**L’étude de Cohorte PROOF** (The PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF)) a été proposée en 1998 et les inclusions ont commencé en janvier 2001. L’étude proposait de valider et quantifier l’activité du **système nerveux autonome** comme prédicteur d’évènements cérébrovasculaires et cardiovasculaires.

Pour renforcer les conclusions de l’étude, le recrutement , qui a concerné ***1011 sujets***, a ciblé une classe d’âge uniforme, les sujets ayant tous 65 ans le jour de leur inclusion. Le recrutement s’est fait à partir de la liste électorale de la ville de Saint-Etienne.

***Chaque bilan comprenait notamment :***

• La mesure de l’activité du système nerveux autonome. La pression artérielle était également évaluée par mesure ambulatoire de vingt-quatre heures.

• Une IRM cérébrale était réalisée pour évaluer le vieillissement cérébral. La reconstruction tridimensionnelle a permis de calculer les volumes des différentes structures cérébrales.

• Un bilan du sommeil comprenait un enregistrement nocturne et des questionnaires, comme les questionnaires de Berlin, d’ISI, et de Pittsburg.

• Les données biologiques comprenaient les facteurs de risque classiques ainsi que hormones et des témoins de la fonction rénale et de l’inflammation. L’équilibre oxydant était évalué. Un prélèvement pour analyse génétique a été réalisé.

 • L’évaluation neuropsychologique, complète, comprenait des tests cognitifs (Baddeley, Trail Making Tests A and B, Stroop, WAIS similarities, MMSE), et une évaluation de la dépression et de l’anxiété.

• Un questionnaire (PAQ) évaluait le niveau d’activité physique.

***Depuis le début de l’étude, les sujets ont bénéficié de quatre bilans complets. Un cinquième bilan est en cours d’organisation***. Les publications sont soumises à un rythme régulier, avec aujourd’hui 99 publications dans des revues internationales. Ce cinquième bilan permettra une analyse plus fine de l’IRM cérébrale avec des temps d’imagerie qui donneront lus de détails structurels, et une polysomnographie complète qui inclura l’enregistrement d’un électroencéphalogramme. Le bilan cognitif sera un point essentiel de ce suivi.

Les données recueillies permettent aujourd’hui de participer à des travaux communs avec d’autres groupes de recherche complémentaires en France et aussi hors de France particulièrement avec des groupes qui travaillent en Suisse et en Suède

***A ce jour, les conclusions principales de l’étude montrent que la pathologie respiratoire du sommeil est un des facteurs les plus agressifs pour le vieillissement cérébral.*** Un diagnostic précoce est donc important. Parmi les traitements proposés, l’activité physique tient une place importante.

Les ***98 publications*** issues de l’étude de cohorte PROOF ainsi que les ***9 Thèses*** ***de Science*** soutenues sont rapportées dans ce livret.

***Publications, 2007.***

***1***. 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 disorders: the « Synapse » study. Neuroepidemiology, 2007; 29:18-28.

*Barthélémy JC, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, Maudoux D, Kerleroux J, Lacour JR, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F.*

*Cette publication et celle du Design de l’étude, la première publication émanant de la cohorte PROOF aussi. L’étude du sommeil est déjà mise en avant. Cette publication explique l’objectif de l’étude, relate la population incluse et les différents examens prévus. La liste des auteurs montre déjà les multiples collaborations engagées.*

***2***. Cardiac variability and heart rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with sleep disorders: a preliminary study. Sleep 2007; 30:43-51.

*Sforza E, Pichot V, Cervera K, Barthelemy JC, Roche F.*

*Très vite Frédéric Roche a recherché de nouveaux marqueurs de pathologie du sommeil. Ici un marqueur est identifié à partir de l’électrocardiogramme ambulatoire de vingt-quatre heures (Holter). L’objectif est de permettre un diagnostic simplifié des pathologies du sommeil pour pouvoir identifier plus simplement et prendre en charge les patients atteints qui n’ont pas accès aux outils de diagnostic actuels. Ce marqueur sera dénommé VLFI, pour Very Low Frequency Index.*

***3***. Analysis of the interbeat interval increment to detect obstructive sleep apnoea/hypopnoea. Eur Resp J. 2007; 29:1206-1211.

*Roche F, Celle S, Pichot V, Barthelemy JC, Sforza E.*

*Une étude plus approfondie du marqueur VLFI montre sa puissance. C’est un des premiers marqueurs « non respiratoires », car issu de l’électrocardiogramme nocturne, des pathologies respiratoires du sommeil. L’index permet d’évaluer la sévérité de la pathologie, ce qui est un gain pour la prise en charge du patient. L’index peut témoigner également de la fragmentation du sommeil.*

 ***Publications, 2008.***

***4*.** Cognitive complaint, neuropsychological performance and affective disorders in elderly community residents. Disabil Rehabil. 2008 30:1794-1802.

*Rouch I, Thomas Antérion C, Dauphinot V, Kerleroux J, Roche F, Barthélémy JC, Laurent B.*

*Cette étude montre que les plaintes des sujets âgés reflètent une réelle atteinte mesurable de la mémoire et des performances exécutives. Ces plaintes devraient donc être prises en compte et déterminer une exploration cognitive spécialisée.*

***5****. Components of arterial stiffness in a population of 65-year-old subjects : Proof study. J Hypertension 2008 ; 26 :1138-1146.*

*Gosse P, Roche F, Dauphinot V, Maudoux D, Pichot V, Barthelemy JC.*

 **Publications, 2009.**

***6***. Undiagnosed sleep-related breathing disorders are associated with focal brainstem atrophy in elderly. Hum Brain Map 2009; 30:2090-2097.

*Celle S, Peyron R, Faillenot I, Pichot V, Alabdullah M, Gaspoz JM, Laurent B, Barthélémy JC, Roche F.*

*Ce travail est un élément-clé de l’étude de cohorte PROOF car il associe les pathologies respiratoires du sommeil et une atrophie de centres nerveux centraux. Cette association est proportionnelle, ce qui souligne sa force. Les centres nerveux atteints concernent des centres essentiels du système nerveux autonome et les centres respiratoires, qui sont anatomiquement très proches l’un de l’autre, dans le tronc cérébral. Cette étude a été un tournant dans l’étude de cohorte PROOF.*

***7***. Association between CRP and unrecognised Sleep-Disordered Breathing in the elderly. Eur Respir J 2009; 33: 797-803.

*Roche F, Gaspoz JM, Pichot V, Picard-Kossovsky M, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Sforza E, Barthelemy JC.*

*Ce travail montre que les pathologies respiratoires du sommeil sont un éléments-clé de l’augmentation pathologique de l’inflammation circulante, inflammation dont on connaît l’effet dévastateur sur les vaisseaux et donc sur le vieillissement cérébrovasculaire et cardiovasculaire.*

***8***. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. Sleep Med 2009;10:882-826

*Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Picard-Kossovsky M, Gaspoz JM, Barthelemy JC.*

*Nous connaissons tous l’effet délétère du cholestérol sur le vieillissement vasculaire. Cette étude montre que les apnées du sommeil augmentent elles-mêmes le taux de cholestérol sanguin et participent ainsi au vieillissement vasculaire accéléré en accentuant encore un autre facteur de risque, le cholestérol.*

***9***. C-Reactive protein implications in new onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years. The Proof study. J Hypertens 2009; 27:736-743.

*Dauphinot V, Roche F, Kossovsky MP, Schott AM, Pichot V, Gaspoz JM, Gosse P, Barthélémy JC.*

*Cette publication révèle un autre mécanisme de vieillissement vasculaire lié aux pathologies respiratoires du sommeil. Il s’agit du renforcement des effets agressifs de l’inflammation circulante dans le sang sur les vaisseaux. On a vu dans la cohorte l’inflammation augmenter en réponse aux apnées. Au fil du temps, l’inflammation elle-même rigidifie les vaisseaux déterminant une hypertension artérielle fixée. Il y a là un point de non-retour qu’il faut éviter en dépistant mieux les pathologies du sommeil. Cette évolution est assez rapide, autour de deux ans, et représente un effet pathologique en cascade.*

 **Publications, 2010.**

***10***. Prevalence and clinical correlates of restless legs syndrome in an elderly French population: the Synapse study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010; 65:167-173.

*Celle S, Roche F, Kerleroux J, Thomas-Anterion C, Laurent B, Rouch I, Pichot V, Barthélémy JC, Sforza E.*

*La fréquence du syndrome des jambes sans repos est plus importante que précédemment établi, travail possible grâce à la cohorte PROOF. Cette atteinte est observée chez presque un sujet sur quatre de la cohorte, sans atteinte préalable du sommeil, atteignant plus souvent les femmes que les hommes. La présence de ce syndrome augmente le risque d’anxiété et prédit un déclin cognitif indépendamment d’autres facteurs comme la présence de l’anxiété elle-même, les troubles de l’humeur, la durée et la qualité du sommeil, et les médicaments prescrits.*

***11***. Relationship of cardiac involvement with arterial stiffness in a general population of 65-year-olds in the PROOF study. J Hypertens, 2010;28:389-394.

*Gosse P, Pichot V, Guilhot M, Dauphinot V, DaCosta A, Barthelemy JC, Roche F.*

*Cette étude souligne le lien entre la rigidité artérielle et la présence d’hypertrophie du ventricule gauche et de remodelage atrial dans la population générale. Ce risque est indépendant de la mesure de la pression artérielle de vingt-quatre heures (Holter).*

***12***. Association between ambulatory 24-h blood pressure levels and cognitive performance: A cross-sectional elderly population-based study. Rejuvenation Research. 2010;13:39-46.

*Beauchet O, Herrmann FR, Annweiler C, Kerleroux J, Gosse P, Pichot V, Celle S, Roche F, Barthelemy JC.*

*Cette étude pointe le doigt sur la valeur de la pression artérielle diastolique comme prédicteur de performance de la mémoire épisodique.*

***13***. Cognitive Function and Sleep-Related Breathing Disorders in a Healthy Elderly Population: the Synapse study. Sleep. 2010; 33:515-21.

*Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, Kerleroux J, Beauchet O, Celle S, Maudoux D, Pichot V, Laurent B, Barthélémy JC.*

*L’impact des pathologies respiratoires du sommeil non diagnostiquées avant l’entrée dans l’étude ne serait pas certain, sauf pour les apnées sévères présentant plus de trente évènements apnéiques par heure de sommeil.*

***14***. Lack of specific gray matter alterations in restless legs syndrome in elderly subjects. J Neurol. 2010;257:344-348.

