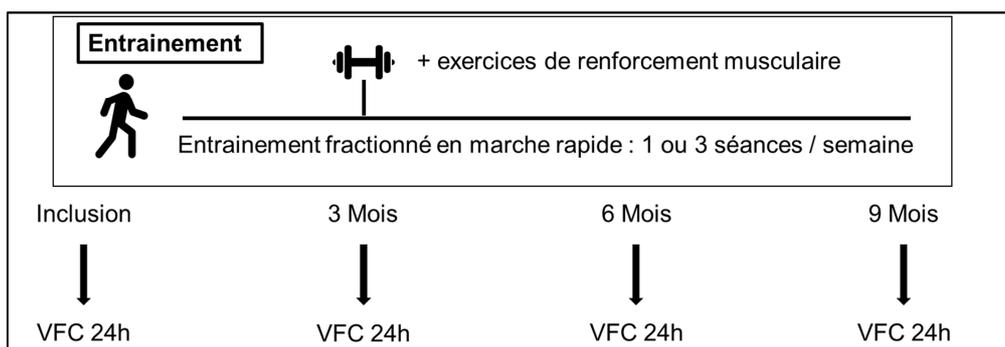


Figure 58. Protocole d'entraînement en marche rapide

Groupe contrôle

Les sujets du groupe contrôle étaient informés de poursuivre leurs activités quotidiennes normalement au cours des 9 mois d'intervention. Ils ne devaient pas s'engager dans un quelconque programme d'activité physique durant cette période.

Evaluation de l'activité du SNA

La mesure de la VFC était effectuée via un enregistrement ECG de 24h. Les mesures étaient effectuées à l'inclusion, puis après trois, six, et neuf mois d'entraînement. Chaque enregistrement était effectué à un intervalle d'au moins 48h après la dernière séance d'exercice. Les sujets étaient informés de ne pas pratiquer d'activité physique le jour de la mesure. Avant analyse, l'ensemble des tracés ont été systématiquement relus en aveugle par un cardiologue afin de s'assurer de leur normalité (rythme sinusal). Le taux d'ectopie toléré était de 5%. Les tracés anormaux ont été exclus de l'analyse. Les principaux paramètres retenus pour l'analyse se distinguent en 4 domaines. Dans le domaine temporel nous avons analysé le RR moyen, le SDNN, et le RMSSD. Dans le registre fréquentiel nous avons conservé la Ptot, les ULF, les VLF, les LF, les HF. Dans le domaine non linéaire nous avons retenus alpha1, alpha2, et beta 1/f. Nous avons également pris en considération les indices de fragmentation, à savoir, IALS, PAS, PSS, et PIP. Les analyses ont été conduites avec le logiciel HRVanalysis (SNA-EPIS, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France).¹⁵

Tests statistiques

La normalité des données a été testée via un test de Shapiro-Wilk. Si nécessaire, une transformation logarithmique fut appliquée afin de normaliser les variables ne suivant pas une distribution gaussienne. La similarité des groupes à l'inclusion sur l'ensemble des variables étudiées a été testée avec une analyse de la variance (ANOVA). Un modèle mixte linéaire général a été appliqué afin de comparer l'effet de l'exercice pour chaque modalité d'entraînement (1 séance ou 3 séances par semaine) avec le groupe contrôle. Le temps d'entraînement, le groupe, et l'interaction groupe*temps furent définis comme effets fixes. Un effet aléatoire fut paramétré au niveau des sujets. Lors des analyses, le groupe contrôle fut défini comme modalité de référence. Le niveau de significativité fut défini à $p < 0.05$. L'ensemble des tests statistiques a été effectué via le logiciel IBM SPSS Statistics 23.

RESULTATS

Inclusion

Un total de 61 sujets satisfaisant les critères d'inclusion furent initialement sélectionnés pour participer à l'étude. Parmi eux, 4 se sont désistés et une personne fut exclue pour arythmie. Sur les 57 participants randomisés, 12 ont été exclus (5 abandons, 6 ECG anormaux, 1 décès). Le diagramme de flux est représenté en figure 69. Les caractéristiques des sujets à l'inclusion pour chaque groupe sont présentés en table 1.

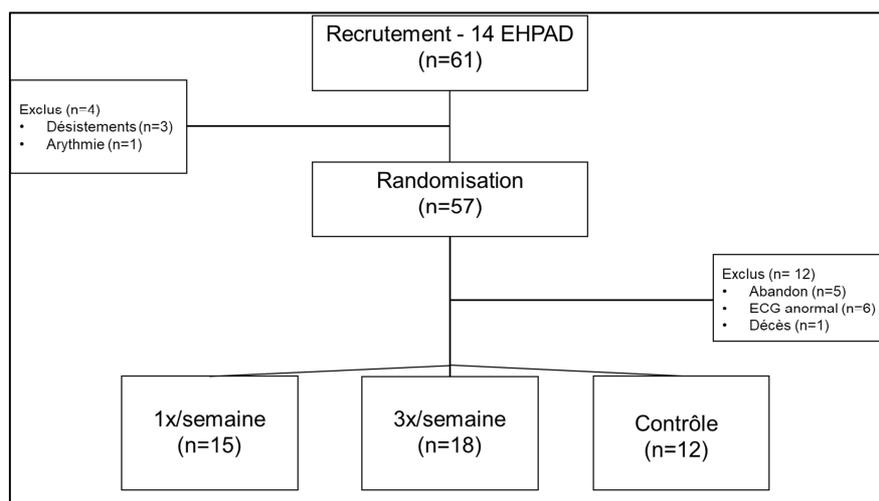


Figure 59: Diagramme de flux

Table 3. Caractéristiques des sujets à l'inclusion. Les résultats sont présentés en moyennes et écart types.

	1x/semaine	3x/semaine	Contrôle	Total	p
N (H/F)	15(5/10)	18(6/12)	12(3/9)	45(14/31)	0.427
Âge (années)	77.23±12.98	82.07±10.86	83.18±18	80.77±10.86	0.353
Score GIR	4,8 ± 0,7	4,3 ± 1,0	4,3 ± 0,8	4,4 ± 0,8	0,372
RR moyen (ms)	845,10 ± 103,29	865,45 ± 90,19	849,53 ± 90,19	855,25 ± 104,87	0.772
SDNN (ms)	126,1 ± 45,3	116,9 ± 25,8	116,2 ± 38,6	119,7 ± 38,6	0.679
RMSSD (ms)	25.87 ± 12.52	20.93 ± 8.45	25.69 ± 14.87	23.70 ± 11.70	0.424
PIP (%)	71.47 ± 7.46	73.89 ± 3.79	71.45 ± 7.22	72.50 ± 6.01	0.441
Beta bloquants	1 (6.7%)	4 (22.2%)	1 (8.3%)	6 (13.3%)	0.350
Neuroleptiques	5 (33.3%)	5 (27.8%)	2 (16.6%)	12 (26.6%)	0.650

Effets de l'exercice

L'analyse mixte révèle un effet d'interaction groupe*temps significatif pour le groupe entraîné trois fois par semaine par rapport au groupe contrôle pour l'indice temporel RMSSD (table 2, figure 3), ainsi que pour les indices de fragmentation IALS, PAS, et PSS (table 3, figure 4) ($p < 0.05$). Une tendance est également retrouvée pour l'indice HF ($p = 0.053$) et l'indice PIP ($p = 0.052$). Les autres variables des domaines temporel (RRmoyen, SDNN), fréquentiel (Ptot, ULF, VLF, LF), et non linéaire (alpha 1, alpha 2, Beta 1/f) demeurent inchangées.

Table 4. Effet de l'entraînement sur le contrôle cardiaque parasympathique (RMSSD) selon deux modalités d'entraînement. Le groupe contrôle fut défini comme modalité de référence.

<i>Paramètre</i>	RMSSD				
	<i>Estimation</i>	<i>Erreur standard</i>	<i>IC 95 %</i>		<i>p</i>
			<i>Limite inf.</i>	<i>Limite sup.</i>	
Constante	27,0	3,81	19,4	34,7	,000
Groupe 3x/semaine	-5,91	4,93	-15,8	3,98	,236
Groupe 1x/semaine	-0,12	5,18	-10,5	10,2	,981
Groupe Contrôle	-	-			
Temps	0,13	0,30	-0,45	0,72	,655
Groupe 3x/semaine * Temps	0,79	0,39	0,02	1,56	,044
Groupe 1x/semaine * Temps	-0,17	0,41	-0,99	0,65	,678
Groupe Contrôle * Temps	-	-			

Table 5. Effet de l'entraînement sur la fragmentation de la fréquence cardiaque (PSS) selon deux modalités d'entraînement. Le groupe contrôle fut défini comme modalité de référence.

<i>Paramètre</i>	PSS				
	<i>Estimation</i>	<i>Erreur standard</i>	<i>IC 95 %</i>		<i>p</i>
			<i>Limite inf.</i>	<i>Limite sup.</i>	
Constante	70,1	2,14	65,8	74,4	,000
Groupe 3x/semaine	4,24	2,77	-1,32	9,79	,132
Groupe 1x/semaine	1,10	2,91	-4,73	6,93	,706
Groupe Contrôle	-	-			
Temps	0,22	0,17	-0,11	0,56	,189
Groupe 3x/semaine * Temps	-0,52	0,22	-0,95	-0,08	,022
Groupe 1x/semaine * Temps	-0,21	0,24	-0,68	0,26	,376
Groupe Contrôle * Temps	-	-			

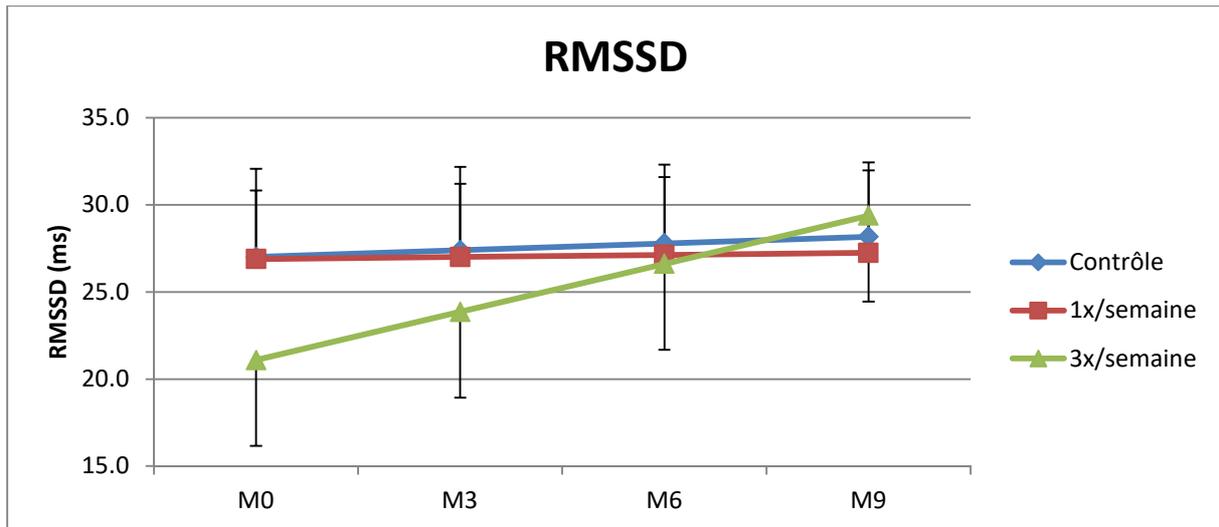


Figure 60. Effet de l'entraînement sur le contrôle cardiaque parasympathique (RMSSD) selon deux modalités d'entraînement. Le groupe contrôle fut défini comme modalité de référence.

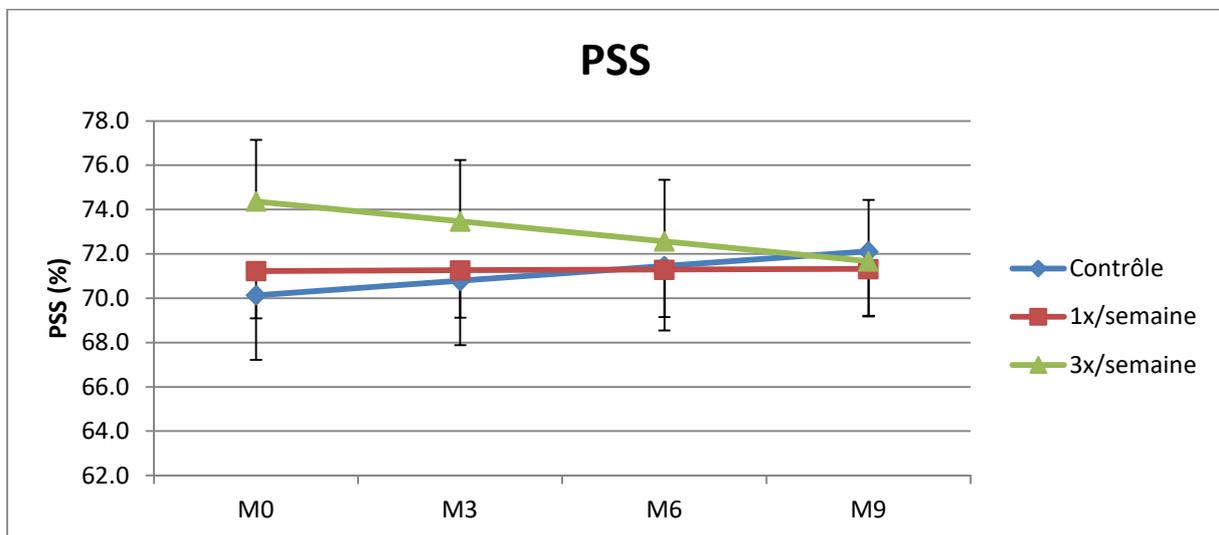


Figure 61. Effet de l'entraînement sur la fragmentation de la fréquence cardiaque (PSS) selon deux modalités d'entraînement. Le groupe contrôle fut défini comme modalité de référence.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude révèlent un effet favorable de l'entraînement sur les marqueurs parasympathiques de modulation de la fréquence cardiaque pour le groupe entraîné 3 fois par semaine. Nous constatons également un bénéfice pour cette même modalité d'entraînement sur la plupart des indices de fragmentation de la fréquence cardiaque.

Ces données corroborent les résultats issus de la littérature démontrant une hausse de l'activité parasympathique suite à un entraînement aérobie chez les sujets de plus de 60 ans.^{3,4,16} Elle démontre que même à un âge très avancé, il est possible d'obtenir un effet favorable de l'exercice si la fréquence des séances est suffisante. En effet, seul le groupe s'entraînant trois fois par semaine bénéficie d'une amélioration notable de la fonction autonome cardiaque. Par conséquent, il s'avère qu'une seule intervention hebdomadaire d'activité physique comme cela est le plus souvent pratiqué en EHPAD est

une dose insuffisante pour être bénéfique. Cet effet de la fréquence d'exercice est en accord avec les résultats de notre méta-analyse compilant les données de douze études menées chez les sujets de plus de 60 ans dans laquelle nous démontrons une relation linéaire positive entre les gains de VFC et la fréquence d'entraînement. Les protocoles comprenant trois, quatre, et jusqu'à cinq séances hebdomadaires conduisent aux meilleurs résultats.⁶

De façon intéressante, nous constatons une diminution parallèle de la fragmentation de la fréquence cardiaque pour le groupe entraîné trois fois par semaine. Ce résultat représente un double intérêt : d'une part, compte tenu du fait que les indicateurs de fragmentation de la fréquence cardiaque ont une valeur pronostique plus élevée que les indices traditionnels de variabilité, leur diminution consécutive à l'entraînement justifie la pratique d'une activité physique régulière. D'autre part, l'augmentation de la valeur du RMSSD semble donc être bel et bien due à une amélioration du contrôle cardiaque parasympathique plutôt qu'à une augmentation des rythmes erratiques. En ce sens, l'exercice physique se montre efficace pour prévenir la détérioration de la fonction du nœud sinusal liée à l'âge.

En revanche, nous ne retrouvons aucun effet sur les indices non linéaires de variabilité de la fréquence cardiaque. Ces paramètres, qui renseignent sur la capacité du système nerveux à moduler l'activité du cœur sur plusieurs échelles de temps simultanément, sont des marqueurs de la robustesse du système nerveux et de sa capacité à générer des réponses complexes. Lipsitz et Goldberger ont mis en évidence que la diminution de la complexité des tissus (réduction de l'arborescence dendritique des neurones, diminution de la tortuosité capillaires, etc) et de leur fonction était un marqueur du vieillissement.¹⁷ A ce jour, si quelques études chez les sujets jeunes démontrent des effets sur les indices fractals de variabilité, la littérature ne comprend aucune investigation chez le sujet âgé. A la seule lumière de nos résultats, nous pouvons émettre l'hypothèse que des mécanismes différents sous-tendent l'amélioration des indices linéaires et de fragmentation d'une part, et des indices non linéaires d'autre part. Ces deux catégories d'indices représentent probablement deux aspects distincts de régulation autonome. Ainsi, l'entraînement en endurance associé à du renforcement musculaire semble efficace principalement pour améliorer la variabilité haute fréquences (RMSSD, HF, fragmentation) alors que les indicateurs de complexité (alpha, beta) et de régulation lente (ULF, VLF, LF) semblent y être moins sensibles.

Intérêts et limites

L'intérêt principal de cette étude réside dans l'analyse de la fragmentation de la fréquence cardiaque. Il s'agit à notre connaissance du premier protocole d'exercice portant sur ces nouveaux paramètres chez le sujet âgé. Nous démontrons un effet favorable de l'exercice, conjointement à l'amélioration des paramètres d'activité parasympathique. Un second intérêt se situe dans la prise en charge d'une population très âgée et institutionnalisée, peu étudiée à ce jour.