*Celle S, Roche F, Peyron R, Faillenot I, Laurent B, Pichot V, Barthélémy JC, Sforza E.*

*L’IRM cérébrale est rassurante pour les sujets âgés souffrant de syndrome des jambes sans repos, en particulier pour la matière grise corticale et sous-corticale. Ces résultats confirment l’absence de spécificité des modifications thalamiques et sous-corticales dans ce syndrome.*

***15***. Is tidal flow limitation predictive of sleep-related breathing disorders in the elderly. Eur Resp J. 2010;36:842-848.

*Guillot M, Costes F, Sforza E, Maudoux D, Bertoletti L, Barthélémy JC, Roche F.*

*Cette étude visait à associer une limitation du flux expiratoire à la présence de pathologies respiratoires du sommeil chez les sujets de la cohorte PROOF. L’absence de cette relation ne permet pas d’utiliser les explorations fonctionnelles respiratoires standard comme prédicteur de ces pathologies respiratoires du sommeil.*

***16***. Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern. Hypertens Res. 2010;33:1032-1037.

*Dauphinot V, Gosse P, Kossovsky MP, Schott AM, Rouch I, Pichot V, Gaspoz JM, Roche F, Barthelemy JC.*

*Cette étude souligne l’association entre l’absence de la baisse attendue de la pression artérielle la nuit, chez le normotendu comme chez l’hypertendu, et le déséquilibre de l’activité du système nerveux autonome. Ceci souligne l’importance du contrôle de la baisse de la pression artérielle nocturne comme cible thérapeutique, en plus de la baisse visée de la pression artérielle systolique et diastolique diurne.*

***17***. Prevalence of clinical and ambulatory hypertension in a population of 65-year-olds: the PROOF study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2010;12:160-165.

*Gosse P, Dauphinot V, Roche F, Pichot V, Celle S, Barthelemy JC.*

*Cette étude souligne la fréquence de l’hypertension artérielle dans la population des 65 ans. La mesure a été réalisée à la fois en consultation et par mesure automatique ambulatoire couvrant le jour et la nuit. Le tiers des sujets étaient considérés comme hypertendus, seulement la moitié d’entre eux étant traités. L’hypertension était plus fréquente chez les sujets diabétiques, sujets déjà à risque vasculaire élevé.*

***18***. Metabolic syndrome and short-term and long-term heart rate variability in elderly free of clinical cardiovascular disease. The PROOF Study. Rejuvenation Res. 2010;13:653-663.

*Assoumou HG, Pichot V, Barthelemy JC, Dauphinot V, Celle S, Gosse P, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F.*

*Cette étude montre que l’activité du système nerveux autonome est plus fiable avec des enregistrements de vingt-quatre heures qu’avec des enregistrements de courte durée, de cinq minutes. En particulier, la solidité de la relation entre la baisse d’activité du système nerveux autonome et la présence du syndrome métabolique bénéficie de cette durée d’enregistrement plus longue.*

 **Publications, 2011.**

***19***. Sex differences in obstructive sleep apnoea in an elderly French population. Eur Resp J. 2011;37:1137-1143.

*Sforza E, Chouchou F, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F.*

*Dans la cohorte PROOF, représentante de la population générale, la fréquence des apnées du sommeil chez les femmes augmente avec l’âge jusqu’à atteindre la fréquence observée chez les hommes. La survenue d’apnées du sommeil chez la femme s’accompagne d’une augmentation du risque d’hypertension artérielle.*

***20***. Aortic root size and sleep apnea in elderly: A cohort study. Int J Cardiol. 2011;151:101-102.

*Achour EC, Roche F, Romeyer-Bouchard C, Mayaud N, Bisch L, Isaaz K, Dacosta A, Barthelemy JC.*

*Une mesure échocardiographique de la cohorte PROOF montre que le facteur le plus significativement associé à un élargissement du diamètre de la racine de l’aorte est la pression artérielle diastolique. L’hypoxémie nocturne pourrait participer à cette hypertension artérielle diastolique en altérant le baroréflexe. Cette association doit faire suspecter un syndrome d’apnées du sommeil lorsqu’une échographie cardiaque révèle un élargissement du diamètre de la racine de l’aorte.*

***21***. Level of Physical Activity at the Age of 65 Predicts Successful Aging Seven Years Later: The PROOF Study. Rejuvenation Res. 2011;14(2):215-221.

*Achour EC, Barthelemy JC, Lionard KC, Trombert B, Lacour JR, Thomas-Anterion C, Gonthier R, Garet M, Roche F.*

*L’activité physique a des effets bénéfiques pleiotropiques. Dans la cohorte PROOF, l’activité physique décrite à l’âge de soixante-cinq ans est un facteur puissant de vieillissement réussi à l’âge de soixante douze ans, sept ans plus tard. Ce bénéfice s’exprime sept ans plus tard en termes de satisfaction de vie et de santé perçue.*

***22***. Increased Waist Circumference Is the Component of Metabolic Syndrome the Most Strongly Associated with Elevated C-Reactive Protein in Elderly. Metab Syndr Relat Disord. 2011;9:281-285.

*Assoumou HG, Barthelemy JC, Garet M, Dauphinot V, Celle S, Pichot V, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F.*

*Le syndrome métabolique associe cinq paramètres, le surpoids, un excès de cholestérol et de triglycérides, une hyperglycémie et l’hypertension artérielle. Une des conséquences graves du syndrome métabolique est l’augmentation de l’inflammation circulante qui va atteindre tous les vaisseaux en les rendant moins efficaces au niveau de leur endothélium et en épaississant leur paroi. Le paramètre le plus significativement associé à l’inflammation liée au syndrome métabolique est le tour de taille. Le tour de taille est donc un élément facile à mesurer qui doit être une cible thérapeutique.*

***23***. Can maintaining cognitive function at 65 years old predict successful ageing 6 years later? The PROOF study. Age Ageing. 2011;40:259-65.

*Castro-Lionard K, Thomas-Antérion C, Crawford-Achour E, Rouch I, Trombert-Paviot B, Barthélémy JC, Laurent B, Roche F, Gonthier R.*

*Dans cette étude, un vieillissement réussi à l’âge de soixante douze ans était défini comme un état de bonne santé physique et mental.*

*Les capacités cognitives antérieure, six ans auparavant, avaient été évaluées selon une méthode objective associant le Free and Cued Reminding Test (FCSRT), le test de Benton, et le test des similarités de Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Il avait également été évalué des éléments subjectifs, l’échelle d’anxiété de Goldberg, l’échelle de Mac Nair, et une échelle visuelle analogique pour évaluer les changements de qualité de la mémoire au cours des années.*

*Les capacités cognitives initiales, à l’âge de soixante six ans, prédisent les capacités cognitives six ans plus tard, à l’âge de soixante douze ans. L’anxiété et les plaintes cognitives à l’âge de soixante six ans influent négativement sur les capacités cognitives à l’âge de soixante douze ans.*

***24***. Is the Berlin questionnaire a useful tool to diagnose obstructive sleep apnea in the elderly? Sleep Med. 2011;12:142-6.

*Sforza E, Chouchou F, Pichot V, Herrmann F, Barthélémy JC, Roche F.*

*Devant la fréquence et la gravité des pathologies du sommeil, des questionnaires simples sont élaborés pour identifier les sujets ayant une probabilité élevée de souffrir de cette pathologie. Cette étude évalue l’un de ces questionnaires sur les sujets de la cohorte PROOF. La comparaison des résultats des enregistrements polygraphiques et des résultats du questionnaire de Berlin sont peu significatifs. Le questionnaire de Berlin est donc un questionnaire d’intérêt limité pour le diagnostic des patients suspects de pathologie respiratoire du sommeil.*

***25***. Use of high-frequency peak in spectral analysis of heart rate increment to improve screening of obstructive sleep apnoea. Sleep Breath. 2011;15:837-843.

*Poupard L, Court-Fortune I, Pichot V, Chouchou F, Barthélémy JC, Roche F.*

*Le critère de dépistage des apnées du sommeil à partir de l’électrocardiogramme avait une limitation lorsque le système nerveux autonome des sujets était trop désactivé. Ce travail permet de connaître les limites d’utilisation de cet indice Very Low Frequency Index. En associant les deux index, VLFI et le nouvel index HFI, pour high-frequency increment, la valeur prédictive positive augmente très significativement. Ceci est introduit maintenant dans les enregistreurs de l’électrocardiogramme de vingt-quatre heures que nous analysons pour la détection des apnées du sommeil.*

***26***. [Pulse Transit Time in Screening Sleep Disordered Breathing In An Elderly Population: The PROOF-SYNAPSE Study.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804667) Sleep. 2011;34:1051-1059.

*Chouchou F, Sforza E, Celle S, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Barthélémy JC, Roche F.*

*Cette étude souligne les difficultés que le temps de conduction artériel apporte pour le dépistage des apnées du sommeil. En effet, ce temps de conduction, calculé depuis l’activité électrique cardiaque jusqu’à l’arrivée de l’onde de pouls au niveau du doigt, est très mal corrélée à la présence d’apnées du sommeil chez le sujet âgé.*

***27***. Obesity-related autonomic nervous system disorders are best associated with body fat mass index, a new indicator. Int J Cardiol. 2011; 153:111-113.

*Ntougou Assoumou HG, Pichot V, Barthelemy JC, Dauphinot V, Celle S, Collet P, Gaspoz JM, Roche F.*

*L’obésité est habituellement évaluée comme le poids corporel ou encore mieux comme le poids corporel ramené à la surface cutanée. L’indice est alors appelé Indice de Masse corporelle (IMC). Cependant, on peut encore améliorer la mesure du poids en tant que facteur de risque cardiovasculaire en mesurant la masse graisseuse et non le poids global. L’indice est alors appelé Body Fat Index (BFI). Effectivement, dans les sujets de la cohorte PROOF, l’activité du système nerveux autonome est mieux corrélée au BFI qu’à l’IMC.*

 **Publications, 2012.**

***28***. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in an elderly healthy population: the SYNAPSE cohort. Sleep Breath. 2012; 16:895-902.

*Assoumou HG, Gaspoz JM, Sforza E, Pichot V, Celle S, Maudoux D, Kossovsky M, Chouchou F, Barthelemy JC, Roche F.*

*L’association entre les apnées du sommeil et les facteurs de risque cardiovasculaires est importante à déterminer car elle permet ensuite d’essayer d’influencer les facteurs de risque les plus délétères. Chez les sujets âges de la cohorte PROOF, des cinq paramètres du syndrome métabolique, les apnées du sommeil corrélaient fortement avec l’hyperglycémie et avec l’hypertension artérielle.*

***29***. Heart rate increment in the diagnosis of obstructive sleep apnoea in an older population. Sleep Med. 2012; 13:21-28.

*Sforza E, Chouchou F, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F.*

*Les apnées du sommeil modifient significativement la fréquence cardiaque, la ralentissant de plus en plus tant que dure l’apnée. A la fin de l’apnée, la fréquence cardiaque augmente brutalement. Ces séquences peuvent être identifiées par des approches mathématiques. L’indice obtenu a été dénommé Heart Rate Increment (HRI) ou encore Very Low Frequency Index (VLFI) et il permet d’identifier les sujets présentant des apnées par analyse des changements de la fréquence cardiaque de l’électrocardiogramme.*

***30***. Autonomic activation during sleep and new-onset ambulatory hypertension in the elderly. Int J Cardiol. 2012, 155:155-159.

*Dauphinot V, Barthélémy JC, Pichot V, Celle S, Sforza E, Achour-Crawford E, Gosse P, Roche F.*

*Ce travail montre que l’activation autonomique répétée la nuit détermine la survenue d’une nouvelle hypertension artérielle. Cette étude est réalisée sur une durée de deux ans et montre ainsi l’effet très rapidement délétère d’activations autonomes sympathiques répétées.*

***31***. Alteration of baroreflex sensitivity in the elderly: The relationship with metabolic syndrome components. Int J Cardiol. 2012, 155:333-335.

*Assoumou HG, Bertholon F, Barthélémy JC, Pichot V, Celle S, Gosse P, Gaspoz JM, Roche F.*

*Le baroréflexe est la réponse de la régulation cérébrale à la montée de la pression artérielle. A chaque montée de pression, donc à chaque battement cardiaque, le système nerveux autonome envoie un ordre de régulation au cœur et aux vaisseaux pour abaisser à nouveau la pression artérielle. Les composants du syndrome métabolique, élévation du cholestérol, augmentation des triglycérides, hyperglycémie, hypertension artérielle, excès de poids, diminuent tous le baroréflexe. Cette diminution du baroréflexe est additive, avec une diminution plus importante pour chaque paramètre du syndrome métabolique ajouté.*

***32***. At 68 years, unrecognized sleep apnoea is associated with elevated ambulatory blood pressure. Eur Respir J. 2012, 40:649-656.

*Roche F, Pépin JL, Achour-Crawford E, Tamisier R, Pichot V, Celle S, Maudoux D, Chouchou F, Assoumou HG, Lévy P, Barthélémy JC, for The PROOF Study Group.*

*A l’âge de soixante huit ans, l’impact des pathologies respiratoires du sommeil non encore identifiée sur l’élévation anormale de la pression artérielle est toujours présent, comme elle l’est chez le sujet jeune. Il faut donc penser à rechercher une pathologie respiratoire du sommeil en présence d’une hypertension artérielle du sujet âgé. Dans les explications, le déficit cumulé en oxygène au fil des apnées répétées apparaît la pierre angulaire de cette relation. Le traitement des pathologies du sommeil peut alors déterminer une réponse de la pression artérielle aux médicaments antihypertenseurs.*

***33***. A three-year longitudinal study of sleep disordered breathing in the elderly. Eur Respir J. 2012, 40:665-672.

*Sforza E, Gauthier M, Crawford-Achour E, Pichot V, Maudoux D, Barthélémy JC, Roche F.*

*Contrairement à l’adulte, les pathologies du sommeil ne s’aggravent pas spontanément aussi rapidement chez le sujet âgé. La cohorte PROOF a montré une certaine stabilité aux cours des trois années de suivi analysées. Peut-être que ce temps de suivi était insuffisamment prolongé.*

***34***. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. Sleep, 2012, 13:1146-1152.

*Saint Martin M, Sforza E, Barthélémy JC*[*,*](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945712002754#aff1)  *Thomas-Anterion C, Roche F.*

*Nos résultats suggèrent que, contrairement aux sujets jeunes, la qualité subjective et la durée du sommeil ne modifient pas les performances cognitives objectives et subjectives, à l’exception de l’attention qui pourrait aussi être modifiée en relation avec les médicaments prescrits pour le sommeil.*

***35***. Depressive symptoms and autonomic nervous system dysfunction in an elderly population-based study. The PROOF study. J Affect Disord. 2012, 143:153-159.

*Dauphinot V, Rouch I, Kossovsky MP, Pichot V, Dorey JM, Krolak-Salmon P, Laurent B, Roche F, Barthélémy JC.*

*Les symptômes dépressifs du sujet âgé sont liés à une diminution de l’activité du système nerveux autonome. De plus, un effet à long terme des symptômes dépressifs de la vie adulte antérieure pourrait contribuer à altérer encore plus l’activité du système nerveux autonome à un âge plus avancé. L’étude de la cohorte PROOF souligne ainsi l’intérêt de prendre en compte les symptômes dépressifs présents, et passés, dans l’évaluation du risque cardiovasculaire, même chez le sujet âgé.*

***36***. Successful aging: how to improve its occurrence in the elderly? Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2012;10(2):207-214.

*Crawford-Achour E, Castro-Lionard K, Tardy M, Trombert-Paviot B, Barthélémy JC, Gonthier R.*

*Une enquête rapporte les attentes des sujets de la cohorte PROOF à travers des questionnaire. Les principales plaintes exprimées concernaient la mémoire et l’état affectif. Le sommeil et l’activité physique étaient rapportés comme des éléments essentiels pour le « bien vieillir ». Les activités à caractère social étaient considérées comme significativement plus importantes pour le bien vieillir chez les sujets ayant le plus haut niveau d’étude. Les actions de prévention peuvent ainsi être mieux ciblées.*

*Comme dans la cohorte de Framingham, le vécu social est souligné comme essentiel par les sujets de la cohorte PROOF et la solitude pesante.*

***37***. Association between ambulatory 24-hour blood pressure levels and brain volume reduction: a cross-sectional elderly population-based study. Hypertension. 2012; 60(5):1324-1331.

*Celle S, Annweiler C, Pichot V, Bartha R, Barthélémy JC, Roche F, Beauchet O.*

*Voila une question essentielle : l’hypertension artérielle modifie-t-elle le volume du cerveau ? Cette diminution existe en réponse à l’hypertension. Elle concerne des zones particulières du cerveau, essentiellement la matière grise de l’aire motrice supplémentaire (aire de Broadman 6) et le gyrus supérieur gauche et frontal moyen (Brodmann area 8). La diminution du voluel des ces zones de matière grise étaient elles-mêmes associées à un déclin de la performance des fonctions exécutives.*

*La diminution du volume de matière grise en relation avec l’hypertension artérielle pourrait expliquer, au moins en partie, le déclin des fonctions cognitives dues à la pression artérielle, déterminant à terme les états de démence.*

*La substance blanche n’est pas modifiée.*

***38***. Diabetes, impaired fasting glucose, and cognitive decline in a population of elderly community residents. Aging Clin Exp Res. 2012; 24:377-383.

*Rouch I, Roche F, Dauphinot V, Laurent B, Antérion CT, Celle S, Krolak-Salmon P, Barthélémy JC.*

*Cette étude montre que chez des sujets en bonne santé, la présence de diabète sucré détermine un plus haut degré de déclin de l’attention sélective et des fonctions exécutives. Ces résultats renforcent l’importance de rechercher et traiter le diabète et l’hyperglycémie postprandiale pour prévenir l’atteinte cognitive et une installation de la démence.*

 **Publications, 2013.**

***39***. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. Sleep. 2013;36(4):501-507.

*Degache F, Sforza E, Dauphinot V, Celle S, Garcin A, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F; PROOF Study Group.*

*La masse graisseuse centrale joue un rôle central dans la présence de pathologies respiratoires du sommeil. Pour les apnées de sévérité moyenne, de quinze à trente apnées par heure de sommeil, l’Indice de Masse Corporelle (poids en kilogramme divisé par la taille au carré, en mètres), ou IMC), est un bon prédicteur de pathologies du sommeil. Pour les apnées sévères, à plus de trente apnées par heure de sommeil, la masse graisseuse centrale est mieux corrélée au degré de la maladie apnéique. Cependant, cette mesure nécessite un scan corporel entier qui, même s’il est accessible car c’est le même appareil que l’on utilise pour les densitométries osseuses, reste un investissement lourd à utiliser de manière systématique dans de grandes populations dans le but de prédire les apnées du sommeil, pour l’instant.*

***40***. [Chronic cough in the elderly is associated with expiratory flow limitation]. Rev Mal Respir. 2013; 30(3):179-86. French.

*Frappé E, Gautier-Guillot M, Barthélémy JC, Maudoux D, Roche F, Costes F.*

*Le risque de limitation des débits ventilatoires est un souci permanent en médecine. Une limitation des débits ventilatoires touche presque la moitié des sujets de la cohorte. La toux chronique et le critère « toux ou expectorations chroniques » étaient significativement associés à la présence de limitation des débits ventilatoires. La mesure simple de cette limitation de débit chez le sujet âgé pourrait être un moyen simple d’identifier les sujets à risque d’infection respiratoire.*

***41***. Thoracic impedance, in association with oximetry, in a multi-modal ECG Holter system is useful for screening sleep disordered breathing. Int J Cardiol. 2013; 163(1):100-2.