Une première limite à nos investigations réside dans la taille relativement petite de nos groupes d'étude. Cela explique probablement l'hétérogénéité retrouvée pour certains paramètres de variabilité à l'inclusion, bien que celle-ci soit non significative. En effet, il est possible que les sujets ayant les valeurs de variabilité et de fragmentation cardiaques les plus altérées soient les plus susceptibles de progresser. En ce sens un échantillon plus important permettrait une appréciation et une modélisation plus juste des réponses à l'entraînement sur notre population en atténuant l'hétérogénéité intergroupe.

Par ailleurs, la petite taille de notre échantillon s'explique aussi par le caractère restrictif de nos critères d'inclusion. L'autonomie à la marche, l'absence d'anomalie de la rythmicité cardiaque, ainsi que l'absence de troubles cognitifs représentent trois critères majeurs qui lorsqu'ils sont combinés font chuter considérablement le nombre de personnes recrutables en EHPAD. Enfin, la tranche d'âge de la population incluse dans notre étude est très étendue. Les réponses et la tolérabilité à un entraînement aérobie chez des personnes âgées de 60 à 70 ans sont certainement différentes de celles de personnes âgées de 80 ans et plus. Egalement, il est probable que ses réponses ne soit pas linéaires, mais que les progrès modélisés dans ce travail s'atténuent progressivement avec le temps, atteignant un plateau au bout d'une certaine période d'entraînement. Dans notre étude, le choix d'un modèle de régression mixte fut néanmoins préféré à l'ANOVA pour pallier aux quelques mesures manquantes.

Conclusion

Une activité physique de type marche rapide, associée à des exercices de renforcement musculaire pratiquée trois fois par semaine permet l'amélioration du contrôle cardiaque parasympathique et l'atténuation de la fragmentation de la fréquence cardiaque chez le sujet âgé de plus de 60 ans institutionnalisé.

Références

1. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):878–83.
2. Lipsitz LA, Novak V. Chapter 56 - Aging and the Autonomic Nervous System. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cited 2019 Sep 24]. p. 271–3. From <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012386525000056>
3. Okazaki K. Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *J Appl Physiol*. 2005 Sep 1;99(3):1041–9.
4. Pichot V, Roche F, Denis C, Garet M, Duverney D, Costes F, et al. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res*. 2005 Apr;15(2):107–15.
5. 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 Off J Can Acad Sport Med*. 2010 Jul;20(4):312–7.
6. Raffin J, Barthélémy J-C, Dupré C, Pichot V, Berger M, Féasson L, et al. Exercise Frequency Determines Heart Rate Variability Gains in Older People: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Sports Med* [Internet]. 2019 Apr 3; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01097-7>
7. McKune AJ, Peters B, Ramklass SS, van Heerden J, Roberts C, Krejčí J, et al. Autonomic cardiac regulation, blood pressure and cardiorespiratory fitness responses to different training doses over a 12 week group program in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Jun;70:130–5.

8. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener J. Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Sep;16(9):954–9.
9. Stein PK, Le Q, Domitrovich PP, CAST Investigators. Development of more erratic heart rate patterns is associated with mortality post-myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2008 Apr;41(2):110–5.
10. Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, Cinti AM, Michele D, Fimognari FL, et al. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int J Cardiol*. 1998;63(1):53–61.
11. Paolisso G, Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, Gambardella A, Varricchio M. Baseline heart rate variability in healthy centenarians: differences compared with aged subjects (>75 years old). *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1999 Nov;97(5):579–84.
12. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol*. 2010 Apr 15;105(8):1181–5.
13. Costa MD, Davis RB, Goldberger AL. Heart Rate Fragmentation: A New Approach to the Analysis of Cardiac Interbeat Interval Dynamics. *Front Physiol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 11];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00255/full>
14. Costa MD, Redline S, Davis RB, Heckbert SR, Soliman EZ, Goldberger AL. Heart Rate Fragmentation as a Novel Biomarker of Adverse Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2019 Feb 18];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.01117/full>
15. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol* [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2017 Mar 15];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00557/full>
16. Madden KM, Levy WC, Stratton JK. Exercise training and heart rate variability in older adult female subjects. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 2006 Feb;29(1):20–8.
17. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging: Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *Jama*. 1992;267(13):1806–1809.

DISCUSSION GENERALE

La première partie de ce travail de thèse nous a permis de mettre en évidence plusieurs éléments :

Les altérations cellulaires et tissulaires qui accompagnent le vieillissement physiologique induisent une altération du contrôle de l'activité cardiovasculaire par le système nerveux autonome. Cela se traduit en outre par une altération quantitative et qualitative de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la sensibilité baroréflexe, à laquelle s'associe une augmentation des rythmes erratiques et du risque d'événements cardiovasculaires.

L'exercice physique de type endurance est favorable au maintien de la fonction autonome cardiaque mais son effet s'atténue avec l'âge. L'entraînement de type intermittent, ainsi que des exercices polyposturaux semblent les plus efficaces pour améliorer l'activité du SNA. Des séances d'une intensité suffisante sont nécessaires pour produire des gains par un mécanisme de surcompensation. Typiquement, une séance d'exercice intense provoque un retrait temporaire du contrôle cardiaque parasympathique suivi d'un rebond survenant après une période de repos d'environ 48h. Le temps nécessaire pour obtenir le rebond, ainsi que le temps de surcompensation sont fonction de la charge de la séance, c'est-à-dire du produit de son intensité par son volume. Plus la charge sera importante plus le rebond sera tardif et prolongé. Ainsi, la succession bien ajustée de séances d'exercice d'intensité suffisante peu amener progressivement l'organisme à une amélioration de l'activité du SNA par surcompensations successives. Ces adaptations sont principalement le fruit de mécanismes centraux impliquant des remaniements synaptiques au sein des noyaux bulbaires et hypothalamiques pilotant l'activité cardiovasculaire. Par ailleurs, le déclin des fonctions musculaires indique que la seule pratique d'un entraînement en endurance n'est pas suffisante chez la personne âgée. Un programme complet doit donc inclure aussi des exercices de renforcement musculaire.

D'autre part, la neurostimulation vagale transcutanée constitue une approche nouvelle, non invasive, et prometteuse de prévention du déclin d'activité du système nerveux autonome. Elle permet d'atténuer la suractivité orthosympathique basale caractéristique du sujet âgé tout en améliorant le contrôle parasympathique cardiaque. Son bénéfice est d'autant plus important que les valeurs initiales de variabilité sont altérées. Ses effets sont avérés en aigu et semblent également bénéfiques en chronique. Ainsi, l'utilisation de la neurostimulation vagale pourrait potentialiser les bénéfices de l'entraînement sur la réactivation du système nerveux autonome chez le sujet âgé.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, nous avons pu mettre en exergue plusieurs points importants :

Notre méta-analyse confirme que la réponse autonome à l'exercice chronique est amoindrie chez le sujet de plus de 60 ans. De plus, il apparaît que la fréquence d'exercice est un paramètre déterminant les gains de variabilité cardiaque induits par l'entraînement. Indépendamment des autres paramètres (durée, intensité), les protocoles dont la fréquence d'exercice étaient la plus élevée étaient aussi ceux chez qui les sujets progressaient le mieux. Ainsi, chez le sujet âgé, peut-être plus que chez la personne jeune, il semble crucial de répéter souvent les séances d'exercices, c'est-à-dire 3 fois par semaine au moins, afin d'espérer obtenir des gains. Cette importance de la fréquence d'entraînement est possiblement due au fait que les sujets âgés ne peuvent s'entraîner à des intensités et volumes d'exercice très élevés en raison de moindres capacités cardiovasculaires et neuromusculaires. Ainsi, ce

qui est perdu en intensité et volume lors des séances peut être partiellement compensé par une fréquence d'entraînement plus élevée, même si cela reste à vérifier expérimentalement.

Dans une deuxième étude, nous avons évalué la réponse autonome à un exercice aigu chez le sujet âgé selon deux modalités d'intervention : une première condition sans neurostimulation, et une seconde condition avec neurostimulation durant les deux premières heures de récupération suivant l'exercice. Il ressort qu'un exercice intermittent de type aérobie permet de déclencher une réponse caractéristique de type affaissement-récupération-rebond de l'activité parasympathique même après 60 ans, sans effet supplémentaire cependant de la NSVt. On observe d'abord un écrasement de la variabilité de la fréquence cardiaque suite à l'exercice puis, après une période de repos de 48 heures, l'activité parasympathique revient à des valeurs plus hautes qu'avant l'exercice. Cela montre que les mécanismes de surcompensation semblent conservés chez le sujet âgé. Par ailleurs, en condition de neurostimulation, nous notons des corrélations inverses fortes entre les valeurs d'activité parasympathique mesurées tout de suite après l'effort et le regain de variabilité dans les deux heures suivantes. Ces corrélations étaient encore plus solides lorsqu'étaient pris en compte la baisse de variabilité consécutive à l'exercice plutôt que la valeur brute. En d'autres termes, plus les sujets avaient vu leur activité autonome diminuer à l'effort, meilleur était le retour du contrôle nerveux dans les deux heures consécutives à l'exercice. Ces corrélations étaient moindres ou absentes en dehors de toute neurostimulation. En accord avec Clancy et al., nos résultats suggèrent que la neurostimulation vagale a un effet d'autant plus favorable lorsque la commande parasympathique est émoussée comme cela est le cas chez le sujet âgé et/ou après un exercice physique intense.³⁹⁷ Ce constat est d'une importance clinique majeure puisque la baisse de contrôle parasympathique est un facteur de survenue d'événements cardiovasculaires. De par ses effets excitateurs sur le noyau du tractus solitaire, la stimulation auriculaire transcutanée permet probablement une meilleure intégration des signaux mécaniques et métaboliques résiduels issus des muscles activés à l'exercice. Ces signaux, à la base de l'exercice pressor reflex, permettent de lever l'influence frénatrice parasympathique tout en augmentant le débit orthosympathique afin d'ajuster la commande cardiovasculaire aux besoins de l'exercice. Lorsque l'effort prend fin, il est nécessaire que ces influx disparaissent afin de permettre le retour du contrôle parasympathique sur le nœud sinusal. Si cet effet est recherché pour faciliter la récupération, il peut cependant atténuer le rebond, puisque dans notre étude, en condition de neurostimulation, la surcompensation induite à 48 h était amoindrie en condition de neurostimulation. Ainsi, la fatigue jouerait probablement un rôle dans les mécanismes de surcompensation induits à l'exercice. Des études complémentaires, avec notamment inclusion d'un groupe placebo sont requises afin d'appuyer ces hypothèses.

Dans une troisième étude nous avons exploré les effets d'un entraînement à dominante aérobie de neuf mois chez des personnes âgées institutionnalisées selon deux modalités d'entraînement, une fois et trois fois par semaine. En accord avec les résultats issus de notre méta analyse, nous retrouvons un effet modeste mais favorable de l'entraînement seulement chez les personnes entraînées trois fois par semaine. Cela montre qu'une seule intervention hebdomadaire en EHPAD d'un professionnel en activité physique, comme cela est classiquement le cas, est nécessaire mais insuffisante pour engendrer des effets significatifs. Le caractère modeste des résultats retrouvés dans le groupe entraîné trois fois par semaine plaide également en faveur d'une augmentation de la fréquence des séances chez les sujets âgés. Notre méta-analyse indique que des gains maximaux sont obtenus avec cinq

entraînements par semaine. Il semblerait donc que l'état transitoire de surcompensation mis en évidence dans notre deuxième étude soit trop fragile pour induire des gains importants sur le long terme par rebonds cumulés. Rappelons aussi que notre protocole comprenait une semaine de repos complet toutes les trois semaines d'entraînement. Cette période de repos, bien accueillie et demandée par les participants, étaient probablement un facteur favorisant la réversibilité des gains obtenus pendant les périodes d'entraînement, malgré la surcharge progressive des séances. D'un autre point de vue, retirer ces semaines de repos auraient également pu augmenter le taux d'attrition dans notre échantillon.

De façon intéressante, nous notons une atténuation de la fragmentation de la fréquence cardiaque pour le groupe entraîné trois fois par semaine. Connaissant la relation positive qui unit le RMSSD avec les indices de fragmentation (PIP), la hausse du premier indice, conjugué à la diminution du second sont autant d'arguments en faveur d'une amélioration du contrôle parasympathique causé par l'entraînement. En ce sens, les effets de l'exercice régulier pourraient s'avérer plus saillants lorsqu'ils sont évalués sur de longues périodes.

En synthèse, il ressort que l'activité physique régulière est favorable au maintien du contrôle autonome cardiovasculaire même chez des personnes très âgées (80 ans en moyenne). **A cette tranche d'âge, il semble préférable de privilégier la récurrence des séances au détriment d'une intensité ou d'un volume important.** De courtes séquences d'exercice intermittent, répétées au minimum trois fois par semaine, paraissent plus appropriées à cette population. L'ajout d'une stimulation vagale après un exercice intense peut favoriser la récupération mais n'améliore pas la surcompensation, voire l'atténue.

Mécanismes

La réduction âge-dépendante des réponses physiologiques liées à l'exercice est le fruit de plusieurs facteurs interagissant entre eux. Une approche multisystémique du vieillissement permet d'apporter un premier élément d'explication. Le degré d'engagement du SNA lors d'un effort aérobic est fonction de l'intensité à laquelle est réalisé l'exercice. Cette intensité d'effort est elle-même subordonnée aux capacités neuromusculaires et cardiorespiratoires du sujet, lesquelles déterminent la $\dot{V}O_2\text{max}$. Chez les sujets très âgés, des fonctions musculaires et cardiorespiratoires amoindries peuvent donc constituer un facteur limitant l'intensité à laquelle un exercice aérobic peut être effectué, contrecarrant par conséquent les bénéfices escomptés de l'entraînement sur le SNA. Pour pallier à cette limitation fonctionnelle, certains protocoles conduits chez des personnes très âgées comprennent d'abord un premier cycle de renforcement musculaire de façon à maximiser les capacités locomotrices des participants. Par ailleurs, un entraînement destiné à développer la $\dot{V}O_2\text{max}$ peut aussi constituer un préalable intéressant à l'amélioration ultérieure du SNA, même si dans la plupart des cas, la VFC augmente conjointement à la puissance maximale aérobic. De façon alternative, des données de biologie moléculaire démontrent un lien de causalité entre activité du nerf vague et capacité à l'exercice,²⁶³ ce qui suggère des influences réciproques entre le SNA et le système cardiovasculaire. Ces hypothèses sont notamment appuyées par le fait que le vieillissement des organes cibles du SNA concourt au vieillissement des neurones qui les innervent, et réciproquement.

D'un point de vue cellulaire, l'altération des mécanismes de plasticité synaptique peut constituer une seconde explication à la diminution des réponses à l'entraînement liée à l'âge. Comme présenté au chapitre I, la stimulation répétée à de hautes fréquences d'une synapse peut provoquer son renforcement à court et à long terme via un remaniement des éléments clé de la transmission synaptique, principalement les neurotransmetteurs et leurs récepteurs. Avec l'âge, la dégradation des processus de synthèse protéiques liée au stress oxydatif, à la dysfonction mitochondriale ou encore à la glycation des protéines conduisent indéniablement à une perturbation des processus de plasticité, expliquant que pour un même stimulus, un sujet âgé évoquera des réponses plus faibles qu'une personne jeune. De surcroît, la baisse de la capacité à l'effort des sujets âgés limite l'intensité des stimulations s'exerçant sur les synapses pour une durée d'exercice donnée. Or cette intensité est nécessaire au renforcement des circuits neuraux. Par conséquent, l'augmentation de la fréquence d'entraînement peut représenter un patron de stimulation alternatif permettant la consolidation synaptique chez le sujet âgé. Un dernier argument en faveur d'une augmentation de la fréquence d'entraînement est présenté dans une étude placée en annexes de ce travail qui démontre qu'une dose journalière de 14 minutes de marche rapide représente une durée optimale des gains maximaux sur la performance au test de marche de six minutes.

Intérêts et limites

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont en proie à des limitations concernant la population étudiée et les protocoles mis en place. D'une part, une activité de type marche rapide ne semble pas appropriée au plus grand nombre chez une population institutionnalisée puisque plus de 75% des personnes vivant en EHPAD sont incapables de se déplacer de manière autonome au sein de leur établissement.⁴¹⁸ A cela, il faut rajouter la présence de troubles cognitifs modérés à sévères qui concernent 57% des personnes hébergées,⁴¹⁸ ainsi que les pathologies cardiorespiratoires et la douleur contre indiquant ou compromettant la pratique d'une activité physique. D'autre part, l'analyse de l'activité du SNA par la mesure de la VFC ou de la sensibilité baroréflexe est compromise pour une part non négligeable de la population d'EHPAD puisque la prévalence des troubles du rythme cardiaque est estimée à 25%, auxquels s'additionnent les traitements médicamenteux (13.3% beta-bloquants, 26.6% neuroleptiques).⁴¹⁸ De plus, certains auteurs remettent en question l'usage de la VFC comme témoin du gain d'activité du SNA dans le contexte de l'entraînement physique puisque l'augmentation de la VFC qui découle d'un exercice chronique peut être causée par des mécanismes autres qu'une amélioration de l'activité autonome.³²³ Aussi, les fluctuations journalières de l'état de santé des personnes logées en EHPAD expliquent probablement une part de la variance observée d'une mesure à l'autre. Enfin, la lourdeur protocolaire, notamment les déplacements entre EHPAD et hôpital, ainsi que le manque d'aspect ludique de l'activité proposée furent aussi des freins à l'adhésion à un tel protocole de recherche. L'ensemble de ces critères expliquent les difficultés rencontrées lors du recrutement puisque sur un ensemble de 14 établissements impliqués dans l'étude, nous avons inclus seulement 61 résidents, soit environ 5% de l'effectif total ; chiffre auquel il faut soustraire les abandons et exclusions en cours d'étude pour complications médicales ou autres motifs. Par conséquent, notre population d'étude ne reflète probablement pas celle d'une population d'EHPAD, comme l'atteste le GIR moyen relativement élevé de nos participants par rapport à la population générale institutionnalisée. Il est probable aussi qu'elle ne reflète pas non plus une population de

même âge non institutionnalisée. Cela limite donc la généralisation des conclusions qui peuvent être extraites de nos résultats et les comparaisons avec les données existantes. Nous n'avons répertorié à ce jour qu'une seule étude conduite en résidence d'accueil pour personnes âgées parmi l'ensemble des investigations menées chez les plus de soixante ans.³⁰⁹ Nos critères d'inclusion, tout comme le programme d'exercice proposé, correspondaient probablement mieux à une population autonome qu'à une population dépendante. La mise en place d'un programme d'activité physique en EHPAD devrait prioriser l'amélioration des capacités fonctionnelles (aptitudes locomotrices et aux transferts, périmètre de marche, équilibre...) et cognitives qui représentent deux facteurs importants d'entrée en institution.

L'intérêt des travaux présentés dans ce manuscrit réside avant tout dans leur originalité. L'étude « Marche rapide en EHPAD » représente l'un des rares protocoles de recherche axés sur l'étude du SNA en lien avec l'exercice chez le sujet institutionnalisé. Ce projet est d'autant plus intéressant qu'il porte à la fois sur les effets aigus et chroniques de l'exercice physique. En plus de démontrer des effets favorables de ces deux formes d'exercice sur les variables traditionnelles d'analyse de la VFC, nous apportons une plus-value avec l'analyse de la fragmentation de la fréquence cardiaque, une donnée inédite à ce jour dans le domaine du sport-santé. Une deuxième originalité réside dans l'utilisation d'une technologie nouvelle, la neurostimulation transcutanée du nerf vague, comme stratégie non médicamenteuse et complémentaire à l'activité physique dans la prévention du vieillissement neuro-cardiovasculaire. Bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires pour émettre des conclusions robustes, nos données suggèrent que la NSVt pourrait consolider le contrôle central de la récupération nerveuse post exercice. Enfin, même si l'objectif primaire de nos travaux fut l'étude du SNA, soulignons que nous avons également évalué tout un ensemble d'autres fonctions dans une approche globale du vieillissement. Dans cette optique, nous avons évalué les fonctions cardiorespiratoires des participants (mesure de $\dot{V}O_2\text{max}$, explorations fonctionnelles respiratoires), la cognition (bilan cognitif complet), la fonction musculaire (force de préhension, force maximale isométrique et endurance des membres inférieurs), la souplesse, la composition corporelle (mesure des plis cutanés), les temps d'activité physique et de sédentarité (par questionnaires et actimétrie), les capacités fonctionnelles (vitesse de marche, équilibre, et modélisation des effets de l'entraînement sur le périmètre de marche), et l'inflammation circulante (dosage des marqueurs sanguins du vieillissement). L'exploitation de l'ensemble de ces données permettra probablement d'apporter une meilleure compréhension des mécanismes du vieillissement et de l'effet multisystémique de l'exercice chronique sur l'organisme sénescent.

Retombées pratiques

Les résultats issus de nos travaux permettent de dégager des recommandations générales quant à la pratique d'un entraînement physique destinée à améliorer l'activité du SNA chez le sujet âgé institutionnalisé :

- Une activité de type endurance associée à des exercices en résistance semble optimale.
- L'intensité d'effort doit se situer aux alentours de 60% de la FCmax en début de programme et doit être augmentée progressivement et régulièrement jusqu'à atteindre 90% de la FCmax ou plus.

- La durée des séances peut être de 5-10 minutes en début de programme pour atteindre 35-40 minutes avec le temps.
- Au cours d'une séance, les temps d'effort doivent être fractionnés en petit blocs entrecoupés de temps de repos.
- Au fur et à mesure du programme, la durée des blocs peut être diminuée avec l'augmentation de l'intensité d'effort, leur nombre peut être augmenté, et les temps de repos peuvent également être diminués.
- Une fréquence d'entraînement de trois séances hebdomadaires ou plus semble appropriée.

Perspectives de recherche

Avant toute chose, mentionnons que les résultats présentés dans ce manuscrit ne représentent qu'une partie de la totalité des données recueillies au cours du projet « Marche Rapide en EHPAD ». Les données concernant la sensibilité baroréflexe, la capacité maximale aérobie, la force musculaire, les aptitudes fonctionnelles, la cognition ou encore l'inflammation restent à être exploitées.

Les travaux présentés dans cette thèse ouvrent la voie à de futures investigations. Des études complémentaires portant sur l'effet de la NSVt sur la récupération nerveuse post exercice doivent être conduites sur de large échantillons afin de confirmer ou d'inférer nos premiers résultats. Il s'agit de mieux comprendre l'effet de la NSV sur les mécanismes de surcompensation. L'évaluation de l'effet chronique d'une neurostimulation vagale transcutanée sur le SNA peut constituer un deuxième centre d'intérêt. Un tel protocole pourrait également être mis en concurrence avec un programme d'exercice comme celui présenté dans cette thèse, ou bien à un protocole combinant exercice et neurostimulation chroniques. Par ailleurs, il pourrait être intéressant d'évaluer l'effet d'un programme d'exercice sur une population autonome du même âge vivant au domicile afin de mesurer l'impact de l'institutionnalisation sur les réponses à l'entraînement et/ou à la neurostimulation vagale. Enfin, des protocoles d'exercice comprenant des plans nutritionnels renforcés (augmentation des apports en protéines, Oméga-3,...) peuvent être également expérimentés afin de mesurer leurs potentiels bénéfiques sur l'entraînement et l'activité du SNA.

D'un point de vue plus fondamental, des protocoles conduits chez l'animal pourraient tester différentes combinaisons d'entraînement, en termes de fréquence, durée, intensité, sur les mécanismes de plasticité synaptique à la base des gains de variabilité induits par l'exercice. Ces études pourraient permettre également de comprendre davantage les mécanismes de fragmentation de la fréquence cardiaque, et les effets de l'exercice et/ou de la neurostimulation vagale sur un nœud sinusal sénescant. Enfin, les études animales pourraient également permettre de mieux cerner les mécanismes et circuits neuraux impliqués dans la NSVt.

Références Bibliographiques

1. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800.
2. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F, El Bcheraoui C, Moradi-Lakeh M, Khalil I, et al. Health in times of uncertainty in the eastern Mediterranean region, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Glob Health*. 2016 Oct;4(10):e704–13.
3. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015 Jan;385(9963):117–71.
4. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *The Framingham Heart Study*. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2850–5.
5. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. *The Framingham Heart Study*. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):878–83.
6. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. [Internet]. 2010 [cited 2019 Oct 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/>
7. Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R, et al. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. In: *Brain Stimulation*. 2018. p. 1225–38.
8. Cardinali DP. *Autonomic Nervous System* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2018 Dec 7]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57571-1>
9. Langley. *Autonomic Nervous System*. 1921.
10. Purves D, editor. *Neuroscience*. 3rd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, Publishers; 2004. 1 p.
11. Hamill RW, Shapiro RE, Vizzard MA. *Peripheral Autonomic Nervous System*. In: *Primer on the Autonomic Nervous System* [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2018 Sep 28]. p. 17–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123865250000044>
12. Widmaier EP, Vander AJ. *Vander’s human physiology: the mechanisms of body function*. Fifteenth edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
13. Cannon WB. *Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage: an account of recent researches into the function of emotional excitement*. New York, London: D. Appleton and Company; 1915. xiii, 311 p.
14. Goldstein DS. Chapter 2 - Differential responses of components of the autonomic nervous system. In: Buijs RM, Swaab DF, editors. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [cited 2019 Sep 24]. p. 13–22. (*Autonomic Nervous System*; vol. 117). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044453491000002X>

15. Kamina P, Kamina P. Anatomie clinique. Paris: Maloine; 2009.
16. De Meersman RE, Stein PK. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol.* 2007 Feb;74(2):165–73.
17. Camilleri M. Chapter 42 - Gastrointestinal Function. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cited 2019 Sep 25]. p. 205–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123865250000421>
18. Seville et al. *Neurophysiologie De la physiologie à l’exploration fonctionelle.* 2011.
19. Noback CR, editor. *The human nervous system: structure and function.* 6. ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. 477 p.
20. English BA, Jones CK. Chapter 14 - Cholinergic Neurotransmission. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cited 2019 Sep 24]. p. 71–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123865250000147>
21. Goldstein DS. Chapter 6 - Noradrenergic Neurotransmission. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cited 2019 Sep 24]. p. 37–43. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123865250000068>
22. Burnstock G. Cotransmission. In: *Primer on the Autonomic Nervous System* [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2018 Sep 28]. p. 27–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123865250000056>
23. Todorova V, Blokland A. Mitochondria and Synaptic Plasticity in the Mature and Aging Nervous System. *Curr Neuropharmacol.* 2016 Dec 14;15(1):166–73.
24. Benarroch EE. Chapter 2 - Central Autonomic Control. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cited 2019 Sep 24]. p. 9–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123865250000020>
25. Craig AD. Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol.* 2003;13(4):500–5.
26. Terreberry RR, Neafsey EJ. The rat medial frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem. *Brain Res Bull.* 1987 Dec 1;19(6):639–49.
27. Hurley KM, Herbert H, Moga MM, Saper CB. Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *J Comp Neurol.* 1991;308(2):249–76.
28. Verberne AJ, Owens NC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol.* 1998 Feb;54(2):149–68.
29. Margulies DS, Kelly AMC, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *NeuroImage.* 2007 Aug 15;37(2):579–88.
30. Critchley HD. Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants. *Int J Psychophysiol.* 2009 Aug 1;73(2):88–94.

31. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol CB*. 2007 Oct 23;17(20):R868-874.
32. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):397–409.
33. Thompson RH, Swanson LW. Structural characterization of a hypothalamic visceromotor pattern generator network. *Brain Res Rev*. 2003 Mar 1;41(2):153–202.
34. Saper CB. The Central Autonomic Nervous System: Conscious Visceral Perception and Autonomic Pattern Generation. *Annu Rev Neurosci*. 2002 Mar 1;25(1):433–69.
35. Sawchenko PE, Li H-Y, Ericsson A. Chapter 6 - Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. In: Mayer EA, Saper CB, editors. *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2000 [cited 2019 Sep 25]. p. 61–78. (The Biological Basis for Mind Body Interactions; vol. 122). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308621317>
36. Dampney RAL. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives. *Adv Physiol Educ*. 2016 Sep;40(3):283–96.
37. Bandler R, Keay KA, Floyd N, Price J. Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. *Brain Res Bull*. 2000 Sep 1;53(1):95–104.
38. Chamberlin NL. Functional organization of the parabrachial complex and intertrigeminal region in the control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004 Nov 15;143(2):115–25.
39. Jean A. Le noyau du faisceau solitaire : Aspects neuroanatomiques, neurochimiques et fonctionnels. *Arch Int Physiol Biochim Biophys*. 1991 Jan 1;99(5):A3–52.
40. Cechetto DF. Central representation of visceral function. *Fed Proc*. 1987;46(1):17–23.
41. Dampney RAL. Central mechanisms regulating coordinated cardiovascular and respiratory function during stress and arousal. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Sep;309(5):R429-443.
42. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu Rev Physiol*. 2006 Jan 1;68(1):279–305.
43. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006 May;7(5):335–46.
44. Lightman SL, Todd K, Everitt BJ. Ascending noradrenergic projections from the brainstem: Evidence for a major role in the regulation of blood pressure and vasopressin secretion. *Exp Brain Res*. 1984;55(1):145–51.
45. Morrison SF. Differential control of sympathetic outflow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Sep;281(3):R683-698.
46. Fitzgerald K, Wilson RF, Iaizzo PA. Autonomic Nervous System. In: Iaizzo PA, editor. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2005 [cited 2019 Sep 25]. p. 137–48. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-835-9_10
47. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*. 1970 Apr;4(2):160–7.

48. Iazzo PA, editor. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-19464-6>
49. Sherwood L. Fundamentals of human physiology. Cengage Learning; 2011.
50. Weinhaus AJ. Anatomy of the Human Heart. In: Iazzo PA, editor. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2019 Sep 25]. p. 61–88. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-19464-6_5
51. Furst B. The Heart and Circulation an Integrative Model. London: Springer London; 2014.
52. Franchini K, Cowley A. Autonomic Control of Cardiac Function. In: Primer on the Autonomic Nervous System. 2004. p. 134–8.
53. Ernst G. The Autonomic Nervous System. In: Ernst G, editor. Heart Rate Variability [Internet]. London: Springer London; 2014 [cited 2019 Sep 25]. p. 27–49. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4309-3_3
54. Lombard JH, Cowley AW. Neural Control of Blood Vessels. In: Primer on the Autonomic Nervous System [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2018 Sep 28]. p. 187–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012386525000038X>
55. Furchgott RF, Ignarro LJ, Murad F. PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1998. 1998;14:3.
56. Benarroch EE. The arterial baroreflex: Functional organization and involvement in neurologic disease. *Neurology*. 2008 Nov 18;71(21):1733–8.
57. McKinley MJ, Yao ST, Uschakov A, McAllen RM, Rundgren M, Martelli D. The median preoptic nucleus: front and centre for the regulation of body fluid, sodium, temperature, sleep and cardiovascular homeostasis. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2015 May;214(1):8–32.
58. McKinley MJ, Mathai ML, McAllen RM, McClear RC, Miselis RR, Pennington GL, et al. Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis. *J Neuroendocrinol*. 2004 Apr;16(4):340–7.
59. Guyenet PG. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. *Compr Physiol*. 2014 Oct;4(4):1511–62.
60. Paton JFR, Pickering AE. Chapter 31 - Cross-talk Between Body Systems: Respiratory-Cardiovascular Coupling in Health and Disease. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition) [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cited 2019 Sep 24]. p. 151–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123865250000317>
61. Tan AY, Verrier RL. Chapter 12 - The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias. In: Buijs RM, Swaab DF, editors. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2013 [cited 2019 Sep 24]. p. 135–45. (Autonomic Nervous System; vol. 117). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534910000122>
62. Opie LH. Heart Physiology: From Cell to Circulation. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 687 p.
63. Spyer KM, Gourine AV. Chemosensory pathways in the brainstem controlling cardiorespiratory activity. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2009 Sep 12;364(1529):2603–10.

64. Nobrega ACL, O'Leary D, Silva BM, Marongiu E, Piepoli MF, Crisafulli A. Neural Regulation of Cardiovascular Response to Exercise: Role of Central Command and Peripheral Afferents [Internet]. *BioMed Research International*. 2014 [cited 2019 Apr 18]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/478965/>
65. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol*. 2011;2:86.
66. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *science*. 1981;213(4504):220–222.
67. Peng C-K, Havlin S, Hausdorff JM, Mietus JE, Stanley HE, Goldberger AL. Fractal mechanisms and heart rate dynamics: long-range correlations and their breakdown with disease. *J Electrocardiol*. 1995;28:59–65.
68. Ernst G. Hidden Signals—The History and Methods of Heart Rate Variability. *Front Public Health* [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2019 Oct 5];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5649208/>
69. Malik M. Heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1996;1(2):151–181.
70. Malik M. Heart rate variability : Standars of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;1(2):151–181.
71. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Plews D, Froelicher V. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2018 Aug;7(3):193–8.
72. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol* [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2017 Mar 15];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00557/full>
73. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2018 Aug 24];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00258/full>
74. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener J. Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrocardiol*. 2005 Sep;16(9):954–9.
75. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE, Cast Investigators. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrocardiol*. 2005 Jan;16(1):13–20.
76. Iwase S, Hayano J, Orimo S, editors. *Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2017 [cited 2018 Dec 7]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-56012-8>
77. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* [Internet]. 2014 Sep 30 [cited 2019 Jan 17];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2014.01040/abstract>
78. Stampfer HG, Dimmitt SB. Variations in circadian heart rate in psychiatric disorders: theoretical and practical implications [Internet]. *ChronoPhysiology and Therapy*. 2013 [cited

- 2019 Oct 4]. Available from: <https://www.dovepress.com/variations-in-circadian-heart-rate-in-psychiatric-disorders-theoretica-peer-reviewed-article-CPT>
79. Ernst G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Front Public Health* [Internet]. 2017 Sep 11 [cited 2018 Dec 11];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00240/full>
 80. Kop WJ, Stein PK, Tracy RP, Barzilay JI, Schulz R, Gottdiener JS. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med*. 2010 Sep;72(7):626–35.
 81. Goldstein DS, Benth O, Park M-Y, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes: Low-frequency power of heart rate variability. *Exp Physiol*. 2011 Dec;96(12):1255–61.
 82. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1993 Nov;75(5):2310–7.
 83. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2003 Oct;90(3–4):317–25.
 84. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng C-K, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(suppl 1):2466–2472.
 85. Nicolini P, Ciulla MM, Asmundis CD, Magrini F, Brugada P. The Prognostic Value of Heart Rate Variability in the Elderly, Changing the Perspective: From Sympathovagal Balance to Chaos Theory: THE PROGNOSTIC VALUE HRV IN THE ELDERLY. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 May;35(5):621–37.
 86. Stein PK, Yanez D, Domitrovich PP, Gottdiener J, Chaves P, Kronmal R, et al. Heart rate variability is confounded by the presence of erratic sinus rhythm. In: *Computers in Cardiology*. 2002. p. 669–72.
 87. Costa MD, Davis RB, Goldberger AL. Heart Rate Fragmentation: A New Approach to the Analysis of Cardiac Interbeat Interval Dynamics. *Front Physiol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 11];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00255/full>
 88. Domitrovich PP, Stein PK. A new method to detect erratic sinus rhythm in RR-interval files generated from Holter recordings. In: *Computers in Cardiology* [Internet]. Memphis, TN, USA: IEEE; 2002 [cited 2019 May 14]. p. 665–8. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/1166860/>
 89. Costa MD, Redline S, Davis RB, Heckbert SR, Soliman EZ, Goldberger AL. Heart Rate Fragmentation as a Novel Biomarker of Adverse Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2019 Feb 18];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.01117/full>
 90. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet Lond Engl*. 1998 Feb 14;351(9101):478–84.