*Chouchou F, Poupard L, Philippe C, Court-Fortune I, Barthélémy JC, Roche F.*

*Le travail décrit l’opportunité de détecter les pathologies respiratoires du sommeil à partir d’un enregistreur multiparamétrique ambulatoire de la société Novacor. Cet enregistreur dédié initialement à l’enregistrement électrocardiographique de longue durée, de vingt-quatre heures à cinq jours, a été modifié pour inclure deux autres paramètres, l’oxymétrie de pouls qui donne le contenu sanguin en oxygène en continu de façon non invasive, et la mesure des mouvements thoraciques par mesure de l’impédance entre les électrodes de contact utilisées pour l’électrocardiogramme. On obtient ainsi un enregistreur multimodal adapté à une évaluation ambulatoire de larges populations à risque de pathologies respiratoires du sommeil. L’évaluation de cet appareil a montré une grande précision de la mesure. Cet appareil a été évalué et est utilisé dans les bilans de la cohorte PROOF.*

***42***. Carotid artery atherosclerosis and sleep disordered breathing in healthy elderly subjects: The Synapse cohort. Sleep Med. 2013; 14(1):66-70.

*Sforza E, Boissier C, Martin MS, Feasson S, Barthélémy JC, Roche F.*

*Les relations entre une athérosclérose des artères carotides et syndrome métabolique sont très fortes dans la cohorte PROOF, l’hypertension artérielle venant en premier. Les autres facteurs du syndrome métabolique viennent ensuite. Connaissant la relation statistique étroite entre ces éléments, on n’est pas étonné que le syndrome métabolique qui écrase l’activité du système nerveux autonome soit également liée aux apnées du sommeil. Simplement, le lien est si fort que les apnées sont effacées lors de l’analyse en régression logistique multiple. Heureusement, aujourd’hui, les preuves amenées par la stimulation du système nerveux autonome sur la prise en charge des différents éléments du syndrome métabolique sont fortes. Ainsi, aujourd’hui la discussion de cet article serait plus ouverte sur la place du système nerveux autonome et des pathologies respiratoires du sommeil qui sont artificiellement mises dans l’ombre en raison du test statistique utilisé ici.*

***43***. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. European Heart Journal Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2122-31.

*Chouchou F, Pichot V, Pepin JL, Tamisier R, Celle S, Maudoux, Garcin A, Levy P, Barthelemy JC, Roche F, on behalf of the PROOF Study Group.*

*Chez les sujets en bonne santé de la cohorte PROOF, il est montré que les accès d’activité sympathique répétés sont associés à un risque plus élevé d’hypertension artérielle. L’origine de ces accès vient des micro-éveils répétés liés aux apnées du sommeil.*

***44***. Baroreflex sensitivity, vascular risk factors, and cognitive function in a healthy elderly population: the PROOF cohort. J Am Geriatr Soc. 2013; 61(12):2096-102.

*Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Anterion C, Barthélémy JC, Roche F; PROOF Study Group.*

*Cette étude est fondamentale car elle met en évidence l’importance de l’activité du système nerveux autonome dans la qualité de la mémoire. Cette étude transversale chez les sujets de PROOF, en dehors donc de toute démence, montre que le système nerveux autonome a un effet sur la mémoire qui est graduel et indépendant des facteurs de risque cardiovasculaires. La mesure de l’activité parasympathique était réalisée par la mesure du baroréflexe.*

*Après ajustement des variables, les sujets avec une atteinte modérée de l’activité parasympathique avaient presque deux fois plus de probabilité de souffrir d’atteinte de la mémoire, et si l’atteinte de l’activité parasympathique était sévère, cette probabilité était de presque trois fois.*

***45***. Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects. Sleep. 2013 Oct 1;36(10):1509-15.

*Sforza E, Thomas T, Barthélémy JC, Collet P, Roche F.*

*Il y a une relation entre la sévérité des apnées du sommeil et la densité minérale osseuse. Il semble que la diminution de l’oxygène sanguin lié aux apnées soit l’élément déterminant de l’augmentation de cette densité minérale osseuse. Ceci reste inexpliqué sur le plan biologique.*

***46***. Impaired baroreflex sensitivity and the risks of new-onset ambulatory hypertension, in an elderly population-based study. Int J Cardiol. 2013 168:4010-4.

*Dauphinot V, Kossovsky MP, Gueyffier F, Pichot V, Gosse P, Roche F, Barthélémy JC.*

*La mesure du baroréflexe, partie du système nerveux autonome qui gère la pression artérielle battement à battement, est un indicateur parasympathique qui mesure la capacité de l’organisme à garder une pression artérielle basse. Dans la cohorte PROOF, la baisse de cette capacité de régulation, reflété par la diminution du baroréflexe, prédit la survenue d’une hypertension artérielle ultérieure. Ainsi, une mesure simple, non invasive, permet de prédire l’hypertension artérielle et de prendre des mesures préventives.*

***47***. Association between severe obstructive sleep apnea and incident arterial hypertension in the older people population. Sleep Med. 2013, 14:838-42.

*Guillot M, Sforza E, Achour-Crawford E, Maudoux D, Saint-Martin M, Barthélémy JC, Roche F.*

*Sur un suivi de trois ans, trois cent soixante douze sujets de la cohorte initialement normotendus ont été suivis. Ceux qui avaient des apnées sévères, plus de trente apnées à l’heure, avaient deux fois plus de probabilité de devenir hypertendus que ceux présentant moins de trente apnées à l’heure. Ainsi, il est souligné que les sujets hypertendus doivent être évalués en terme de pathologies respiratoires du sommeil.*

 **Publications, 2014.**

***48***. Higher Gait Variability is Associated with Decreased Parietal Gray Matter Volume Among Healthy Older Adults. Brain Topogr. 2014 Mar;27(2):293-53.

*Beauchet O, Annweiler C, Celle S, Bartha R, Barthélémy JC, Roche F.*

*L’instabilité à la marche est associée à une diminution du volume de matière grise du lobe pariétal droit (gyrus angulaire, Brodmann 39). C’est la première fois qu’une telle relation a été montrée chez des sujets âgés en bonne santé.*

***49***. Sleep perception in non-insomniac healthy elderly: a three-year longitudinal study. Rejuvenation Res. 2014 Feb;17(1):11-8.

*Saint Martin M, Sforza E, Barthelemy J, Thomas-Anterion C, Roche F.*

*Les sujets âgés se plaignent plus souvent de la qualité de leur sommeil que les sujets plus jeunes. Dans la cohorte PROOF, les sujets ne se plaignent pas très souvent de troubles du sommeil selon leurs réponses à des questionnaires d’anxiété, de dépression et de qualité du sommeil (Pittsburg). Les sujets étaient alors classifiés en court, normal ou long dormeurs. Au cours des trois années de suivi, la majorité des sujets ne montraient pas d’augmentation importante des temps de sommeil avec seulement un discrète augmentation des mauvais dormeurs et des prises d’hypnotiques. Ainsi, il n’y a pas d’augmentation significative de la qualité et de la durée du sommeil des sujets âgés, ce qui fait penser que les troubles du sommeil sont plus dépendants de l’environnement, des gênes physiques et de l’état de santé que des changements liés à l’âge.*

***50***. Cardiac Sympathetic Modulation in Response to Apneas/Hypopneas through Heart Rate Variability Analysis. PLoS One. 2014 22;9:e86434.

*Chouchou F, Pichot V, Barthélémy JC, Bastuji H, Roche F.*

*La dysfonction du système nerveux autonome, et particulièrement l’augmentation excessive de l’activité sympathique, contribuent aux conséquences des pathologies obstructives du sommeil. Cet excès d’activité sympathique continue pendant la journée. Les analyses statistiques montrent que les éveils corticaux liés aux apnées, déterminent une fragmentation du sommeil, non ressentie par le patient, mais qui entraine à une hyperactivité sympathique. Cette hyperactivité sympathique pourrait ainsi jouer un rôle important dans un vieillissement accéléré.*

***51***. Metabolic Syndrome is Associated with Poor Memory and Executive Performance in Elderly Community Residents: The PROOF Study. Am J Geriatr Psychiatry. 2014 Jan 25. pii: S1064-7481(14).

*Rouch I, Trombert B, Kossowsky MP, Laurent B, Celle S, Ntougou Assoumou G, Roche F, Barthelemy JC.*

*C’est une étude originale qui analyse la relation entre le syndrome métabolique (association de cinq facteurs de risque : hypertension artérielle, cholestérol élevé, triglycérides élevées, hyperglycémie, excès de pois) et de possibles atteintes cognitives dans une cohorte par ailleurs en bonne santé, la cohorte PROOF. Cette association existe bien, et la présence du syndrome métabolique multiplie par deux la probabilité d’affaiblissement de la mémoire et des fonctions exécutives. Ceci souligne l’intérêt majeur de détecter et traiter le syndrome métabolique pour prévenir un vieillissement cognitif accéléré et la survenue d’une démence.*

***52***. Leukoaraiosis and ambulatory blood pressure load in a healthy elderly cohort study: The PROOF study. Int J Cardiol. 2014 Mar 1;172(1):59-63.

*Avet J, Pichot V, Barthélémy JC, Laurent B, Garcin A, Roche F, Celle S.*

*Une signature de vieillissement du cerveau est l’apparition de « cicatrices » à l’IRM cérébrale. Elles concernent essentiellement le câblage des neurones représenté par la matière dote « substance blanche ». Ces atteintes soulignent des pertes de neurones suffisamment importantes pour être vues en radiologie IRM. Les pertes peuvent être plus ou moins étendues, localisées, ou même diffuses lorsqu’elles sont très nombreuses. Dans la cohorte PROOF, l’hypertension artérielle est un facteur majeur de ces atteintes cicatricielles du cerveau, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaires. Une analyse statistique spécialisée montre que le seuil d’apparition de ces cicatrices est de 123 mm Hg, donc en dessous des seuils habituellement conseillés pour introduire un traitement antihypertenseur.*

 *Ainsi, dans une population de seniors en bonne santé, une mesure de la pression artérielle ambulatoire de vingt-quatre heures illustre le risque de survenue d’atteintes cicatricielles cérébrales.*

***53***. Sleep-related breathing disorders and gait variability: a cross-sectional preliminary study. BMC Pulm Med. 2014 Aug 23;14:140.

*Celle S, Annweiler C, Camicioli R, Barthélémy JC, Roche F, Beauchet O.*

*La variabilité de la marche est un indicateur du risque de chute chez le sujet âgé. Cette étude recherche l’association avec la sévérité des possibles pathologies respiratoires du sommeil chez les sujets de la cohorte PROOF. Dans cette cohorte, l’irrégularité de la marche était d’autant plus importante que les évènements respiratoires nocturnes étaient fréquents. Ceci est une explication à certaines chutes du sujet âgé. Ceci est une autre incitation forte à traiter les pathologies respiratoires du sommeil.*

***54***. Sleep-related autonomic overactivity in a general elderly population and its relationship to cardiovascular regulation. Heart Vessels. 2016 jan; 31:46-51.