91. Kuusela T. Methodological Aspects of Baroreflex Sensitivity Analysis. In: Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis: Clinical Applications. 2012. p. 43–58.
92. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(2):191–207.
93. Hughson RL, Quintin L, Annat G, Yamamoto Y, Gharib C. Spontaneous baroreflex by sequence and power spectral methods in humans. *Clin Physiol Oxf Engl.* 1993 Nov;13(6):663–76.
94. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl.* 1999 Apr 24;353(9162):1390–6.
95. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct 21;52(17):1353–65.
96. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013 Oct;56(2):160–71.
97. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJ. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2001 Mar 15;87(6):737–42.
98. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol.* 2002 Mar 15;89(6):767–9.
99. Lin L-Y, Lai L-P, Lin J-L, Du C-C, Shau W-Y, Chan H-L, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002 May;13(5):427–31.
100. Barthel Petra, Schneider Raphael, Bauer Axel, Ulm Kurt, Schmitt Claus, Schömig Albert, et al. Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction by Heart Rate Turbulence. *Circulation.* 2003 Sep 9;108(10):1221–6.
101. Stein PK, Barzilay JI. Relationship of abnormal heart rate turbulence and elevated CRP to cardiac mortality in low, intermediate, and high-risk older adults. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Feb;22(2):122–7.
102. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1206–14.
103. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, et al. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Phys Stat Mech Its Appl.* 2006 May 15;364:423–34.
104. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2006 May 20;367(9523):1674–81.
105. Bauer A, Barthel P, Müller A, Ulm K, Huikuri H, Malik M, et al. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *J Electrocardiol.* 2009 Dec;42(6):597–601.

106. Campana LM, Owens RL, Clifford GD, Pittman SD, Malhotra A. Phase-rectified signal averaging as a sensitive index of autonomic changes with aging. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010 Jun;108(6):1668–73.
107. Goto S. The Biological Mechanisms of Aging: A Historical and Critical Overview. In: Mori N, Mook-Jung I, editors. *Aging Mechanisms* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2015 [cited 2020 Jun 1]. p. 3–27. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-55763-0_1
108. de Jaeger C. *Physiologie du vieillissement*. EMC - Kinésithérapie - Médecine Phys - Réadapt. 2011 Jan;7(2):1–8.
109. Lakowski B, Hekimi S. Determination of Life-Span in *Caenorhabditis elegans* by Four Clock Genes. *Science*. 1996 May 17;272(5264):1010–3.
110. Ahmed MS, Ikram S, Bibi N, Mir A. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Premature Aging Disease. *Mol Neurobiol*. 2018 May;55(5):4417–27.
111. Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science*. 1996 Apr 12;272(5259):258–62.
112. McGue M, Vaupel JW, Holm N, Harvald B. Longevity is moderately heritable in a sample of Danish twins born 1870-1880. *J Gerontol*. 1993 Nov;48(6):B237-244.
113. Morley AA. The somatic mutation theory of ageing. *Mutat Res*. 1995 Oct 1;338(1):19–23.
114. Speakman JR. Body size, energy metabolism and lifespan. *J Exp Biol*. 2005 May;208(Pt 9):1717–30.
115. Patra KC, Bardeesy N. A Cell Size Theory of Aging. *Dev Cell*. 2018 Jun 18;45(6):665–6.
116. Cabelof DC, Raffoul JJ, Yanamadala S, Ganir C, Guo Z, Heydari AR. Attenuation of DNA polymerase beta-dependent base excision repair and increased DMS-induced mutagenicity in aged mice. *Mutat Res*. 2002 Mar 20;500(1–2):135–45.
117. Martin GM, Ogburn CE, Colgin LM, Gown AM, Edland SD, Monnat RJ. Somatic mutations are frequent and increase with age in human kidney epithelial cells. *Hum Mol Genet*. 1996 Feb;5(2):215–21.
118. Vijg J, Suh Y. Genome instability and aging. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:645–68.
119. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990 May 31;345(6274):458–60.
120. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, Futcher AB, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Nov 1;89(21):10114–8.
121. Secerbegovic S. A hypothesis that aging results from defects in genetically produced proteins. *Med Hypotheses*. 1997 Jun;48(6):531–3.
122. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998 Jan 16;279(5349):349–52.
123. Yang J, Chang E, Cherry AM, Bangs CD, Oei Y, Bodnar A, et al. Human endothelial cell life extension by telomerase expression. *J Biol Chem*. 1999 Sep 10;274(37):26141–8.

124. Shay JW, Wright WE. Role of telomeres and telomerase in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2011 Dec;21(6):349–53.
125. Manjrekar J. Epigenetic inheritance, prions and evolution. *J Genet.* 2017 Jul;96(3):445–56.
126. Ljungquist B, Berg S, Lanke J, McClearn GE, Pedersen NL. The effect of genetic factors for longevity: a comparison of identical and fraternal twins in the Swedish Twin Registry. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998 Nov;53(6):M441-446.
127. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jul 26;102(30):10604–9.
128. Bellizzi D, D'Aquila P, Montesanto A, Corsonello A, Mari V, Mazzei B, et al. Global DNA methylation in old subjects is correlated with frailty. *Age.* 2012 Feb;34(1):169–79.
129. Kawakami K, Nakamura A, Ishigami A, Goto S, Takahashi R. Age-related difference of site-specific histone modifications in rat liver. *Biogerontology.* 2009 Aug;10(4):415–21.
130. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956 Jul;11(3):298–300.
131. Terman A, Brunk UT. Lipofuscin: mechanisms of formation and increase with age. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1998 Feb;106(2):265–76.
132. Harman D. Free Radical Theory of Aging: Effect of Free Radical Reaction Inhibitors on the Mortality Rate of Male LAF1 Mice. *J Gerontol.* 1968 Oct 1;23(4):476–82.
133. Pérez VI, Bokov A, Van Remmen H, Mele J, Ran Q, Ikeno Y, et al. Is the Oxidative Stress Theory of Aging Dead? *Biochim Biophys Acta.* 2009 Oct;1790(10):1005–14.
134. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007 Feb 28;297(8):842–57.
135. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol.* 2011 Jul 11;194(1):7–15.
136. Calabrese EJ, Mattson MP. Hormesis provides a generalized quantitative estimate of biological plasticity. *J Cell Commun Signal.* 2011 Mar;5(1):25–38.
137. Gems D, Partridge L. Stress-Response Hormesis and Aging: “That which Does Not Kill Us Makes Us Stronger.” *Cell Metab.* 2008 Mar 5;7(3):200–3.
138. Goto S, Radák Z. Hormetic Effects of Reactive Oxygen Species by Exercise: A View from Animal Studies for Successful Aging in Human. *Dose-Response.* 2009 Dec 14;8(1):68–72.
139. Gomez-Cabrera M-C, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med.* 2008 Jan 15;44(2):126–31.
140. Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, Attardi G. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science.* 1999 Oct 22;286(5440):774–9.
141. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature.* 2004 May 27;429(6990):417–23.

142. Safdar A, Bourgeois JM, Ogborn DI, Little JP, Hettinga BP, Akhtar M, et al. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 08;108(10):4135–40.
143. Schriener SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science*. 2005 Jun 24;308(5730):1909–11.
144. Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab*. 2007 Oct;6(4):280–93.
145. Robert L. Fritz Verzár was born 120 years ago: his contribution to experimental gerontology through the collagen research as assessed after half a century. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006 Aug;43(1):13–43.
146. Mori N, Mook-Jung I, editors. *Aging Mechanisms* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2015 [cited 2019 Jan 4]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-55763-0>
147. Saez I, Vilchez D. The Mechanistic Links Between Proteasome Activity, Aging and Age-related Diseases. *Curr Genomics*. 2014 Feb;15(1):38–51.
148. Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011 Sep 2;146(5):682–95.
149. Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Morán M, et al. Exercise Attenuates the Major Hallmarks of Aging. *Rejuvenation Res*. 2015 Feb;18(1):57–89.
150. Ades Philip A., Toth Michael J. Accelerated Decline of Aerobic Fitness With Healthy Aging. *Circulation*. 2005 Aug 2;112(5):624–6.
151. Lachman S, Boekholdt SM, Luben RN, Sharp SJ, Brage S, Khaw K-T, et al. Impact of physical activity on the risk of cardiovascular disease in middle-aged and older adults: EPIC Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Jan;25(2):200–8.
152. Masoro EJ. Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol*. 2000 May;35(3):299–305.
153. Bouchon JP. 1+ 2+ 3 ou comment tenter d’être efficace en gériatrie. *Rev Prat*. 1984;34(888–92).
154. Bai X. Biomarkers of Aging. In: Wang Z, editor. *Aging and Aging-Related Diseases* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2018 [cited 2019 May 7]. p. 217–34. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-1117-8_14
155. Saffrey MJ. Aging of the Nervous System. 2003 Jan 1;
156. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of ‘complexity’ and aging: Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *Jama*. 1992;267(13):1806–1809.
157. Schmidt RE. Neuropathology of human sympathetic autonomic ganglia. *Microsc Res Tech*. 1996 Oct 1;35(2):107–21.
158. Schmidt RE, Chae HY, Parvin CA, Roth KA. Neuroaxonal dystrophy in aging human sympathetic ganglia. *Am J Pathol*. 1990 Jun;136(6):1327–38.

159. Cowen T. Ageing in the autonomic nervous system: a result of nerve-target interactions? A review. *Mech Ageing Dev.* 1993 May;68(1-3):163-73.
160. Rowe JW, Troen BR. Sympathetic nervous system and aging in man. *Endocr Rev.* 1980;1(2):167-79.
161. Iwase S, Mano T, Watanabe T, Saito M, Kobayashi F. Age-related changes of sympathetic outflow to muscles in humans. *J Gerontol.* 1991 Jan;46(1):M1-5.
162. Wallin BG, Sundlöf G, Eriksson BM, Dominiak P, Grobecker H, Lindblad LE. Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man. *Acta Physiol Scand.* 1981 Jan;111(1):69-73.
163. Ito K, Sato A, Sato Y, Suzuki H. Increases in adrenal catecholamine secretion and adrenal sympathetic nerve unitary activities with aging in rats. *Neurosci Lett.* 1986 Sep 12;69(3):263-8.
164. Seals DR, Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol.* 2000 Nov 1;528(Pt 3):407-17.
165. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation.* 1993 Feb;87(2):631-6.
166. Verdú E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst.* 2000;5(4):191-208.
167. Sato A, Sato Y, Suzuki H. Aging effects on conduction velocities of myelinated and unmyelinated fibers of peripheral nerves. *Neurosci Lett.* 1985 Jan 7;53(1):15-20.
168. Sturrock RR. A comparison of age-related changes in neuron number in the dorsal motor nucleus of the vagus and the nucleus ambiguus of the mouse. *J Anat.* 1990 Dec;173:169-76.
169. Poller U, Nedelka G, Radke J, Pönicke K, Brodde OE. Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jan;29(1):187-93.
170. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J.* 2006 Feb 1;82(964):84-8.
171. Draganski B, Ashburner J, Hutton C, Kherif F, Frackowiak RSJ, Helms G, et al. Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *NeuroImage.* 2011 Apr;55(4):1423-34.
172. Walhovd KB, Westlye LT, Amlie I, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, et al. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol Aging.* 2011 May;32(5):916-32.
173. Kim K, Choe HK. Role of hypothalamus in aging and its underlying cellular mechanisms. *Mech Ageing Dev.* 2019;177:74-9.
174. Lambert C, Chowdhury R, Fitzgerald THB, Fleming SM, Lutti A, Hutton C, et al. Characterizing aging in the human brainstem using quantitative multimodal MRI analysis. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:462.
175. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation: A Major Contributor to Stroke in the Elderly: The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987 Sep 1;147(9):1561-4.

176. John Roy M., Kumar Saurabh. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation*. 2016 May 10;133(19):1892–900.
177. Bouman LN, Jongasma HJ. Structure and function of the sino-atrial node: a review. *Eur Heart J*. 1986 Feb;7(2):94–104.
178. Murphy C, Lazzara R. Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016 Jun 1;46(1):9–18.
179. Ho SY, Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016 Jun 1;46(1):3–8.
180. Sharpe EJ, Larson ED, Proenza C. Cyclic AMP reverses the effects of aging on pacemaker activity and I_f in sinoatrial node myocytes. *J Gen Physiol*. 2017 Feb;149(2):237–47.
181. Larson ED, Clair JRS, Sumner WA, Bannister RA, Proenza C. Depressed pacemaker activity of sinoatrial node myocytes contributes to the age-dependent decline in maximum heart rate. *Proc Natl Acad Sci*. 2013 Oct 29;110(44):18011–6.
182. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16(4):624–33.
183. Stratton JR, Levy WC, Caldwell JH, Jacobson A, May J, Matsuoka D, et al. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;41(11):2077–83.
184. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):593–601.
185. Byrne EA, Fleg JL, Vaitkevicius PV, Wright J, Porges SW. Role of aerobic capacity and body mass index in the age-associated decline in heart rate variability. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1996 Aug;81(2):743–50.
186. Okazaki K. Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *J Appl Physiol*. 2005 Sep 1;99(3):1041–9.
187. Barantke M, Ortak J, Lieb W, Wilke IK, Schunkert H, Bonnemeier H. Effects of aging on reflex autonomic nervous response induced by orthostatic maneuvers. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S198-202.
188. Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JLM, Reis FP, da Cunha Oliveira CC, Sousa ACS. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Apr;63:1–8.
189. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2006 Jun;290(6):H2560–70.
190. Fukusaki C, Kawakubo K, Yamamoto Y. Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 2000 Jun;10(3):123–30.
191. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PHM, Domitrovich PP, Gottdiener JS. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing*. 2009 Mar;38(2):212–8.
192. Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, Cinti AM, Michele D, Fimognari FL, et al. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int J Cardiol*. 1998;63(1):53–61.

193. Paolisso G, Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, Gambardella A, Varricchio M. Baseline heart rate variability in healthy centenarians: differences compared with aged subjects (>75 years old). *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1999 Nov;97(5):579–84.
194. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol*. 2010 Apr 15;105(8):1181–5.
195. Shimizu K, Arai Y, Hirose N, Yonemoto T, Wakida Y. Prognostic significance of heart rate variability in centenarians. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2002 Feb;24(1–2):91–7.
196. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Feb 1;59(4):256–62.
197. Bruyne MC d., Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, et al. Both Decreased and Increased Heart Rate Variability on the Standard 10-Second Electrocardiogram Predict Cardiac Mortality in the Elderly: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1999 Dec 15;150(12):1282–8.
198. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997 May 15;145(10):899–908.
199. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med*. 2006 Oct;260(4):377–87.
200. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Seppänen T, Puukka P, Räihä IJ, et al. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation*. 1998 May 26;97(20):2031–6.
201. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1395–402.
202. Hotta N, Otsuka K, Murakami S, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality in elderly community-dwelling people -- Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2005 Oct;59 Suppl 1:S45-48.
203. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PHM, Mistretta SQ, Domitrovich PP, Gottdiener JS, et al. Novel Measures of Heart Rate Variability Predict Cardiovascular Mortality in Older Adults Independent of Traditional Cardiovascular Risk Factors: The Cardiovascular Health Study (CHS). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Nov;19(11):1169–74.
204. Stein PK, Le Q, Domitrovich PP, CAST Investigators. Development of more erratic heart rate patterns is associated with mortality post-myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2008 Apr;41(2):110–5.
205. Stein PK. Heart rate variability and longevity. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 15;106(6):910.
206. Fortrat J-O, de Germain V, Custaud M-A. Holter heart rate variability: are we measuring physical activity? *Am J Cardiol*. 2010 Aug 1;106(3):448–9.
207. Costa MD, Goldberger AL. Heart Rate Fragmentation: Using Cardiac Pacemaker Dynamics to Probe the Pace of Biologic Aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019 Apr 5;

208. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res.* 1971 Oct;29(4):424–31.
209. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Jul;293(1):R3–12.
210. Sullebarger JT, Liang CS, Woolf PD, Willick AE, Richeson JF. Comparison of phenylephrine bolus and infusion methods in baroreflex measurements. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1990 Sep;69(3):962–7.
211. Hunt BE, Farquhar WB, Taylor JA. Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovagal baroreflex function in older, physically active men? *Circulation.* 2001 May 22;103(20):2424–7.
212. Monahan KD, Tanaka H, Dinunno FA, Seals DR. Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovagal baroreflex sensitivity. *Circulation.* 2001 Oct 2;104(14):1627–32.
213. La Rovere MT, Pinna GD. Beneficial effects of physical activity on baroreflex control in the elderly. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* 2014 Jul;19(4):303–10.
214. Hajduczuk G, Chapleau MW, Abboud FM. Rapid adaptation of central pathways explains the suppressed baroreflex with aging. *Neurobiol Aging.* 1991 Oct;12(5):601–4.
215. Brodde OE, Konschak U, Becker K, Rüter F, Poller U, Jakubetz J, et al. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. *J Clin Invest.* 1998 Jan 15;101(2):471–8.
216. Poller U, Nedelka G, Radke J, Pönicke P Klaus, Brodde P Otto-Erich. Age-Dependent Changes in Cardiac Muscarinic Receptor Function in Healthy Volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jan 1;29(1):187–93.
217. Oberhauser V, Schwertfeger E, Rutz T, Beyersdorf F, Rump LC. Acetylcholine Release in Human Heart Atrium: Influence of Muscarinic Autoreceptors, Diabetes, and Age. *Circulation.* 2001 Mar 27;103(12):1638–43.
218. Lipsitz LA, Novak V. Chapter 56 - Aging and the Autonomic Nervous System. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cited 2019 Sep 24]. p. 271–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123865250000561>
219. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation.* 1997 Nov 18;96(10):3450–8.
220. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146–156.
221. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008 Sep 30;8:24.
222. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014;9:433–41.