*Crawford-Achour E, Roche F, Pichot V, Celle S, Barthélémy JC, Chouchou F.*

*Les pathologies du sommeil déterminent des altérations du système nerveux autonome. Ces perturbations persistent le jour. Dans la cohorte PROOF, on peut identifier le jour une atteinte du baroréflexe, témoin de l’activité parasympathique, d’autant plus importante que la pathologie respiratoire du sommeil est sévère. Cette altération explique l’hypertension artérielle associée aux pathologies respiratoires du sommeil, dans une large population estimée en bonne santé. Ceci contribue à l’augmentation de l’incidence des complications cérébrovasculaires et cardiovasculaires liées aux pathologies respiratoires du sommeil.*

***55***. Association of self-reported sleep and hypertension in non-insomniac elderly subjects. J Clin Sleep Med. 2014 Sep 15;10:965-971.

*Sforza E, Saint Martin M, Barthelemy JC, Roche F.*

*Cette étude étudie la relation potentielle entre les plaintes du sommeil et l’hypertension artérielle dans la cohorte PROOF. Contrairement à ce qui est parfois affirmé, ou craint, les plaintes du sommeil ne sont pas en corrélation avec le statut hypertensif ou normotensif.*

***56***. Prediction of Pulmonary Restriction from Forced Vital Capacity in Elderly is Similar Using GLI and ERS Equations. Lung. 2014 Oct;192(5):775-779.

*Bruel Tronchon N, Frappé E, Chomette Ballereau S, Barthélémy JC, Costes F.*

*La restriction pulmonaire peut être un problème important chez le sujet âgé. Toutefois sa mesure directe reste difficile. La restriction pulmonaire diminue mais elle est difficile à mesurer chez le sujet âgé. Des équations prédictives existent et nous avons évalué leur valeur respective dans la prédiction du volume respiratoire que l’on a mesuré directement chez les sujets de la cohorte PROOF. Cette étude a montré l’absence de différence de prédiction selon que l’on utilise l’une ou l’autre des deux équations. Ces deux équations prédisent correctement les volumes pulmonaires d’intérêt.*

***57***. Skeletal Muscle Lipid Content and Oxidative Activity in Relation to Muscle Fiber Type in Aging and Metabolic Syndrome. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Jun 17. pii: glu086.

*Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Théron L, Meunier B, Barboiron C, Combaret L, Taillandier D, Polge C, Attaix D, Picard B, Verney J, Roche F, Féasson L, Barthélémy JC, Béchet D.*

*Un des effets les délétères du vieillissement est la diminution de la masse et de la force musculaire. Une équipe CNRS dirigée par Daniel Bechet a pu évaluer les caractéristiques musculaires des sujets de la cohorte PROOF pour commencer à répondre à cette question. Que les sujets de la cohorte PROOF et , ainsi que les jeunes sujets jeunes du groupe contrôle, âgés eux de vingt deux ans, soient remerciés pour leur courage devant la proposition d’une biopsie musculaire, étape nécessaire à cette analyse.*

*Les caractéristiques morphologiques des cellules musculaires montrent une atrophie des et une déformation des cellules musculaires de type II, qui sont les fibres musculaires rapides. En contraste, les fibres de type I, fibres musculaires rapides, augmentent en taille.*

*L’âge, et particulièrement le syndrome métabolique lorsqu’il est présent, déterminent une accumulation de gouttelettes de lipides dans ces cellules musculaires, surtout dans les fibres musculaires de type I. Le stockage est très différent pour les sujets jeunes, les sujets âgés et les sujets soufrant de syndrome métabolique.*

*Encore une fois le syndrome métabolique participe au dysfonctionnement cellulaire, même au cœur des cellules musculaires du sujet âgé.*

***58***. Seven-Year Predictors of Self-Rated Health and Life Satisfaction in the Elderly: The PROOF Study. J Nutr Health Aging. 2014;18(9):840-847.

*Rouch I, Achour-Crawford E, Roche F, Castro-Lionard C, Laurent B, Ntougou Assoumou G, Gonthier R, Barthelemy JC, Trombert B.*

*Est-ce que la sensation de santé exprimée à l’âge de soixante six ans peut elle-même prédire l’état de santé sept ans plus tard ? Cette question a pu être explorée dans la cohorte PROOF grâce au suivi prolongé. Léa réponse est que cette relation existe. La description initiale à partir des questionnaires d’auto quantification de la santé et de la perception de la satisfaction à vivre sont des prédicteurs de la bonne santé sept ans plus tard. Ces prédicteurs sont indépendants du bilan réalisé chez ces sujets et sont donc puissants. Ils peuvent donc être pris en compte dans des actions de prévention.*

***59***. Protective Effect of Long-Term CPAP Therapy on Cognitive Performance in Elderly Patients with Severe OSA: The PROOF Study. J Clin Sleep Med. 2014 Dec 11. pii: jc-00024-14.

*Crawford-Achour E, Dauphinot V, Martin MS, Tardy M, Gonthier R, Barthelemy JC, Roche F.*

*Il est établi que les apnées du sommeil dégradent les fonctions cognitives. La question posée ici est l’éventuel effet protecteur du traitement des apnées du sommeil sur ce risque de dégradation cognitif. Il st intéressant de retenir que, dans la cohorte PROOF, l’instauration d’un traitement des apnées du sommeil permet de conserver sa mémoire et ses fonctions exécutives.*

 **Publications, 2015 [IF].**

***60***. Sleep Breathing Disorders and Cognitive Function in the Elderly: An 8-Year Follow-up Study. The Proof-Synapse Cohort. Sleep. 2015;38:179-187.

*Saint Martin M, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C; on behalf of the PROOF study group.*

*Il est suspecté que les pathologies respiratoires du sommeil, avec leur cortège de microéveils et d’hypoxie répétées atteignent les capacités cognitives d’attention. Cependant, à l’entrée dans l’étude, alors que les sujets ont soixante six ans, cette atteinte n’est pas encore sensible.*

***61***. Sudomotor function and obesity-related risk factors in an elderly healthy population: The PROOF-Synapse Study. Int J Cardiol. 2015;186:247-249.

*Hupin D, Pichot V, Celle S, Maudoux D, Calvet JH, Barthélémy JC, Roche F.*

*La question posée est la réponse au SudoScan, qui mesure la conductance cutanée, témoin de l’activité sympathique , des sujets de la cohorte PROOF. Dans cette étude, les variables classiques représentant les Facteurs de Risque CardioVasculaires on observe que la masse grasse par unité de poids corporel était la variable la mieux corrélée à la mesure du SudoScan. Ceci souligne la capacité du SudoScan à représenter l’importance du syndrome métabolique.*

***62.*** Subjective sleep and cognitive complaints in 65 year old subjects: a significant association. The proof cohort. J Nutr Health Aging. 2015;19(4):424-430.

*Tardy M, Gonthier R, Barthelemy JC, Roche F, Crawford-Achour E.*

*Les plaintes concernant la qualité du sommeil augmentent avec l’âge. Leur relation avec les plaintes cognitives méritent un examen. Cette étude a été menée lors du premier passage de la cohorte PROOF alors que les sujets étaient âgés de 66 ans. Les plaintes cognitives étaient évaluées sur l’échelle de McNair et Kahn, les plaintes de sommeil sur le questionnaire de St. Mary’s Hospital Sleep et l’échelle de Somnolence d’Epworth. Effectivement, il y a un lien entre ces deux types de plainte.*

***63***. Echocardiographic Findings in Healthy Elderly People with Unrecognized Sleep Disordered Breathing. J Clin Sleep Med. 2015 Sep 15;11(9):975-980. doi: 10.5664/jcsm.5006

*Sforza E, Sabri M, DaCosta A, Isaaz K, Barthélémy JC, Roche F.*

*Les pathologies respiratoires du sommeil sont associées à des atteintes cardiovasculaires telles que l’hypertension artérielle et l’hypertrophie du ventricule gauche chez des sujets d’âge moyen. La cohorte PROOF a permis d’observer que, chez le sujet âgé, ces modifications ne sont présentes qu’en cas de pathologies respiratoires sévères et sont même alors peu marquées. Cependant, il faut considérer cette atteinte chez les sujets présentant les pathologies respiratoires les plus sévères, avec plus de trente apnées par heure de sommeil.*

***64***. Eight-year parallel change in baroreflex sensitivity and memory function in a sample of healthy older adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63:270-275.

*Saint Martin M, Roche F, Thomas-Anterion C, Barthélémy JC, Sforza E, and the PROgnostic OF cardiovascular and cerebrovascular events study group.*

*Cet article issu des données de la cohorte PROOF est très important pour la démonstration de l’effet protecteur d’une activité équilibrée de l’activité du système nerveux autonome sur le maintien de bonnes fonctions cognitives. Le suivi est important, huit ans, à un âge ou les performances cognitives se dégradent souvent.*

*L’activité parasympathique, représentée par l’activité du baroréflexe, est un protecteur puissant. Aux responsables médicaux de promouvoir la mesure de l’activité parasympathique en conseillant l’activité physique adaptée à chacun.*

***65***. Association of body fat composition and obstructive sleep apnea in the elderly: A longitudinal study. Obesity (Silver Spring). 2015 Jul;23(7):1511-6. doi: 10.1002/oby.21121. Epub 2015 Jun 7.

*Saint Martin M, Roche F, Thomas T, Collet P, Barthélémy JC, Sforza E.*

*Bien que l’obésité soit un facteur de risque pour les pathologies respiratoires du sommeil, ce n’est pas toujours le cas. Les variations de poids sont peut-être plus importantes que le poids lui-même, ainsi que la localisation de la surcharge adipeuse.*

*En tout cas, la mesure de la masse adipeuse dans la cohorte PROOF montre des changements d’importance et de localisation avec le suivi des sujets de la cohorte PROOF. Au bout de sept ans de suivi, on observe une diminution de la masse maigre, essentiellement musculaire. La répartition de la masse grasse est changée avec une tendance à augmenter à la fois au niveau central et périphérique. Cependant, cette augmentation n’est pas associée statistiquement aux paramètres des apnées du sommeil, nombres et sévérités des apnées. Probablement que la commande nerveuse et la force des muscles ventilatoires est plus importante à cet âge que les modifications de la masse graisseuse. Cette hypothèse sera évaluée lors d’un autre passage de la cohorte.*

***66.*** Prevalence and determinants of subjective sleepiness in healthy elderly with unrecognized obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2015;16(8):981-986.