223. Mohler MJ, Fain MJ, Wertheimer AM, Najafi B, Nikolich-Žugich J. The Frailty syndrome: clinical measurements and basic underpinnings in humans and animals. *Exp Gerontol*. 2014 Jun;54:6–13.
224. Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation*. 2009 Dec 15;120(24):2438–47.
225. Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Pöss J, et al. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 5;52(6):470–82.
226. LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Dev*. 2010 Feb;131(2):165–7.
227. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 May 20;301(19):2024–35.
228. Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, García-Giménez JL. Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms. *Sports Med Auckl NZ*. 2014 Apr;44(4):429–36.
229. Safdar A, Bourgeois JM, Ogborn DI, Little JP, Hettinga BP, Akhtar M, et al. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 08;108(10):4135–40.
230. Lanza IR, Short DK, Short KR, Raghavakaimal S, Basu R, Joyner MJ, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes*. 2008 Nov;57(11):2933–42.
231. Broskey NT, Greggio C, Boss A, Boutant M, Dwyer A, Schlueter L, et al. Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1852–61.
232. He C, Sumpter R, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. *Autophagy*. 2012 Oct;8(10):1548–51.
233. Wohlgemuth SE, Lees HA, Marzetti E, Manini TM, Aranda JM, Daniels MJ, et al. An exploratory analysis of the effects of a weight loss plus exercise program on cellular quality control mechanisms in older overweight women. *Rejuvenation Res*. 2011 Jun;14(3):315–24.
234. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med Auckl NZ*. 2005;35(4):339–61.
235. Welle S, Thornton C, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old human subjects after three months of resistance training. *Am J Physiol*. 1995 Mar;268(3 Pt 1):E422–427.
236. Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, Fry CS, Dhanani S, Dillon EL, et al. Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2008 May;104(5):1452–61.
237. Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Drummond MJ, Glynn EL, Sattler FR, et al. Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1615–22.

238. Davy KP, DeSouza CA, Jones PP, Seals DR. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1998 Jun;94(6):579–84.
239. Melo RC, Santos MDB, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Sep;38(9):1331–8.
240. Ueno LM, Hamada T, Moritani T. Cardiac autonomic nervous activities and cardiorespiratory fitness in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Sep;57(9):M605–610.
241. Earnest CP, Blair SN, Church TS. Heart Rate Variability and Exercise in Aging Women. *J Womens Health*. 2012 Mar;21(3):334–9.
242. Reland S, Ville NS, Wong S, Senhadji L, Carré F. Does the level of chronic physical activity alter heart rate variability in healthy older women? *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2004 Jul;107(1):29–35.
243. Buchheit M, Simon C, Charloux A, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G. Relationship between very high physical activity energy expenditure, heart rate variability and self-estimate of health status in middle-aged individuals. *Int J Sports Med*. 2006 Sep;27(9):697–701.
244. Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, Barthélémy J-C, Tschopp J-M, Roche F, et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2006 Jul;8(7):521–9.
245. Dietrich DF, Ackermann-Liebrich U, Schindler C, Barthélémy J-C, Brändli O, Gold DR, et al. Effect of physical activity on heart rate variability in normal weight, overweight and obese subjects: results from the SAPALDIA study. *Eur J Appl Physiol*. 2008;104(3):557–565.
246. Boutcher SH, Cotton Y, Nurhayati Y, Craig GA, McLaren PF. Autonomic nervous function at rest in aerobically trained and untrained older men. *Clin Physiol Oxf Engl*. 1997 Jul;17(4):339–46.
247. Galetta F, Franzoni F, Tocchini L, Camici M, Milanese D, Belatti F, et al. Effect of physical activity on heart rate variability and carotid intima-media thickness in older people. *Intern Emerg Med*. 2013 Apr;8 Suppl 1:S27–29.
248. Bowman AJ, Clayton RH, Murray A, Reed JW, Subhan MF, Ford GA. Baroreflex function in sedentary and endurance-trained elderly people. *Age Ageing*. 1997;26(4):289–94.
249. Peter R, Sood S, Pal N, Dhawan A, Sangwan L. EFFECT OF AGE AND PHYSICAL ACTIVITY ON BAROREFLEX SENSITIVITY IN HEALTHY SUBJECTS. 2014;4:5.
250. Soares-Miranda L, Sattelmair J, Chaves P, Duncan GE, Siscovick DS, Stein PK, et al. Physical Activity and Heart Rate Variability in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2100–10.
251. Kaikkonen P, Nummela A, Rusko H. Heart rate variability dynamics during early recovery after different endurance exercises. *Eur J Appl Physiol*. 2007 Dec;102(1):79–86.
252. Kaikkonen P, Hynynen E, Mann T, Rusko H, Nummela A. Can HRV be used to evaluate training load in constant load exercises? *Eur J Appl Physiol*. 2010 Feb;108(3):435–42.

253. Pichon AP, de Bisschop C, Roulaud M, Denjean A, Papelier Y. Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 Oct;36(10):1702–8.
254. Moreno IL, Pastre CM, Ferreira C, de Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LCM. Effects of an isotonic beverage on autonomic regulation during and after exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013 Jan 4;10(1):2.
255. Michael S. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review. In: *Frontiers in Physiology.* 2017. p. 19.
256. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Takala TE, Seppänen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol.* 1996 Jul;271(1 Pt 2):H244-252.
257. Cottin F, Leprêtre P-M, Lopes P, Papelier Y, Médigue C, Billat V. Assessment of ventilatory thresholds from heart rate variability in well-trained subjects during cycling. *Int J Sports Med.* 2006 Dec;27(12):959–67.
258. Buchheit M, Solano R, Millet GP. Heart-rate deflection point and the second heart-rate variability threshold during running exercise in trained boys. *Pediatr Exerc Sci.* 2007 May;19(2):192–204.
259. Radaelli A, Valle F, Falcone C, Calciati A, Leuzzi S, Martinelli L, et al. Determinants of heart rate variability in heart transplanted subjects during physical exercise. *Eur Heart J.* 1996 Mar;17(3):462–71.
260. Hautala AJ, Mäkikallio TH, Seppänen T, Huikuri HV, Tulppo MP. Short-term correlation properties of R-R interval dynamics at different exercise intensity levels. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003 Jul;23(4):215–23.
261. Casties J-F, Mottet D, Le Gallais D. Non-linear analyses of heart rate variability during heavy exercise and recovery in cyclists. *Int J Sports Med.* 2006 Oct;27(10):780–5.
262. Saito M, Nakamura Y. Cardiac autonomic control and muscle sympathetic nerve activity during dynamic exercise. *Jpn J Physiol.* 1995;45(6):961–77.
263. Gourine AV, Ackland GL. Cardiac Vagus and Exercise. *Physiology.* 2018 Dec 12;34(1):71–80.
264. Stanley J, Peake JM, Buchheit M. Cardiac Parasympathetic Reactivation Following Exercise: Implications for Training Prescription. In: *Sports Medicine [Internet].* 2013 [cited 2019 Jul 12]. p. 1259–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40279-013-0083-4>
265. Furlan R, Piazza S, Dell’Orto S, Gentile E, Cerutti S, Pagani M, et al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res.* 1993 Mar;27(3):482–8.
266. Hautala A, Tulppo MP, Mäkikallio TH, Laukkanen R, Nissila S, Huikuri HV. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol.* 2001 Mar;21(2):238–45.
267. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr Physiol.* 2015 Apr;5(2):475–512.
268. Secher NH. Heart rate at the onset of static exercise in man with partial neuromuscular blockade. *J Physiol.* 1985 Nov;368:481–90.

269. Iwamoto GA, Mitchell JH, Mizuno M, Secher NH. Cardiovascular responses at the onset of exercise with partial neuromuscular blockade in cat and man. *J Physiol*. 1987 Mar;384:39–47.
270. Green AL, Paterson DJ. Identification of neurocircuitry controlling cardiovascular function in humans using functional neurosurgery: implications for exercise control. *Exp Physiol*. 2008 Sep;93(9):1022–8.
271. Ishii K, Liang N, Oue A, Hirasawa A, Sato K, Sadamoto T, et al. Central command contributes to increased blood flow in the noncontracting muscle at the start of one-legged dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2012 Jun;112(12):1961–74.
272. Querry RG, Smith SA, Strømstad M, Ide K, Raven PB, Secher NH. Neural blockade during exercise augments central command's contribution to carotid baroreflex resetting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Apr;280(4):H1635-1644.
273. Kaufman MP, Hayes SG. The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 2002 Dec;12(6):429–39.
274. Stebbins CL, Brown B, Levin D, Longhurst JC. Reflex effect of skeletal muscle mechanoreceptor stimulation on the cardiovascular system. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1988 Oct;65(4):1539–47.
275. Fisher JP. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. *Exp Physiol*. 2014 Feb;99(2):300–5.
276. Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, Wallach JH, Mitchell JH. Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *J Appl Physiol*. 1983 Jul;55(1 Pt 1):105–12.
277. Cui J, Blaha C, Moradkhan R, Gray KS, Sinoway LI. Muscle sympathetic nerve activity responses to dynamic passive muscle stretch in humans. *J Physiol*. 2006 Oct 15;576(Pt 2):625–34.
278. McMahon SE, McWilliam PN. Changes in R-R interval at the start of muscle contraction in the decerebrate cat. *J Physiol*. 1992 Feb;447:549–62.
279. Matsukawa K, Wall PT, Wilson LB, Mitchell JH. Reflex stimulation of cardiac sympathetic nerve activity during static muscle contraction in cats. *Am J Physiol*. 1994 Aug;267(2 Pt 2):H821-827.
280. Tsuchimochi H, Hayes SG, McCord JL, Kaufman MP. Both central command and exercise pressor reflex activate cardiac sympathetic nerve activity in decerebrate cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Apr;296(4):H1157-1163.
281. Tsuchimochi H, Matsukawa K, Komine H, Murata J. Direct measurement of cardiac sympathetic efferent nerve activity during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Nov;283(5):H1896-1906.
282. Adreani CM, Kaufman MP. Effect of arterial occlusion on responses of group III and IV afferents to dynamic exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1998 Jun;84(6):1827–33.
283. Murphy MN, Mizuno M, Mitchell JH, Smith SA. Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Oct;301(4):H1191-1204.
284. Kaufman MP, Forster HV. Reflexes Controlling Circulatory, Ventilatory and Airway Responses to Exercise. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. American Cancer Society;

2011 [cited 2019 Sep 9]. p. 381–447. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.cp120110>

285. Fallentin N, Jensen BR, Byström S, Sjøgaard G. Role of potassium in the reflex regulation of blood pressure during static exercise in man. *J Physiol.* 1992;451:643–51.
286. Fontana GA, Pantaleo T, Bongianini F, Cresci F, Lavorini F, Guerra CT, et al. Prostaglandin synthesis blockade by ketoprofen attenuates respiratory and cardiovascular responses to static handgrip. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1995 Feb;78(2):449–57.
287. Hanna RL, Hayes SG, Kaufman MP. alpha,beta-Methylene ATP elicits a reflex pressor response arising from muscle in decerebrate cats. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2002 Sep;93(3):834–41.
288. Rotto DM, Kaufman MP. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1988 Jun;64(6):2306–13.
289. Sinoway LI, Smith MB, Enders B, Leuenberger U, Dzwonczyk T, Gray K, et al. Role of diprotonated phosphate in evoking muscle reflex responses in cats and humans. *Am J Physiol.* 1994 Aug;267(2 Pt 2):H770-778.
290. Tallarida G, Baldoni F, Peruzzi G, Brindisi F, Raimondi G, Sangiorgi M. Cardiovascular and respiratory chemoreflexes from the hindlimb sensory receptors evoked by intra-arterial injection of bradykinin and other chemical agents in the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979 Feb;208(2):319–29.
291. Victor RG, Bertocci LA, Pryor SL, Nunnally RL. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. *J Clin Invest.* 1988 Oct;82(4):1301–5.
292. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Skinner NS, Mitchell JH. Potassium-induced cardiovascular and ventilatory reflexes from the dog hindlimb. *Am J Physiol.* 1968 Sep;215(3):542–8.
293. Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, Young CN, Secher NH, Fadel PJ. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol.* 2010 Apr 1;588(Pt 7):1117–27.
294. Pollak KA, Swenson JD, Vanhaisma TA, Hughen RW, Jo D, White AT, et al. Exogenously applied muscle metabolites synergistically evoke sensations of muscle fatigue and pain in human subjects. *Exp Physiol.* 2014 Feb;99(2):368–80.
295. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 Apr 28;151(2–3):242–50.
296. Guenette JA, Sheel AW. Physiological consequences of a high work of breathing during heavy exercise in humans. *J Sci Med Sport.* 2007 Dec;10(6):341–50.
297. Dampney RAL. Resetting of the Baroreflex Control of Sympathetic Vasomotor Activity during Natural Behaviors: Description and Conceptual Model of Central Mechanisms. *Front Neurosci.* 2017;11:461.
298. Raven PB, Fadel PJ, Ogoh S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Exp Physiol.* 2006 Jan;91(1):37–49.
299. Kasper K. Sports Training Principles. *Curr Sports Med Rep.* 2019 Apr;18(4):95–6.

300. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. Effects of Exercise on Heart Rate Variability: Inferences from Meta-Analysis: *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Mar;37(3):433–9.
301. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen K-A, Abrass IB, Schwartz RS, et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol.* 1998;82(10):1236–1241.
302. Schuit AJ, Van Amelsvoort LG, Verheij TC, Rijnke RD, Maan AC, Swenne CA, et al. Exercise training and heart rate variability in older people. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(6):816–821.
303. Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J.* 1999;138(3):567–576.
304. Pichot V, Roche F, Denis C, Garet M, Duverney D, Costes F, et al. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res.* 2005 Apr;15(2):107–15.
305. Madden KM, Levy WC, Stratton JK. Exercise training and heart rate variability in older adult female subjects. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* 2006 Feb;29(1):20–8.
306. 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 Apr;34(4):700–8.
307. Gulli G, Cevese A, Cappelletto P, Gasparini G, Schena F. Moderate aerobic training improves autonomic cardiovascular control in older women. *Clin Auton Res.* 2003;13(3):196–202.
308. Wanderley FAC, Moreira A, Sokhatska O, Palmares C, Moreira P, Sandercock G, et al. Differential responses of adiposity, inflammation and autonomic function to aerobic versus resistance training in older adults. *Exp Gerontol.* 2013 Mar;48(3):326–33.
309. McKune AJ, Peters B, Ramklass SS, van Heerden J, Roberts C, Krejčí J, et al. Autonomic cardiac regulation, blood pressure and cardiorespiratory fitness responses to different training doses over a 12 week group program in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017 Jun;70:130–5.
310. 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 Jul;109(4):617–24.
311. Albinet CT, Abou-Dest A, André N, Audiffren M. Executive functions improvement following a 5-month aquaerobics program in older adults: Role of cardiac vagal control in inhibition performance. *Biol Psychol.* 2016 Mar;115:69–77.
312. Karavirta L, Costa MD, Goldberger AL, Tulppo MP, Laaksonen DE, Nyman K, et al. Heart Rate Dynamics after Combined Strength and Endurance Training in Middle-Aged Women: Heterogeneity of Responses. *Baumert M, editor. PLoS ONE.* 2013 Aug 27;8(8):e72664.
313. Laterza MC, de Matos LDNJ, Trombetta IC, Braga AMW, Roveda F, Alves MJNN, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2007 Jun;49(6):1298–306.
314. Gabbett TJ, Gass GC, Thalib L, Morris N, Gass EM. Does endurance training affect orthostatic responses in healthy elderly men? *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Aug;33(8):1279–86.