*Sforza E, Pichot V, Martin MS, Barthelemy JC, Roche F.*

*Les apnées du sommeil déterminent de la somnolence diurne. Inversement, quelle serait la capacité de la somnolence à aider à identifier des apnées non encore reconnues. Pour répondre à cette question, les sujets de la cohorte PROOF ont répondu à un questionnaire de somnolence et ont bénéficié d’un enregistrement polygraphique systématique. La comparaison des données de ces deux examens chez huit cent vingt cinq sujets de la cohorte a permis de constater que, à cet âge, la fréquence de la somnolence diurne était basse, et concernait plutôt les cas sévères. Une relation plus étroite de la somnolence était retrouvée chez les sujets présentant des traits de dépression. Ceci pourrait indiquer qu’une baisse de l’activité du système nerveux autonome est en grande partie concernée.*

***67***. 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 Oct;49(19):1262-1267.

*Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, Barthélémy JC, Edouard P.*

*Cette méta-analyse de la protection cérébrovasculaire et cardiovasculaire par l’activité physique comprend les sujets de la cohorte PROOF. Les études retenues vont toutes dans le même sens, quinze minutes de marche vive par jour préviennent déjà la moitié de la survenue des accidents vasculaires, cérébraux ou cardiaques. Ainsi on est dans une situation parfaitement maitrisable pour le plus grand nombre, chez qui marcher quelques minutes par jour est une approche de santé préventive puissante. Cette étude est ainsi exceptionnelle, loin des records à accomplir, près de la vie possible pour chacun, et pleine de puissance pour une prise en charge simple de la santé simple et, on le souhaite, accessible au plus grand nombre.*

**Publications 2016**

***68***. Identification and comparison of the predictors of maximal inspiratory force and handgrip in a healthy elderly population. The proof study. Clin Nutr. **2016** Aug;35(4):963-7. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.016. Epub 2015 Jul 22.

*Costes F, Celle S, Garet M, Kossovsky M, Roche F, Barthélémy JC.*

*On s’est interrogé sur une possible corrélation, à l’âge de quatre vingt ans, entre la force musculaire périphérique et la force des muscles ventilatoires. La mesure de la puissance des muscles ventilatoires était évaluée par la force inspiratoire maximale, et la force des muscles périphériques était mesurée par la puissance de la préhension de la main (Handgrip). La composition corporelle était établie parallèlement par DEXA comme covariable. Les valeurs obtenues étaient exprimées en pourcentage des forces prédites dans la littérature.*

*Cette association est en réalité très faible, suggérant une régulation différente de la régulation et de l’évolution des forces musculaires périphériques et des forces musculaires de la ventilation.*

***69.*** Hippocampus volume and subjective sleepiness in older people with sleep-disordered breathing: a preliminary report. J Sleep Res. 2016 Apr;25(2):190-3. doi: 10.1111/jsr.12367.

*Sforza E, Celle S, Saint-Martin M, Barthélémy JC, Roche F.*

*La recherche d’atteintes anatomiques cérébrales liées aux pathologies respiratoires du sommeil a été faite avec les IRM des sujets de la cohorte PROOF. Ceci a montré que l’hippocampe avait une diminution de son volume proportionnelle à la quantification de la somnolence au questionnaire d’Epworth, à la fois pour l’hippocampe droit et gauche. La corrélation ne se fait pas avec les données des apnées elles-mêmes mais seulement avec ses conséquences sur la somnolence. Chez le sujet âgé, cette atteinte morphologique devrait être considérée dans la pathogénèse de la somnolence des patients atteints de pathologie respiratoire du sommeil.*

***70***. Sleep-related autonomic overactivity in a general elderly population and its relationship to cardiovascular regulation. Heart Vessels. 2016;31:46-51.

*Achour E, Roche F, Pichot V, Celle S, Barthelemy JC, Chouchou F.*

*Il est connu que les pathologies respiratoires du sommeil déterminent une atteinte autonomique cardiaque. L’hyperactivité sympathique se prolonge le jour. Nous avons pu analyser la relation entre l’hyperactivité sympathique nocturne et diurne chez les sujets de la cohorte PROOF. Le tiers de la population présentait un excès d’activité sympathique la nuit. L’atteinte la plus significative associée le jour était celle du baroréflexe, une mesure parasympathique. Ceci explique, au moins partiellement, la survenue d’hypertension artérielle chez les sujets présentant un syndrome d’apnées du sommeil. On doit parler dans ce cas de dysfonction réciproque nocturne s’étendant sur la journée. Ces altérations participent à l’augmentation de la survenue des accidents cérébrovasculaires et cardiovasculaires.*

***71***. Sleep disruptions increase arterial stiffness. Int J Cardiol. 2016;203:744-745.

*Chouchou F, Pichot V, Celle S, Barthelemy JC, Gosse P, Roche F.*

*La perte de l’élasticité artérielle favorise le développement de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. La rigidité artérielle augmente essentiellement sous l’effet de l’âge mais aussi de l’hypertension artérielle, du diabète et du tabac.*

*Dans ce contexte, les pathologies respiratoires du sommeil sont connues pour augmenter l’hypertension artérielle et les désordres métaboliques. La rigidité artérielle peut être mesurée par la vitesse de conduction artérielle, intervalle de temps entre l’activité électrique cardiaque et l’arrivée de l’onde de pouls au niveau du bras, de manière simple et non invasive. Les enregistrements polygraphiques du sommeil, de leur coté, permettent de quantifier les micro-éveils autonomes liés aux apnées et sources d’excès d’activité sympathique. De façon claire, il y existe une forte relation entre les microéveils et la rigidité artérielle. Ainsi, les pathologies respiratoires du sommeil déterminent un vieillissement vasculaire accéléré.*

***72***. Lower skeletal muscle capillarization in hypertensive elderly men. Exp Gerontol. 2016 Jan 27. pii: S0531-5565(16)30013-4. doi: 10.1016/j.exger.2016.01.013.

*Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Meunier B, Combaret L, Taillandier D, Polge C, Attaix D, Roche F, Féasson L, Barthélémy JC, Béchet D.*

*Il est établi que*

***73***. Desperately seeking grey matter volume changes in sleep apnea: A methodological review of magnetic resonance brain voxel-based morphometry studies. Sleep Med Rev. 2016 Feb;25:112-120. Review.

*Celle S, Delon-Martin C, Roche F, Barthélémy JC, Pépin JL, Dojat M .*

*Le muscle squelettique et sa capillarisation sont fortement modifiés par le vieillissement. L’étude a voulu explorer les effets de l’hypertension artérielle et des autres paramètres du syndrome métabolique sur la capillarisation musculaire chez le sujet âgé. Pour cela, vingt cinq sujets de la cohorte PROOF et douze sujets jeunes ont accepté une biopsie musculaire de leur quadriceps pour explorer leur capillarisation. L’étude a montré que la capillarisation n’est pas modifiée avec l’âge si l’on prend en compte les sujets âgés sans hypertension artérielle ni maladie métabolique. AU contraire, l’hypertension artérielle chez le sujet âgé est associée à une diminution du nombre de capillaires, de la distance entre les capillaires et les cellules musculaires, la tortuosité capillaire, tout ceci associé en plus à un excès de fibrose. L’ajout d’autres facteurs du syndrome métabolique n’ajoutent pas à l’atteinte capillaire. L’hypertension artérielle jour donc un rôle important dans le vieillissement des vaisseaux capillaires musculaires.*

***74***. Risk factors of osteoporosis in healthy elderly with unrecognized obstructive sleep apnea: role of physical activity. Sleep Med. 2016 Jun;22:25-32.

*Sforza E, Saint Martin M, Thomas T, Collet P, Garet M, Barthélémy JC, Roche F.*

*Il est bien établi que l’hypertension artérielle, le diabète, l’obésité, une faible activité physique, et les apnées du sommeil sont impliqués dans la diminution de la densité osseuse chez le sujet âgé. Chez les sujets de la cohorte PROOF, l’ostéopénie était observée chez quarante quatre pour cent des sujets alors qu’une ostéoporose était moins fréquente avec quatre pour cent niveau fémoral et douze pour cent au niveau vertébral. Il y avait une forte relation avec le niveau de l’activité physique, la dépense énergétique quotidienne étant le plus puissant prédicteur des variations de la densité osseuse.*

***75***. Skin tumours and skin aging in 209 French elderly people: the PROOF study. Eur J Dermatol. 2016;26:470-476.

*Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Biron AC, Vierkötter A, Heusèle C, Nizard C, Schnebert S, Barthelemy JC, Cambazard F.*

*Les cancers de peau sont un défi de santé publique. La population de la cohorte PROOF a été l’occasion d’évaluer leur fréquence dans cette tranche d’âge. Sur l’échantillon de sujets examinés dans ce cadre, soit 209 sujets, douze présentaient un carcinome et deux un mélanome débutant, ce qui est important.*

*Ceci souligne l’intérêt d’un dépistage systématique du cancer de peau dans une population de cet âge.*

***76***. Supra-Epiglottic Upper Airway Volume in Elderly Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. PLoS One. 2016 Jun 23;11(6):e0157720.

*Boutet C, Abdirahman Mohamed Moussa S, Celle S, Laurent B, Barthélémy JC, Barral FG, Roche F.*

*On sait que le diamètre des voies aériennes supérieures et l’indice de masse corporelle sont des facteurs de risque d’apnées du sommeil chez le sujet d’âge moyen. La cohorte PROOF permet de vérifier ces facteurs de risque chez les sujets âgés.*

*Il n’y avait pas de différence du volume aérien supraglottique selon que le sujets était indemnes d’apnées du sommeil, en présentaient, ou étaient traités par pression positive continue nocturne. Il y avait une relation significative entre l’indice de masse corporelle et la distance rétropalatale.*

***77***. Is there an association between altered baroreceptor sensitivity and obstructive sleep apnoea in the healthy elderly? ERJ Open Res. 2016 Sep 28;2(3). pii: 00072-2016.