315. Sheldahl LM, Ebert TJ, Cox B, Tristani FE. Effect of aerobic training on baroreflex regulation of cardiac and sympathetic function. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1994 Jan;76(1):158–65.
316. Seals DR, Chase PB. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol*. 1989 Apr;66(4):1886–95.
317. Loimaala A, Huikuri H, Oja P, Pasanen M, Vuori I. Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol*. 2000;89(5):1825–1829.
318. Bowman AJ, Clayton RH, Murray A, Reed JW, Subhan MF, Ford GA. Baroreflex function in sedentary and endurance-trained elderly people. *Age Ageing*. 1997 Jul;26(4):289–94.
319. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2588–92.
320. Collier SR, Kanaley JA, Carhart Jr R, Frechette V, Tobin MM, Bennett N, et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol*. 2009 Mar;195(3):339–48.
321. 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 Off J Can Acad Sport Med*. 2010 Jul;20(4):312–7.
322. Boyett MR, D'Souza A, Zhang H, Morris GM, Dobrzynski H, Monfredi O. Viewpoint: Is the resting bradycardia in athletes the result of remodeling of the sinoatrial node rather than high vagal tone? *J Appl Physiol*. 2013 May;114(9):1351–5.
323. Herzig D, Asatryan B, Brugger N, Eser P, Wilhelm M. The Association Between Endurance Training and Heart Rate Variability: The Confounding Role of Heart Rate. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Jun 19;9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018465/>
324. Martins-Pinge MC. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. 2011 Sep;44(9):848–54.
325. Michelini LC, Stern JE. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol*. 2009 Sep;94(9):947–60.
326. Mueller PJ. EXERCISE TRAINING AND SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ACTIVITY: EVIDENCE FOR PHYSICAL ACTIVITY DEPENDENT NEURAL PLASTICITY: Exercise training and the SNS. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Feb 23;34(4):377–84.
327. Martins-Pinge MC, Becker LK, Garcia MRL, Zoccal DB, Neto RV, Basso LS, et al. Attenuated pressor responses to amino acids in the rostral ventrolateral medulla after swimming training in conscious rats. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2005 Oct 30;122(1–2):21–8.
328. Mueller PJ, Hasser EM. Putative role of the NTS in alterations in neural control of the circulation following exercise training in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Feb;290(2):R383–392.

329. Michelini LC. Oxytocin in the NTS. A new modulator of cardiovascular control during exercise. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Jun;940:206–20.
330. Felix JVC, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2007 Oct;50(4):780–5.
331. de Abreu SB, Lenhard A, Mehanna A, de Souza HCD, Correa FM de A, Hasser EM, et al. Role of paraventricular nucleus in exercise training-induced autonomic modulation in conscious rats. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2009 Jun 15;148(1–2):28–35.
332. Zheng H, Li Y-F, Cornish KG, Zucker IH, Patel KP. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 May;288(5):H2332-2341.
333. Corning JL. CONSIDERATIONS ON THE PATHOLOGY AND THERAPEUTICS OF EPILEPSY. *J Nerv Ment Dis.* 1883 Apr;10(2):243.
334. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. In: *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 15]. p. 259–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.12650>
335. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve: with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol.* 1938 Sep 1;1(5):405–12.
336. Magnes J, Moruzzi G, Pomperiano O, Pompeiano O. Synchronization of the EEG produced by low– frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. 1961 Jan 1 [cited 2019 Sep 10]; Available from: <https://www.scienceopen.com/document?vid=00cedd85-c0e0-45a4-beeb-08d99fbfc45e>
337. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia.* 1992 Dec;33(6):1005–12.
338. Aalbers M, Vles J, Klinkenberg S, Hoogland G, Majoie M, Rijkers K. Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy. *Exp Neurol.* 2011 Aug;230(2):167–75.
339. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia.* 1990;31 Suppl 2:S40-43.
340. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology.* 1993 Jul;43(7):1338–45.
341. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry.* 2000 Feb 15;47(4):287–95.
342. Kamina P. *Anatomie clinique.* 2009.
343. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I: Headache. In: *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 15]. p. 71–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.12647>
344. Erlanger J, Gasser HS. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. *Am J Physiol-Leg Content.* 1930 Feb 1;92(1):43–82.

345. Seki A, Green HR, Lee TD, Hong L, Tan J, Vinters HV, et al. Sympathetic nerve fibers in human cervical and thoracic vagus nerves. *Heart Rhythm*. 2014 Aug;11(8):1411–7.
346. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia*. 1990;31 Suppl 2:S27-32.
347. Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia*. 1999 Oct;40(10):1452–4.
348. Randall WC, Ardell JL. Selective parasympathectomy of automatic and conductile tissues of the canine heart. *Am J Physiol*. 1985 Jan;248(1 Pt 2):H61-68.
349. Jr RST. Vagus Nerve Stimulation Therapy for Epilepsy. *Epilepsy Top* [Internet]. 2014 Jul 16 [cited 2019 Sep 11]; Available from: <https://www.intechopen.com/books/epilepsy-topics/vagus-nerve-stimulation-therapy-for-epilepsy>
350. Shmuelly S, van der Lende M, Lamberts RJ, Sander JW, Thijs RD. The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure*. 2017 Jan;44:176–83.
351. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol*. 2015 Sep;22(9):1260–8.
352. Gaul C, Diener H-C, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2016 May;36(6):534–46.
353. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018;38(5):959–69.
354. Nesbitt AD, Marin JCA, Tompkins E, Ruttledge MH, Goadsby PJ. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology*. 2015 Mar 24;84(12):1249–53.
355. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2014 Oct;34(12):986–93.
356. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):529–38.
357. Nesbitt A, Marin J, Goadsby P. Treatment of hemicrania continua by non-invasive vagus nerve stimulation in 2 patients previously treated with occipital nerve stimulation. *J Headache Pain*. 2013;14(Suppl 1):P230.
358. Steyn E, Mohamed Z, Husselman C. Non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of acute asthma exacerbations-results from an initial case series. *Int J Emerg Med*. 2013 Mar 19;6(1):7.
359. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. In: *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 15]. p. 479–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.12649>

360. Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmaco-resistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia*. 2012 Jul;53(7):e115-118.
361. Busch V, Zeman F, Heckel A, Menne F, Ellrich J, Eichhammer P. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception--an experimental study. *Brain Stimulat*. 2013 Mar;6(2):202-9.
362. He B, Lu Z, He W, Huang B, Jiang H. Autonomic Modulation by Electrical Stimulation of the Parasympathetic Nervous System: An Emerging Intervention for Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Ther*. 2016 Jun;34(3):167-71.
363. Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2016 Feb;13(2):584-92.
364. Murray AR, Atkinson L, Mahadi MK, Deuchars SA, Deuchars J. The strange case of the ear and the heart: The auricular vagus nerve and its influence on cardiac control. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2016;199:48-53.
365. Principaux repères sur l'épilepsie [Internet]. [cited 2019 Oct 5]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
366. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. In: *Journal of Inflammation Research*. 2018. p. 203-13.
367. Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1731-5.
368. Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2013 Mar;25(3):208-21.
369. Krahl SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surg Neurol Int*. 2012;3(Suppl 4):S255-259.
370. Zack MM, Kobau R. National and State Estimates of the Numbers of Adults and Children with Active Epilepsy - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Aug 11;66(31):821-5.
371. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 May;7(5):491-500.
372. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad L-G, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure*. 2005 Oct;14(7):504-13.
373. Fernandez L, Gedela S, Tamber M, Sogawa Y. Vagus nerve stimulation in children less than 3 years with medically intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015 May;112:37-42.
374. Yu ZJ, Weller RA, Sandidge K, Weller EB. Vagus nerve stimulation: can it be used in adolescents or children with treatment-resistant depression? *Curr Psychiatry Rep*. 2008 Apr;10(2):116-22.

375. Andrews G, Brugha T, Thase ME, Duffy FF, Rucci P, Slade T. Dimensionality and the category of major depressive episode. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2007;16 Suppl 1:S41-51.
376. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2000 Dec;42(2-3):203-10.
377. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry.* 2005 Sep;66(9):1097-104.
378. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Jun;30(3):273-81.
379. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis.* 2004 Sep;192(9):595-601.
380. Husain MM, Stegman D, Trevino K. Pregnancy and delivery while receiving vagus nerve stimulation for the treatment of major depression: a case report. *Ann Gen Psychiatry.* 2005 Sep 16;4:16.
381. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002 Dec 19;420(6917):853-9.
382. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, DiRaimo R, Ulloa L, Yang H, et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med.* 2002 Mar 18;195(6):781-8.
383. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 2000 May 25;405(6785):458-62.
384. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med Camb Mass.* 2007 Apr;13(3-4):178-84.
385. Huang J, Wang Y, Jiang D, Zhou J, Huang X. The sympathetic-vagal balance against endotoxemia. *J Neural Transm.* 2010 Jun;117(6):729-35.
386. Das UN. Can vagus nerve stimulation halt or ameliorate rheumatoid arthritis and lupus? *Lipids Health Dis.* 2011 Jan 24;10:19.
387. Bansal V, Ryu SY, Lopez N, Allexan S, Krzyzaniak M, Eliceiri B, et al. Vagal stimulation modulates inflammation through a ghrelin mediated mechanism in traumatic brain injury. *Inflammation.* 2012 Feb;35(1):214-20.
388. Chapleau MW, Rotella DL, Reho JJ, Rahmouni K, Stauss HM. Chronic vagal nerve stimulation prevents high-salt diet-induced endothelial dysfunction and aortic stiffening in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016 01;311(1):H276-285.
389. Zhang Y, Ilsar I, Sabbah HN, David TB, Mazgalev TN. Relationship between right cervical vagus nerve stimulation and atrial fibrillation inducibility: Therapeutic intensities do not increase arrhythmogenesis. *Heart Rhythm.* 2009 Feb 1;6(2):244-50.

390. Borckardt JJ, Anderson B, Andrew Kozel F, Nahas Z, Richard Smith A, Jackson Thomas K, et al. Acute and long-term VNS effects on pain perception in a case of treatment-resistant depression. *Neurocase*. 2006 Aug;12(4):216–20.
391. Lange G, Janal MN, Maniker A, Fitzgibbons J, Fobler M, Cook D, et al. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in fibromyalgia: a phase I/II proof of concept trial. *Pain Med Malden Mass*. 2011 Sep;12(9):1406–13.
392. Chae J-H, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, et al. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res*. 2003 Dec;37(6):443–55.
393. Fahy BG. Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device. *J Clin Anesth*. 2010 May;22(3):213–22.
394. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, Macías A, Gómez A, Amaro P, et al. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2009 Apr;50(4):928–32.
395. Marzec M, Edwards J, Sagher O, Fromes G, Malow BA. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2003 Jul;44(7):930–5.
396. Bloustine S, Langston L, Miller T. Ear-cough (Arnold's) reflex. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976 Jun;85(3 pt 1):406–7.
397. Clancy JA, Mary DA, Witte KK, Greenwood JP, Deuchars SA, Deuchars J. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. *Brain Stimulat*. 2014 Nov;7(6):871–7.
398. De Couck M, Cserjesi R, Caers R, Zijlstra WP, Widjaja D, Wolf N, et al. Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2017 Mar;203:88–96.
399. Antonino D, Teixeira AL, Maia-Lopes PM, Souza MC, Sabino-Carvalho JL, Murray AR, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Stimulat*. 2017 Oct;10(5):875–81.
400. Tobaldini E, Toschi-Dias E, Apprato de Souza L, Rabello Casali K, Vicenzi M, Sandrone G, et al. Cardiac and Peripheral Autonomic Responses to Orthostatic Stress During Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Healthy Subjects. *J Clin Med*. 2019 Apr;8(4):496.
401. Bretherton B, Atkinson L, Murray A, Clancy J, Deuchars S, Deuchars J. Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation in individuals aged 55 years or above: potential benefits of daily stimulation. *Aging*. 2019 Jul 30;11(14):4836–57.
402. Coumel P, Attuel P, Lavallée J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. [The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1978 Jun;71(6):645–56.
403. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2753–9.
404. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005 Jun;2(6):624–31.

405. Shen MJ, Shinohara T, Park H-W, Frick K, Ice DS, Choi E-K, et al. Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines. *Circulation*. 2011 May 24;123(20):2204–12.
406. Sheng X, Scherlag BJ, Yu L, Li S, Ali R, Zhang Y, et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 1;57(5):563–71.
407. Yu L, Scherlag BJ, Li S, Sheng X, Lu Z, Nakagawa H, et al. Low-level vagosympathetic nerve stimulation inhibits atrial fibrillation inducibility: direct evidence by neural recordings from intrinsic cardiac ganglia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Apr;22(4):455–63.
408. Li S, Scherlag BJ, Yu L, Sheng X, Zhang Y, Ali R, et al. Low-level vagosympathetic stimulation: a paradox and potential new modality for the treatment of focal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Dec;2(6):645–51.
409. Wang Z, Yu L, Chen M, Wang S, Jiang H. Transcutaneous electrical stimulation of auricular branch of vagus nerve: A noninvasive therapeutic approach for post-ischemic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Dec;177(2):676–7.
410. Zamotrinsky AV, Kondratiev B, de Jong JW. Vagal neurostimulation in patients with coronary artery disease. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2001 Apr 12;88(1–2):109–16.
411. Zamotrinsky A, Afanasiev S, Karpov RS, Cherniavsky A. Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 1997 Sep;8(8–9):551–7.
412. Popov SV, Afanasiev SA, Kurlov IO. Drug-Free Correction of the Tone of the Autonomic Nervous System in the Management of Cardiac Arrhythmia in Coronary Artery Disease. *Int J Biomed*. 2013;4.
413. Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, Hu Y, Jackman WM, Nakagawa H, et al. Low-Level Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation Suppresses Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar;65(9):867–75.
414. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimulat*. 2015 May 1;8(3):624–36.
415. Gao XY, Li YH, Liu K, Rong PJ, Ben H, Li L, et al. Acupuncture-like stimulation at auricular point Heart evokes cardiovascular inhibition via activating the cardiac-related neurons in the nucleus tractus solitarius. *Brain Res*. 2011 Jun 23;1397:19–27.
416. Deuchars SA, Lall VK, Clancy J, Mahadi M, Murray A, Peers L, et al. Mechanisms underpinning sympathetic nervous activity and its modulation using transcutaneous vagus nerve stimulation. *Exp Physiol*. 2018 Mar 1;103(3):326–31.
417. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. Effects of Exercise on Heart Rate Variability: Inferences from Meta-Analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 Mar;37(3):433–9.
418. La DREES - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cited 2019 Oct 5]. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/la-drees/>

ANNEXES

Article 5 (soumis): A mixed-effects model for quantifying individual dose-response effect of brisk walking on functional capacity in older adults living in nursing-home

Thierry Busso¹, Jérémy Raffin², Frédéric Roche^{2,3}, Jean-Claude Barthélémy^{2,3}, David Hupin^{2,3}

¹ Univ. Lyon, UJM-Saint-Etienne Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, EA 7424, F-42023 Saint-Etienne, France

² Univ. Lyon, UJM-Saint-Etienne Autonomic Nervous System Research Laboratory, EA 4607 SNA-EPIS, F-42023 Saint-Etienne, France

³ Department of Clinical and Exercise Physiology, University Hospital of Saint-Etienne, France

Correspondence to

Thierry Busso

LIBM

Campus Santé Innovations-IRMIS

10 rue de la Marandière

42270 Saint-Priest-en-Jarez

France

Email : busso@univ-st-etienne.fr

Abstract

This study aimed to test the suitability of a mixed-effects model for predicting the responses to brisk walking training on 6-min walk test distance in nursing-home resident. The model is based on turnover of training effect assuming that this is produced by a signal secondary to the primary stimulus which is the training dose. The model was tested using experimental data from 8 subjects who trained over a 12-week period. Daily brisk walking duration was used to quantify training dose and 6-min walk test realized at several dates to quantify training effect. The model was fitted to the data of all the subjects with a systematic component for the mean response of the population and a random component for each individual. The coefficient of concordance ($r_c=0.87$) showed a good agreement with all the dataset. Differences were observed between subjects. Three subjects who did not responded to the training showed a lack of concordance (r_c from -0.04 to 0.27). The other 5 subjects who responded to the training showed a satisfactory to excellent agreement (r_c from 0.75 to 0.97). For these 5 subjects, the model showed an inverted-U relationship between training dose and its effect on performance, the daily optimal exercise duration being 14.6 ± 5.5 min. In conclusion, the mixed-effects model was found to be relevant for quantifying a curvilinear dose-response of training. It could be a valuable tool to study how dosing exercise to improve physical condition in older adults.

Keywords: Population model, 6-min walk test, Exercise, Performance, nursing-home resident

INTRODUCTION

There is an interest in exercise intervention in frail older adults for improving physical condition and prevent disability and adverse health outcomes (1-3). Although strength and endurance training performed at moderate volume and moderate to high intensity seems to be the most effective way to optimize the health of frail older subjects (4), the design of the optimal exercise-training program for the prevention of frailty is still unclear (1). Predicting responses of deconditioned and aged persons is needed to determine the appropriate dosing of exercise according to functional capacity and trainability.

The use of mathematical model of individual response to training could be one possible approach to study the dose-response effect of exercise on functional capacity. Systems models have been built to quantify individual's exercise dose-response with nonlinear time dependence (5, 6). This approach is used in athletes through mathematical models of the negative (fatigue) and positive (improved fitness) effects of the training on physical performance. The models were designed to be fit to the changes in individual's performance according to daily training loads. They allowed good description of the dynamics of changes in physical performance over time and gave useful information on how to optimize final preparation to peak performance at a target time (7-11). These models with fatigue and fitness components were suited to athletes who trained with high training loads during their preparation needing reduction in training to recover and peak performance during competitions. This framework is, however, not relevant for less conditioned subjects in whom exercise training aims to improve their fitness or other health outcomes. An alternative model (12) inspired by pharmacodynamics indirect response models could better suit to the issue of dosing exercise-training in older adults. This model aims also to quantify individual's exercise dose-response relationship. It considers an inhibitory effect of one training session on the cumulated effects of previous sessions, which results on an inverted-U relationship between daily training dose and performance. In other words, the maximal effect of exercise is obtained with an optimal dose and greater doses produced lesser gain because of a limit in the individual's capacity of adaptation. Nevertheless, the models using individual's exercise dose-response relationship need frequent measurement of performance for obtaining robust estimation of model parameters. Since trials for measuring performance capacity are very demanding, it is difficult to repeat them sufficiently often to have enough data for modeling one subject's responses. It is particularly the case in deconditioned subjects or in patients in whom maximal trials should be used with caution. Because of their advantage in dealing with sparse values, mixed-effects model where measurements are made on a group of subjects could be relevant to solve this shortcoming (13, 14). This approach using mean response of the population with a random component for each individual has been applied to earlier training models in swimmers (15) and in an animal experiment (16).