Sforza E, Martin MS, Barthélémy JC, Roche F.

*Chez les sujets âgés de la cohorte PROOF, seules les apnées du sommeil sévères altèrent le baroréflexe sspontané (BRS). Les apnées du sommeil modérées et les ronflements ne dégradent pas le baroréflexe. L’hypertension artérielle et l’obésité jouent un rôle plus important dans la dégradation du baroréflexe.*

***78***. Mood disorders in healthy elderly with obstructive sleep apnea: a gender effect. Sleep Med. 2016 Mar;19:57-62. doi: 10.1016/j.sleep.2015.11.007.

*Sforza E, Saint Martin M, Barthélémy JC, Roche F.*

*Des études avaient décrit une relation entre les apnées obstructives du sommeil et l’anxiété et la dépression. Dans la cohorte PROOF, cette relation potentielle a été évaluée chez les sujets présentant des apnées mesurées au bilan systématique mais jamais encore traitées.*

*Dans la cohorte, selon les résultats des questionnaires, trente huit pour cent présentait de l’anxiété, et huit pour cent de la dépression. Un traitement anxiolytique était déjà prescrit à neuf pour cent de la population, et un traitement antidépresseur à cinq pour cent. Ni l’existence ni la sévérité des apnées obstructives du sommeil ne corrélaient avec les états d’anxité ou de dépression, qu’ils soient ou non traités.*

*Ce travail suggère que l’anxiété et la dépression doivent venir d’autres facterurs que les pathologies respiratoires du sommeil.*

**Publications 2017**

***79***. Reply to "Letter to the Editor: Physical activity differently affects bone mineral density in obstructive sleep apnea at different age". Sleep Med. 2017 Apr;32:274. doi: 10.1016/j.sleep.2016.11.005. Epub 2016 Nov 29.

*Sforza E, Saint Martin M, Thomas T, Collet P, Garet M, Barthélémy JC, Roche F.*

*Ceci était une réponse aux critiques de la relation publiée de la relation entre les apnées du sommeil et la densité minérale osseuse dans la cohorte PROOF (ci-dessus :* Risk factors of osteoporosis in healthy elderly with unrecognized obstructive sleep apnea: role of physical activity. Sleep Med. 2016 Jun;22:25-32.*). Emilia Sforza décrit ici les biais de l’étude apportée en contradiction donnant des réultats différents de celle de la cohorte PROOF : i) ces auteurs n’avaient sélectionnés que des sujets atteints de maladies respiratoires du sommeil sévères, ii) les apnées du sommeil et l’atteinte osseuse également plus importante, ce qui biaisait l’étude des contradicteurs, iii) les auteurs excluaient les deux tiers de leur recrutement, sans justification, iv) leurs sujets contrôle n’ont pas été enregistrés pour un diagnotic du sommeil, ce qui est très problématique vu l’importance des apnées non reconnues dans la population. Au total, ceci renforce notre étude.*

***80***. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging in the elderly: the PROOF study. Brain Imaging and Behavior (2017) 11:293–299.

*Boutet C, Vassal F, Celle S, Schneider FC, Barthélémy JC, Laurent B, Barral FG, Roche F.*

*Il est important de connaître la fréquence et la gravité des atteintes cérébrales à l’imagerie IRM. En effet, des atteintes peuvent être importantes en imagerie cérébrale sans avoir de symptômes ressentis par les patients. Cette connaissance des atteintes cérébrales inapparentes autrement que par l’IRM cérébrale est importante pour savoir l’évolution possible des sujets. Ceci a donc été évalué dans la cohorte PROOF.*

*La moitié de la cohorte a été inclus dans cette étude. Les éléments anormaux trouvés étaient classé selon l’échelle suivante : 1) pas d’éléments trouvés, 2) des anomalies trouvées mais sans conséquences cliniques probables, et 3) des évènements trouvés avec des conséquences cliniques probables et nécessitant alors un suivi.*

*Une forte proportion des sujets, soixante dix huit pour cent, avaient des atteintes non connues s’ils n’avaient pas eu d’IRM cérébrale. Les atteintes les plus fréquentes rencontrées étaient des kystes (quarante six pour cent des sujet), des anomalies oreille-nez-gorge (vingt-cinq pour cent), des AVC passés inaperçus (sept pour cent), et des cancers (quatre pour cent).*

*Vingt deux cas sur les quatre cent quatre vingt quatorze identifiés nécessitaient un suivi médical car potentiellement dangereux : dix méningiomes, deux lésions de la glande hypophyse, un schwanome vestibulaire, un adénome salivaire, une lésion du corps calleux, un anévrysme de dix millimètres de la circulation antérieure, trois cas d’ectasie basilaires, un hémangiome caverneux, et deux hygromas sous-duraux.*

*Cette étude met notamment en évidence des AVC dits silencieux.*

***81***. Is there a relation between autonomic nervous system activity and skin aging? Evaluation of heart rate variability and skin aging in 209 elderly subjects. Exp Dermatol. 2017 ;26:278-281. doi: 10.1111/exd.13178.

*Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Heusèle C, Nizard C, Schnebert S, Pichot V, Bernois A, Rabillon C, Barthélémy JC, Cambazard F.*

*Cette étude a été réalisée car la peau et le système neurologique ont la même origine embryologique. La question posée était de savoir si l’activité du système nerveux autonome et la peau vieillissaient simultanément. La peau était analysée selon l’échelle Scinexa. Cette échelle ne permettait pas de trouver une corrélation avec l’activité du système nerveux autonome. Cependant, la kératinisation faciale est associée à une atteinte parasympathique, signant un vieillissement des follicules pileux. Les dépôts de porphyrine étaient également associés à une diminution de l’activité parasympathique.*

***82***. A 7-year follow-up study of obstructive sleep apnoea in healthy elderly: The PROOF cohort study. Respirology. 2017 Jul;22(5):1007-1014. doi: 10.1111/resp.13013. Epub 2017 Feb 22.

*Sforza E, Hupin D, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F.*

*Les pathologies respiratoires du sommeil sont fréquentes chez le sujet âgé et, classiquement, leur fréquence augmente linéairement avec l’âge. Dans la cohorte PROOF, sur un suivi de sept ans, on observe au contraire une diminution de la prévalence avec l’âge. Il serait possible que ceux ayant présenté des apnées sévères aient déjà soufferts de maladies cardiovasculaires sévères.*

***83***. Serum lipid profile, sleep-disordered breathing and blood pressure in the elderly: a 10-year follow-up of the PROOF-SYNAPSE cohort. Sleep Med. 2017 Nov;39:14-22. doi: 10.1016/j.sleep.2017.07.028.

*Monneret D, Barthélémy JC, Hupin D, Maudoux D, Celle S, Sforza E, Roche F.*

*Les relations entre apnées du sommeil et les anomalies lipidiques sont bidirectionnelles. En particulier, les anomalies lipidiques altèrent l’activité du système nerveux autonome et augmentent l’activité du système rénine-angiotensine, avec une accentuation de l’activité sympathique. Les apnées du sommeil sont associées à une dyslipidémie car les apnées augmentent la synthèse hépatique des lipides, stimulent la lipolyse des tissus adipeux, et diminuent la clairance des lipoprotéines. Ceci participe au vieillissement athéroscléreux vasculaire accéléré. Tout ceci endommage la fonction endothéliale augmentant encore l’hypertension artérielle.*

*Chez les sujets de la cohorte PROOF normotendus, les apnées du sommeil et l’hyperlipidémie augmentent la probabilité de survenue d’hypertension artérielle. Les liens entre apnées et une faible concentration de cholestérol à haute densité, HDL-C, sont établis.*

*Sur un suivi de dix ans, on trouvait une relation significative entre l’aggravation des apnées du sommeil et les variations en pression artérielle. Cependant, le taux de lipides circulants n’était pas associé à la gravité des apnées.*

***84***. Long-lasting active lifestyle and successful cognitive aging in a healthy elderly population: The PROOF cohort. Rev Neurol (Paris). 2017 Dec;173(10):637-644. doi: 10.1016/j.neurol.2017.05.009. Epub 2017 Nov 1.

*Saint Martin M, Sforza E, Barthélémy JC, Roche F, Lefèvre P, Liénard G, Thomas-Anterion C; PROOF group study.*

*La plupart des sujets de la cohorte PROOF ont maintenu leur niveau de performance cognitive avec l’âge, après huit ans de suivi, à leur soixante-septième anniversaire. Les diminutions enregistrées, qui concernaient la moitié des sujets, étaient modérées. L’étude montre la forte corrélation entre l’engagement social et le maintien des fonctions cognitives.*

 *Ainsi, tenant compte de la notion de réserve cognitive, et donc d’une diminution très progressive des fonctions cognitive, il est important des les développer et maintenir à tout âge.*

***85***. Physical activity to reduce mortality risk. Eur Heart J. 2017 May 21;38(20):1534-1537. doi: 10.1093/eurheartj/ehx236.

*Hupin D, Edouard P, Gremeaux V, Garet M, Celle S, Pichot V, Maudoux D, Barthélémy JC, Roche F.*

*Quinze minutes d’activité physique par jour sont extrêmement efficaces pour protéger ses vaisseaux et se prévenir de l’AVC, de l’infarctus du myocarde mais aussi du cancer. Dans la cohorte PROOF, l’activité physique, par rapport à la sédentarité, diminue la mortalité de vingt deux pour cent. Ce bénéfice est obtenu avec seulement quinze minutes de marche par jour, ou équivalent. Bien sûr, plus d’activité est accompagné d’un plus grand bénéfice, mais il est important de noter que ces quinze minutes de marche par jour protègent déjà très significativement du vieillissement vasculaire.*

*Ce travail contraste avec certaines recommandations qui préconisent des activités intenses d’au moins une heure par jour.*

***86***. Prevalence of actinic keratosis in a French cohort of elderly people: the PROOF study. G Ital Dermatol Venereol. 2017 Oct;152(5):537-540. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05353-0.

*Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Mora Gues A, Chol C, Leclerq A, Jaffelin C, Biron AC, Barthélémy JC, Cambazard F.*

*Cet examen cutané complet sur un échantillon de 200 sujets de la cohorte RPOOF a fait apparaître une fréquence élevée de ces états précancéreux à raison de cinq pour cent des sujets.*

***87***. Association of increased gait variability while dual tasking and cognitive decline: results from a prospective longitudinal cohort pilot study. Geroscience. 2017 Aug;39(4):439-445. doi: 10.1007/s11357-017-9992-8. Epub 2017 Aug 21.