We hypothesized that using a mixed-effects indirect response model would be relevant to quantify the dose-response and to determine the optimal dose of exercise for improving physical condition of older adults. We tested this novel approach from experimental data collected in nursing home residents who were volunteers for a 12-wk brisk walking program using 6-min walk test to assess its effect.

METHOD

Participants and study design

The participants were selected from a larger study (BRISKWALKING study, ClinicalTrials.gov identifier NCT03302923), which aims to assess the effects of a 9-month brisk walking training on the autonomic nervous system activity of nursing home residents. Subjects' inclusion criteria were age over 60, resident in a nursing home of Loire French Mutuality, no human aid to walk, able to speak

and write French, physical inactivity (less than 2,5 hours of physical activity per week), normal sinus rhythm and affiliated to the social welfare system. Subjects were not included if they had at least one of the following exclusion criteria: serious balance disorders, cardiac or respiratory pathology that contraindicates physical activity, diagnosed cardiac pathology that prevents heart rate variability analysis: congestive heart failure, cardiac pacemaker, implantable cardioverter defibrillator, serious ventricular rhythm troubles, atrial fibrillation, atrial flutter. Prior to start experiment, informed oral and written consents were obtained from all participants.

The current analysis was done on the first 12 weeks of the study in 8 subjects. They were 5 females and 3 males aged from 60 to 92-yr (78 ± 11 yr). The training program included three 3-wk periods with 3 sessions of brisk-walking per week separated by one week without training (see details in Supplementary Table 1). Training sessions were composed of 2 to 5 repetitions of 3 to 5 minutes of brisk walking separated by 3 to 5 minutes of rest. Total exercise duration in the session increased from 10 to 18 minutes. Each session was supervised and heart rate during sessions were monitored with Polar H7 sensor (Kempele, Finland) for encouraging the subjects to walk at the highest speed they could according to their ability. Functional capacity was measured using the 6-min walk test according to a standardized protocol (17). Six-min walk test distance was measured before training, during last week of each 3-wk training period and the week after.

Nonlinear statistical model with mixed-effects

Changes in 6-min walk test distance during the 12-wk training period were modelled with a nonlinear mixed-effects model fitted using the data of the participants. The model used in this study termed Model TI in our earlier work (12). It assumes that change in performance results in the balance between its production and removal. The production is enhanced by the transformation of a signal secondary to the primary stimulus which is the training dose. A nonlinear relationship between training dose and its effects is due to the inhibition of the production of performance by the training dose itself. In this study, the model was fitted based on the data of all the subjects. It incorporated a systematic component for the mean response of the population and a random component for each individual.

Specifically, Figure 1 shows a schematic representation of the model and the set of discrete equations given the variations in performance according to the training doses. The performance is computed from the difference between training effect (*i.e.* production of performance) counterbalanced by the loss of training-induced adaptation (*i.e.* removal of performance). k_{off} is the first-order rate constant for loss of performance. Stimulation of the production of performance from baseline (k_{on}^0) occurs because of the transformation of a secondary signal. The rate of signal transformation into performance is k_{on}^S multiplied by a variable function of training (*i.e.* inhibition of signal transformation). Each training session yields to a production of the secondary signal equal to the training dose which is the primary stimulus. Secondary signal accumulates and dissipates with a first-order rate constant k_{out}^S . Inhibition of signal transformation into performance is proportional to the amount of training with a rate of k_{in}^I .

The initial values of the variable came from the assumption that initial performance $Perf_0$ was equal to the first estimate of performance for each subject and it was stationary without training because the baseline production of performance, k_{on}^0 was equal to the initial rate of removal. It results that

$$k_{on}^0 = Perf_0 \cdot (1 - \exp(-k_{off}))$$

Model performances were computed from the set of parameters: k_{off} and k_{out}^S common for all the subjects (systematic component) and k_{on}^S and k_{in}^I specific to each individual (random component). Their estimates were obtained by fitting model performances to actual values of all the subjects by

minimizing the negative log-likelihood function using solver function in Microsoft Excel. Assuming normally distributed errors, log-likelihood of the estimated model $\ln(L)$ was computed from the residuals from the fit as follows

$$\ln(L) = -0.5 \cdot n \cdot \left(\ln(2\pi) + 1 - \ln(n) + \ln\left(\sum_{i=1}^n \text{res}_i^2\right) \right)$$

with n the total number of 6-min walk tests done by the 8 subjects ($n=54$). The model concordance coefficient (r_c) between observed and predicted values (18) was computed for goodness-of-fit. The possible values are between -1 and 1 with a perfect fit corresponding to $r_c = 1$ and a lack of fit to $r_c \leq 0$.

Other statistics

Data are reported as the mean \pm standard deviation. Linear regression was used to examine correlation between variables. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Goodness-of-fit

The first goal of this study was to verify the ability of a mixed-effects model to fit the observed effects of the training program. Because of two missing values, the total number of performance points was 54 for the 8 subjects. Figure 2 shows a good agreement between observed change in 6-min walk test distance and its prediction with the mixed-effects model for the entire group of subjects ($r_c=0.87$). Performance values lower than pre-training were not predicted by the model for subjects 1, 4 and 5. When the model fit was examined in each individual (Supplementary Figure 1), a lack of concordance was observed for them (r_c from -0.04 to 0.27). These 3 subjects showed no substantial improvement in 6-min walk test distance during the study. Their best performance was between 45 m below and 52 m above pre-training value. This lack of response to training could be due to their health condition or their adherence to training or testing. The other 5 subjects who better respond to training (best performance between 57 and 210 m above pre-training value) showed a satisfactory to excellent agreement with r_c ranging from 0.75 to 0.97 (Supplementary Figure 1).

Dose-response curve

The dose-response curve was studied for the 5 responder subjects. Their model parameters were $k_{off} = 0.017 \text{ day}^{-1}$, $k_{out}^S = 3.27 \text{ day}^{-1}$, $k_{on}^S = 2.06 \pm 1.49 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$ and $k_{in}^i = 0.039 \pm 0.014 \text{ min}^{-1}$. The response to one training dose was computed using the average estimates showing that the effect was maximal the day after exercise and then diminished (Figure 3 panel A). A nonlinear relationship was observed between maximal response and training dose. When maximal response was plotted according to training dose, an inverted-U shape relationship was observed with an optimal training dose of 13 min (Figure 3 panel B). Using individual parameters, the optimal training dose was $14.6 \pm 5.5 \text{ min}$ for a maximal gain of 6-min walk test distance of $12.7 \pm 7.0 \text{ m}$. Interestingly, the optimal exercise duration is close to the fifteen minutes proposed to be an effective first-target dose for older adult for successful aging (19). Nevertheless, the data used in this study were related to residents living in nursing-home. Their physical activity was lower than aged people living at home because of living conditions and factors related to health and functional capacity (20). Although the participation to this study denoted a positive attitude toward exercise, the capacity to cope with moderate-to-vigorous exercise could be diminished in this population, that could explain the low optimal dose of exercise found with the model.

Between-subject variability

Since mixed-effects model included individual component, one interest of this approach is also to analyze between-subjects variability. The data showed differences in the optimal training dose to improve physical capacity. As discussed above, the change in 6-min walk test distance was poorly predicted in 3 subjects who did not respond positively to the training. For the 5 subjects who well responded to training, the optimal training dose ranged between 10 to 20 minutes of brisk walking. Interestingly, a significant correlation was observed between the optimal training dose and the age of the subjects ($r = -0.98$, $P < 0.01$, Figure 4). This relationship could be the result of a decrease in the capacity of adaptation to training with aging in this population. There was evidence that frail octogenarians improved their aerobic power in response to training with a smaller magnitude than healthy older adults (21). Because of the small number of subjects in the current study, it is needed, however, to take this result with caution. Healthy older adults who are physically active could cope with exercise dose higher than observed in this study on nursing-home residents (2). The training dose appropriate to one individual could depend on other factors including health condition and history of physical activity. It warrants further studies using larger number of subjects to identify the factors which could affect the dose-response curve for gaining new insights on how better personalize training program for improving physical condition.

Limits of the study and perspectives

The current study has tested the suitability of a mixed-effects model to relate daily brisk walking duration to improvement in 6-min walk test distance. The dose of exercise was assimilated to total exercise duration although it was generally calculated from both duration and intensity (22, 23). This simplification was done because training was only composed of moderate to vigorous exercise. In future studies using exercises from light to high intensities, the computation of total training dose should include this feature to consider the difference of response at a given duration of exercise.

The daily optimal exercise duration predicted by the model would suggest that the optimal program would be to apply this dose each day. Nevertheless, there is little chance that the subjects of this study could repeat the brisk walking session at a higher frequency than used in this study. A systematic review of the literature showed that the majority of the programs of exercise intervention in frail older adults included 2 or 3 sessions per week (1). There is no evidence that higher training frequency would be more efficient.

The use of 6-min walk test for quantifying model output lead to determine dose-response effect for this specific outcome. Maintaining or improving walk capacity is a key issue in frail subjects. But, it is important to note that exercise has many benefits on health status that could be apparent before performance is increased (24). It is likely that the optimal dose of exercise would depend on the benefits targeted by the intervention program.

Because impaired capacity to perform exercise is associated with decline in the neuromuscular and cardiovascular systems with aging, exercise intervention in aged adults should include strength and endurance training (4). To analyze how to dose these different modalities of exercise, more complex models should be built. The model tested in the current study considered the effect of total exercise dose on a single parameter which was the performance during 6-min walk test. To optimize a program combining strength and endurance training, model should describe more precisely the change in neuromuscular and cardiorespiratory functions leading to improve overall physical condition.

CONCLUSION

The results of this study indicate that the proposed mixed-effects model was relevant for quantifying a curvilinear dose-response relationship of the effect of brisk walking training in resident in nursing-

home. This model could be a valuable tool for assessing individual's dose-effect of exercise training. Lack or low response to exercise is also encountered in pathological conditions. The proposed approach could be also useful in other clinical populations for who an improvement in physical fitness is challenged.

FUNDING

This work was supported by the Paul Bennetot Foundation from the MATMUT Health Support Community Organisation, Paris, AIRE, UJM Foundation.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge R.Bouvier, C Montuy Coquard (Loire Haute-Loire SSAM French Mutuality, Saint-Etienne) as well as D Letourneau, R Poillerat and M Thillays (Paul Bennetot Foundation from the MATMUT Health Support Community Organisation, Paris), AIRE, UJM Foundation for the financial support of the BRISK WALKING study.

REFERENCE LIST

1. Chin APMJ, van Uffelen JG, Riphagen I, van Mechelen W. The functional effects of physical exercise training in frail older people : a systematic review. *Sports Med.* 2008;38(9):781-93. PubMed PMID: 18712944. Epub 2008/08/21. eng.
2. Daniels R, van Rossum E, de Witte L, Kempen GI, van den Heuvel W. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC health services research.* 2008 Dec 30;8:278. PubMed PMID: 19115992. Pubmed Central PMCID: PMC2630317. Epub 2009/01/01. eng.
3. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *Journal of aging research.* 2011 Apr 4;2011:569194. PubMed PMID: 21584244. Pubmed Central PMCID: PMC3092602. Epub 2011/05/18. eng.
4. Cadore EL, Pinto RS, Bottaro M, Izquierdo M. Strength and endurance training prescription in healthy and frail elderly. *Aging and disease.* 2014 Jun;5(3):183-95. PubMed PMID: 24900941. Pubmed Central PMCID: PMC4037310. Epub 2014/06/06. eng.
5. Banister EW, Calvert TW, Savage MV, Bach T. A systems model of training for athletic performance. *Aust J Sports Med.* 1975;7:57-61.
6. Busso T. Variable Dose-Response Relationship between Exercise Training and Performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(7):1188-95.
7. Fitz-Clarke JR, Morton RH, Banister EW. Optimizing athletic performance by influence curves. *J Appl Physiol.* 1991;71(3):1151-8.
8. Mujika I, Busso T, Lacoste L, Barale F, Geysant A, Chatard JC. Modeled responses to training and taper in competitive swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(2):251-8.
9. Thomas L, Busso T. A theoretical study of taper characteristics to optimize performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(9):1615-21.
10. Thomas L, Mujika I, Busso T. A model study of optimal training reduction during pre-event taper in elite swimmers. *J Sports Sci.* 2008;26(6):643-52.
11. Morton RH, Fitz-Clarke JR, Banister EW. Modeling human performance in running. *J Appl Physiol.* 1990;69(3):1171-7.
12. Busso T. From an indirect response pharmacodynamic model towards a secondary signal model of dose-response relationship between exercise training and physical performance. *Scientific reports.* 2017 Jan 11;7:40422. PubMed PMID: 28074875. Pubmed Central PMCID: 5225461.
13. Girgis S, Pai SM, Girgis IG, Batra VK. Pharmacodynamic parameter estimation: population size versus number of samples. *The AAPS journal.* 2005 Oct 5;7(2):46. PubMed PMID: 16353905. Pubmed Central PMCID: PMC2750983. Epub 2005/12/16. eng.
14. Ogungbenro K, Dokoumetzidis A, Aarons L. Application of optimal design methodologies in clinical pharmacology experiments. *Pharmaceutical statistics.* 2009 Jul-Sep;8(3):239-52. PubMed PMID: 19009585. Epub 2008/11/15. eng.
15. Avalos M, Hellard P, Chatard JC. Modeling the training-performance relationship using a mixed model in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(5):838-46.
16. Philippe AG, Py G, Favier FB, Sanchez AMJ, Bonnieu A, Busso T, et al. Modeling the responses to resistance training in an animal experiment study. *BioMed research international.* 2015 2015;2015:914860-. PubMed PMID: MEDLINE:25695093.
17. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002 Jul 1;166(1):111-7. PubMed PMID: 12091180. Epub 2002/07/02. eng.
18. Vonesh EF, Chinchilli VM, Pu K. Goodness-of-fit in generalized nonlinear mixed-effects models. *Biometrics.* 1996 Jun;52(2):572-87. PubMed PMID: 10766504. Epub 1996/06/01. eng.
19. Raffin J, Barthelemy JC, Barth N, Garet M, Busso T, Feasson L, et al. Fifteen Minutes Daily Brisk Walk May Be a New Best Target in Very Old Adults: Age Is Not an Excuse to Not Exercise. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2018 Mar;19(3):273-5. PubMed PMID: 29402653. Epub 2018/02/07. eng.

20. Benjamin K, Edwards N, Ploeg J, Legault F. Barriers to physical activity and restorative care for residents in long-term care: a review of the literature. *Journal of aging and physical activity*. 2014 Jan;22(1):154-65. PubMed PMID: 23434919. Epub 2013/02/26. eng.
21. Ehsani AA, Spina RJ, Peterson LR, Rinder MR, Glover KL, Villareal DT, et al. Attenuation of cardiovascular adaptations to exercise in frail octogenarians. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2003 Nov;95(5):1781-8. PubMed PMID: 12857764. Epub 2003/07/15. eng.
22. Borresen J, Lambert MI. The quantification of training load, the training response and the effect on performance. *Sports Med*. 2009;39(9):779-95.
23. Jobson SA, Passfield L, Atkinson G, Barton G, Scarf P. The analysis and utilization of cycling training data. *Sports Med*. 2009;39(10):833-44.
24. Gabriel BM, Zierath JR. The Limits of Exercise Physiology: From Performance to Health. *Cell Metab*. 2017 May 2;25(5):1000-11. PubMed PMID: 28467920. Epub 2017/05/04. eng.

CAPTIONS FOR TABLE AND FIGURES

Figure 1: Schematic representation of the model tested in this study with the equations for signal-dependent production of performance and inhibition process and starting values of the variables (*i.e.* before training). Equations gives the estimate of the variables at a given day (noted with subscript *i*) according to the values at the same day or one day before (noted with subscript *i-1*). Model parameters (k_{off} , k_{out}^S , k_{on}^S and k_{in}^i) are defined in the text.

Figure 2: Concordance between observed and predicted changes in 6–min walk test duration for the 8 subjects.

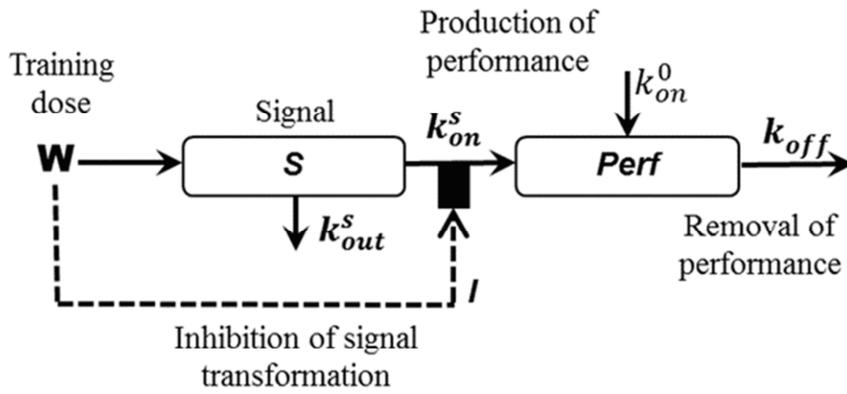
Figure 3: Dose-effect response computed from model parameters averaged over the 5 responder subjects. A: Effect of the training dose *i.e.* exercise duration from 3 to 15 min; B: Maximal effect according to the dose.

Figure 4: Correlation between model optimal exercise dose and age for the 5 responder subjects.

Supplementary material

Supplementary Table 1: Details of sessions and tests during the 12-wk training program. 6MWT: 6-min walk test.

Supplementary Figure 1: Observed change in 6–min walk test duration around line of best fit for the 8 subjects.



Equations	Initial values
(1) Performance $Perf_i = Perf_{i-1} \cdot \exp(-k_{off}) + Prod_{i-1}$	$Perf_0$
(2) Production of performance $Prod_i = k_{on}^0 + k_{on}^s \cdot (1 - I_i) \cdot S_i$	k_{on}^0
(3) Signal $S_i = S_{i-1} \cdot \exp(-k_{out}^s - k_{on}^s \cdot (1 - I_i)) + W_i$	0
(4) Inhibition of signal transformation $I_i = k_{in}^I \cdot W_i$	0

Figure 1

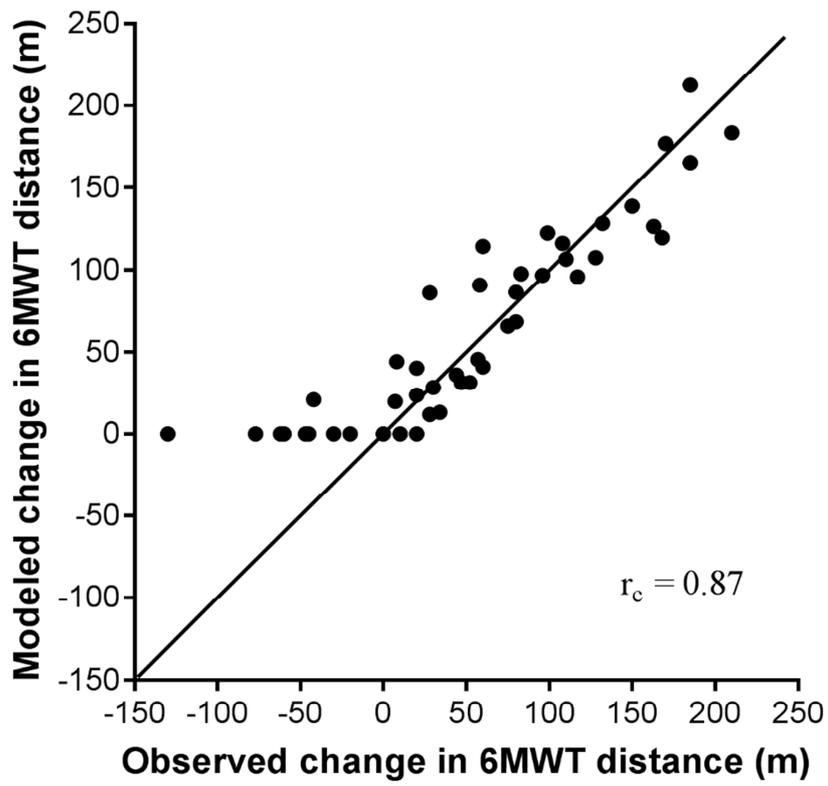


Figure 2

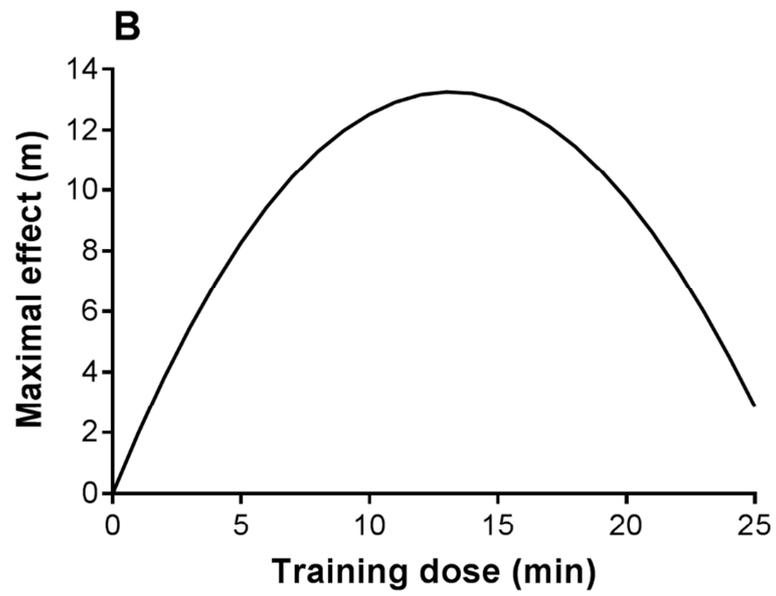
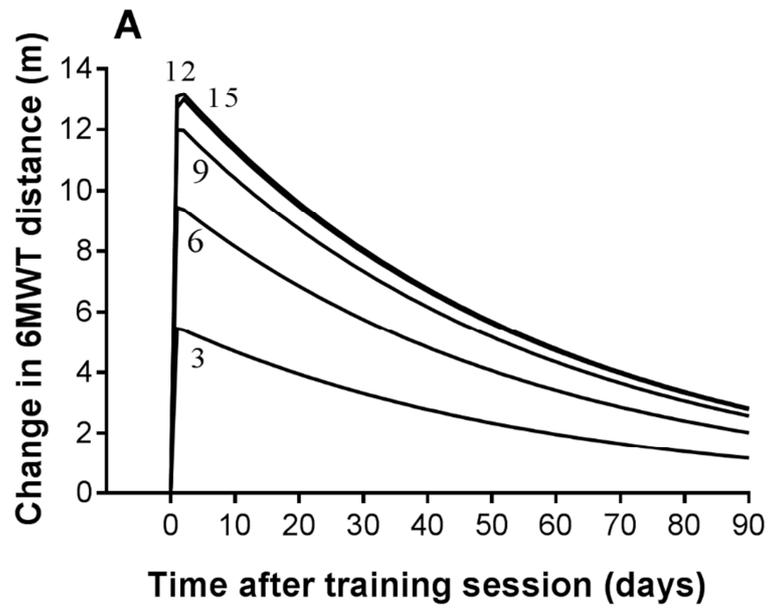


Figure 3

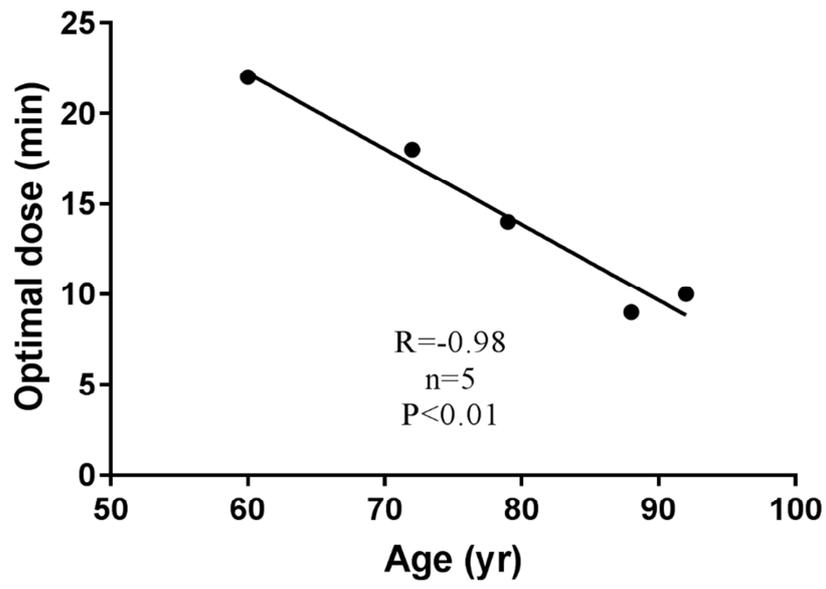
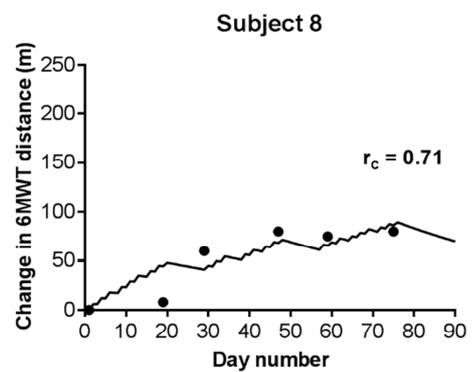
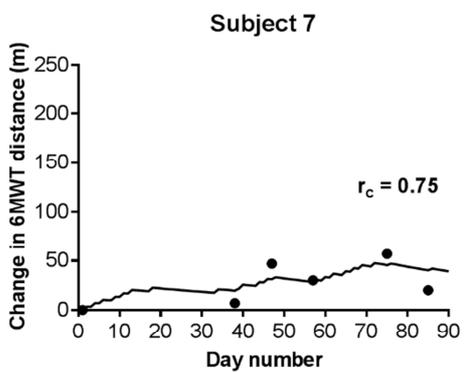
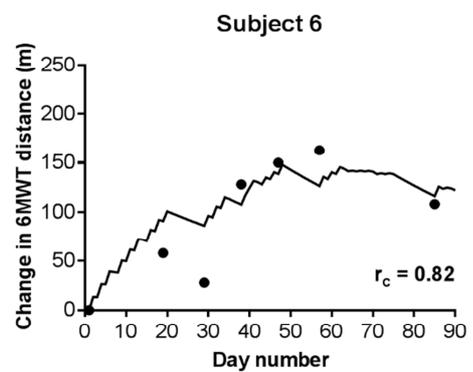
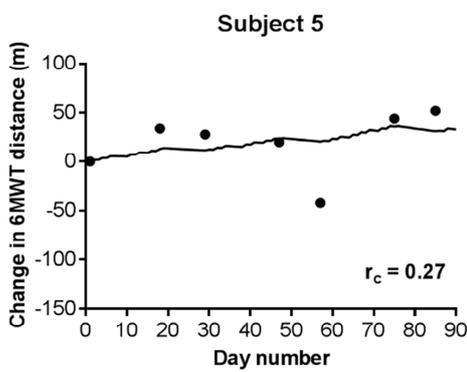
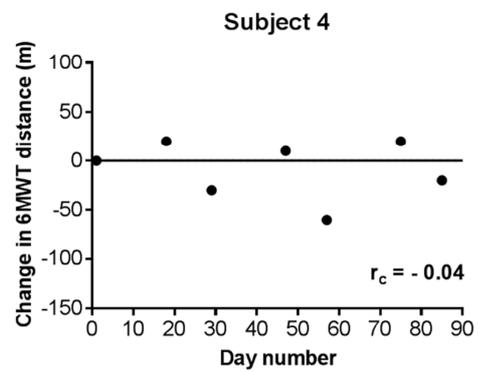
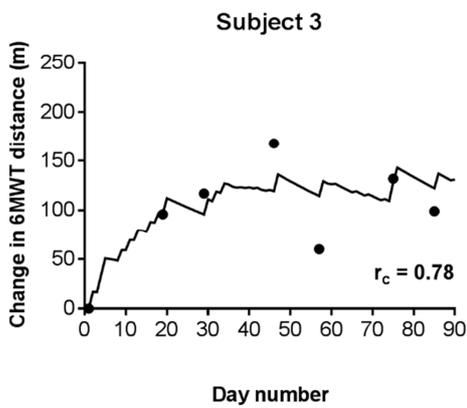
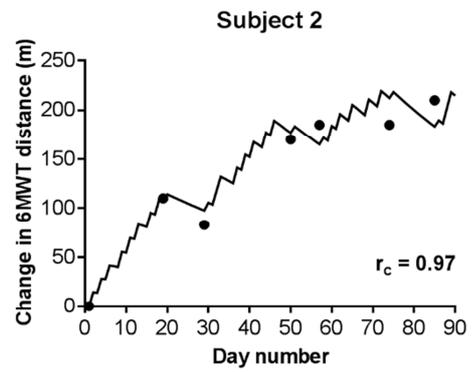
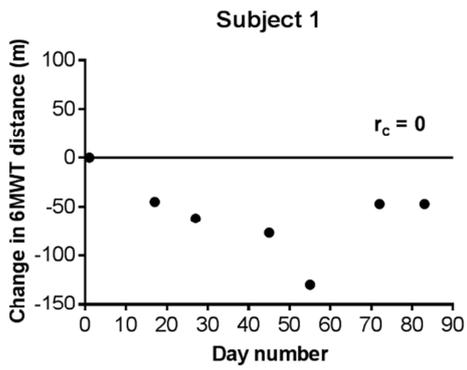


Figure 4

Week number	Performance testing and training sessions
Pre-training	6MWT
1	3 sessions with 2 repetitions of 5 min of brisk walking and 5 min of rest
2	3 sessions with 3 repetitions of 4 min of brisk walking and 3 min of rest
3	3 sessions with 4 repetitions of 3 min of brisk walking and 3 min of rest and 6MWT
4	6MWT
5	3 sessions with 4 repetitions of 3 min of brisk walking and 3 min of rest
6	3 sessions with 5 repetitions of 3 min of brisk walking and 3 min of rest
7	3 sessions with 5 repetitions of 3 min of brisk walking and 3 min of rest and 6MWT
8	6MWT
9	3 sessions with 5 repetitions of 3 min of brisk walking and 3 min of rest
10	3 sessions with 6 repetitions of 3 min of brisk walking and 3 min of rest
11	3 sessions with 6 repetitions of 3 min of brisk walking and 3 min of rest and 6MWT
12	6MWT

Supplementary Table 1



Supplementary Figure 1

Protocole d'entraînement de l'étude « Marche Rapide en EHPAD »

Cycle (semaines)	Fréquence	Intensité	Durée
CAPACITE AEROBIE - FORCE			
1 (1-12)	1 fois par semaine ou 3 fois par semaine	60% FCmax à 80% FCmax	15min à 30min
SEUIL LACTIQUE - FORCE			
2 (13-24)	1 fois par semaine ou 3 fois par semaine	80% FCmax à 90% FCmax	20min à 40min
PUISSANCE AEROBIE - FORCE			
3 (25-36)	1 fois par semaine ou 3 fois par semaine	> 90%FCmax	20min à 40min

Cycle 1 Semaines 1-12

Semaine Séances	Temps d'effort	Temps de repos	Intensité	Durée total de séance
1 1/ 1-2-3	2 x 5min	5min	60-70%	15min
2 2/ 4-5-6	3 x 4min	3min	60-70%	18min
3 3/ 7-8-9	4 x 3min	3min	70-80%	21min
4	REPOS			
5 4/ 10-11-12	4 x 3min	3min	70-80%	21min
6 5/ 13-14-15	5 x 3min	3min	70-80%	27min
7 6/ 16-17-18	5 x 3 min	3min	70-80%	27min
8	REPOS			
9 7/ 19-20-21	5 x 3 min	3min	70-80%	27min
10 8/ 21-22-23	6 x 3 min	3min	70-80%	33min
11 9/ 24-25-26	6 x 3 min	3min	70-80%	33min
12	REPOS			

Cycle 2 Semaines 13-24

Semaine	Temps d'effort	Temps de repos	Intensité	Durée total de séance
13 10/ 27-28-29	6 x 3 min	2min	70-80%	28min
14 11/ 30-31-32	6 x 3 min + 6 squats après 2/4/6 (et 9 pointes après 1/3/5)	2min	80% et +	28min
15 12/ 33-34-35	6 x 3 min + 7 squats après 2/4/6 (et 10 pointes après 1/3/5)	2min	80% et +	28min
16	REPOS			
17 13/ 36-37-38	6 x 3 min + 8 squats après 2/4/6 (et 11 pointes après 1/3/5)	2min	80% et +	28min
18 14/ 39-40-41	6 x 3 min + 9 squats après 2/4/6 (et 12 pointes après 1/3/5)	2min	85% et +	28min
19 15/ 42-43-44	6 x 3 min + 10 squats après 2/4/6 (et 13 pointes après 1/3/5)	2min	85% et +	28min
20	REPOS			
21 16/ 45-46-47	6 x 3 min + 11 squats après 2/4/6 (et 14 pointes après 1/3/5)	2min	85% et +	28min
22 17/ 48-49-50	6 x 3 min + 12 squats après 2/4/6 (et 15 pointes après 1/3/5)	2min	90% et +	28min
23 18/ 51-52-53	6 x 3 min + 13 squats après 2/4/6 (et 16 pointes après 1/3/5)	2min	90% et +	28min
24	REPOS			

Cycle 3 Semaines 25-36

Semaine	Temps d'effort	Temps de repos	Intensité	Durée total de séance
25 19/ 54-55-56	6 x 3 min + 3 x 14 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
26 20/ 57-58-59	6 x 3 min + 3 x 15 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
27 21/ 60-61-62	6 x 3 min + 3 x 16 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
28	REPOS			
29 22/ 63-64-65	6 x 3 min + 3 x 17 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
30 23/ 66-67-68	6 x 3 min + 3 x 18 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
31 24/ 69-70-71	6 x 3 min + 3 x 19 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
32	REPOS			
33 25/ 72-73-74	6 x 3 min + 3 x 20 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
34 26/ 75-76-77	6 x 3 min + 3 x 21 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
35 27/ 78-79-80	6 x 3 min + 3 x 22 squats (et 16 pointes en fin de séance)	1min	90% et +	23min
36	REPOS			