*Beauchet O, Launay CP, Sekhon H, Barthelemy JC, Roche F, Chabot J, Levinoff EJ, Allali G.*

*Une tâche supplémentaire lors de la marche peut contribuer à déséquilibrer le sujet. Le sujet est alors confronté à une double tâche, par exemple compter en même temps marcher. Un simple teste comme le MMSE peut aider à prédire l’augmentation du risque de déséquilibre de la marche lorsqu’une deuxième tâche est réalisée pendant cette marche. De façon complémentaire, les sujets présentant des difficultés lors d’un teste de double tâche, compter ou chercher des mots en marchant, vont aggraver sensiblement leur performance cognitive avec le temps.*

**Publications 2018**

***88***. 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 Mar;19(3):273-275. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.097.

*Raffin J, Barthelemy JC, Barth N, Garet M, Busso T, Feasson L, Devun A, Montuy-Coquard C, Thillays M, Poillerat R, Bouvier R, Bongue B, Roche F, Hupin D.*

*Cet article reprend l’idée d’une quantité d’activité physique modique est très importante en terme de gain de santé chez le sujet âgé. L’accent est mis sur l’intérêt de la marche.*

***89***. Elderly Patients with Ongoing Migraine Show Reduced Gray Matter Volume in Second Somatosensory Cortex. J Oral Facial Pain Headache. 2018 Winter;32(1):67–74. doi: 10.11607/ofph.1866.

*Celle S, Créac'h C, Boutet C, Roche F, Chouchou F, Barthélémy JC, Peyron R.*

*Est-ce que la migraine est associée à une atteinte de la matière grise cérébrale ? La structure cérébrale des volumes du cerveau des sujets de la cohorte PROOF a été analysée par Sébastien Celle. Il a comparé des sujets sans migraine, des sujets avec une histoire ancienne et d’autres avec une histoire actuelle de migraine. Lorsque l’analyse portait sur ce que l’on dénomme le Réseau de la douleur, une plus faible quantité de matière grise était observée dans la région gauche du cortex somatosensitif chez les sujets souffrant actuellement de migraines.*

***90***. Sleep apnoea in the asymptomatic elderly: a real issue for the brain? Eur Respir J. 2018 Jun 14;51(6). pii: 1702450. doi: 10.1183/13993003.02450-2017. Print 2018 Jun.

*Celle S, Boutet C, Annweiler C, Barthélémy JC, Roche F.*

*Le lien entre des atteintes structurelles cérébrales et les apnées du sommeil ont été décrites chez les sujets jeunes. Cependant, la cohorte PROOF apporte un éclairage de cette association chez le sujet âgé. Dans la cohorte PROOF, en utilisant une technique mathématique de mesure volumique cérébrale appliquée aux IRM cérébrales, la voxel-based morphometry, il n’a pas été trouvé de différence structurelle d’épaisseur du cortex cérébral*

**Publications 2019**

***91.*** *Muscle loss associated changes of oxylipin signatures during biological aging: an exploratory study from the PROOF cohort. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019 Apr 23;74(5):608-615. doi: 10.1093/gerona/gly187.*

*Dalle C, Ostermann AI, Konrad T, Coudy-Gandilhon C, Decourt A, Barthélémy JC, Roche F, Féasson L, Mazur A, Béchet D, Schebb NH, Gladine C.*

*La compréhension du vieillissement musculaire passe par des analyses musculaires de sujets âgés. Les sujets de la cohorte PROOF ont accepté des biopsies de leur muscle quadriceps pour aider à avancer dans cette recherche.*

*Il a été ici cherché l’intérêt d’un marqueur du vieillissement musculaire, l’oxylipin, qui est à la fois un marqueur et un médiateur de l’inflammation. Il est notable que l’oxylipin est ici statistiquement fortement reliée à l’état musculaire du sujet âgé, selon qu’il présente une masse musculaire inférieure (douze sujets), supérieure (quatorze sujets), ou égale (seize sujets) à la norme. Les oxylipines des sujets sarcopéniques montraient des anomalies des voies de résolution inflammatoire, de processus de coagulation et du stress oxydatif. Ainsi une analyse musculaire peut participer à la caractérisation d’un vieillissement prématuré. La création de mesures non invasives des oxylipines pourraient être d’intérêt.*

***92***. Arterial stiffness alteration and obstructive sleep apnea in an elderly cohort free of cardiovascular event history: the PROOF cohort study. Sleep Breath. 2019 Mar;23(1):201-208. doi: 10.1007/s11325-018-1683-x. Epub 2018 Jun 26.

*Sforza E, Millasseau S, Hupin D, Barthélémy JC, Roche F.*

*Les patients atteints de pathologie obstructives du sommeil ont un risque relatif plus grand de mortalité toute cause que ceux sans pathologies respiratoires du sommeil présentant les mêmes comorbidités. Les raisons peuvent être notamment l’hypoxie intermittente, l’activation sympathique, la dysfonction métabolique, et l’inflammation. Le vaisseau lui-même peut être atteint avec une dysfonction endothéliale, ou une athérosclérose. La rigidité vasculaire est le paramètre étudié ici.*

*Dans les sujets de la cohorte PROOF, la vélocité de l’onde de pouls n’est en fait pas modifiée par le degré de sévérité des apnées.*

***93***. Even a Previous Light-Active Physical Activity at Work Still Reduces Late Myocardial Infarction and Stroke in Retired Adults Aged>65 Years by 32%: The PROOF Cohort Study. Front Public Health. 2019 Mar 19;7:51. doi: 10.3389/fpubh.2019.00051. eCollection 2019.

*Hupin D, Raffin J, Barth N, Berger M, Garet M, Stampone K, Celle S, Pichot V, Bongue B, Barthelemy JC, Roche F.*

*Le suivi de la cohorte PROOF montre que l’activité physique est bénéfique en terme de mortalité même si cette activité est ancienne. Une vie active au travail était associée à une diminution de vingt et un pour cent de la mortalité mesurée de l’âge de 66 à 81 ans. La relation est également significative pour des travaux anciens d’intensité légère avec un Odds ration de 0,68.*

**Articles décrivant le développement de nouvelles techniques d’analyse pour l’exploration de la cohorte PROOF.**

***Ces travaux ont été des étapes marquantes des progrès de l’analyse PROOF en ce sens qu’ils ont permis d’explorer plus finement la santé des sujets de la cohorte, tout en participant au progrès général des outils diagnostiques de la santé.***

***Les outils découlant des ces travaux de recherche sont mis à la disposition de la communauté.***

***94***. ECG-derived respiration: A promising tool for sleep-disordered breathing diagnosis in chronic heart failure patients. Int J Cardiol. 2015 Mar 18;186:7-9.

*Pichot V, Chouchou F, Pepin JL, Tamisier R, Lévy P, Court-Fortune I, Sforza E, Barthélémy JC, Roche F.*

*L’étude PROOF montre bien l’importance des pathologies respiratoires du sommeil pour la qualité du vieillissement. Souvent ignorées ou négligées, les pathologies du sommeil devraient faire l’objet de dépistage aussi systématique que l’est la pression artérielle. La communauté médicale se heurte à une technologie compliquée qui ne permet pas un dépistage facile pour tous. Les capteurs sont nombreux et délicats à installer. Il est parfois difficile d’obtenir un sommeil normal pendant l’enregistrement.*

*Pour pallier à cette difficulté, Vincent Pichot a créé un outil de détection utilisant la simple analyse d’un électrocardiogramme nocturne, beaucoup plus facile à obtenir qu’une polygraphie standard. La précision de cette mesure est élevée avec une sensibilité de 82,9 %, une spécificité de 84,6 %, une valeur prédictive positive de 74,4 %, et une valeur prédictive négative de 90,2 %. Ceci est très adapté pour des actions de screening.*

*L’un des avantages du screening est aussi médico-économique, les sujets ne présentant pas de probabilité de pathologies respiratoires du sommeil, n’auront pas besoin d’un dépistage complique qui prend en fait la place d’un bilan pour un sujet à risque.*

*Cet outil de screening est aujourd’hui commercialisé, et a permis de sauver déjà de nombreuses personnes d’AVC.*

***95***. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes.

*Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, Antoniadis A, Busso T, Roche F, Costes F, Quintin L, Lacour JR, Barthélémy JC.*

*Le système nerveux autonome régule l’organisme, notamment les vaisseaux, et le cœur. Cette activité régulatrice peut être mesurée en calculant les variations imprimées sur l’activité d’organes cibles comme la fréquence cardiaque. Le système nerveux autonome est un élément essentiel de la qualité de vie.*

*Ainsi la variabilité de la fréquence cardiaque est une mesure exceptionnellement intéressante pour la mesure de l’état de santé d’un sujet. Utilisée depuis de nombreuses années pour mesurer l’âge physiologique d’un sujet, la progression de la convalescence sous l’effet d’un traitement, la dégradation du corps humain liée à une maladie, ou encore le risque d’AVC, d’infarctus du myocarde ou de mort subite, elle a des limitations liées à l’approche mathématique ancienne qui ne prenaient pas en compte les modulations liées au déroulement du temps.*

*Vincent Pichot a introduit l’analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque par ondelettes, ce qui permet elle à la fois une meilleure quantification de la variabilité de la fréquence cardiaque que les méthodes classiques mais aussi d’identifier précisément une évolution dans le temps..*

***96.*** Analysis of the interbeat interval increment to detect obstructive sleep apnoea/hypopnoea. Eur Respir J 2007; 29: 1206–1211.

*Roche F, Celle S, Pichot V, Barthélémy JC, Sforza E.*

*L’identification des apnées du sommeil devient un défi de plus en plus important devant la fréquence de cette maladie que l’on découvre de plus en plus délétère pour l’organisme. Frédéric Roche a développé une approche originale de détection des apnées du sommeil basée sur l’analyse de l’enregistrement de l’électrocardiogramme nocturne (Holter). L’identification, et la quantification, sont basées sur les variations de fréquence cardiaque typiques liées aux apnées. En effet une apnée détermine d’abord une bradycardie, puis, à la résolution de l’apnée, une tachycardie. Ces deux réflexes donnent une oscillation de la fréquence cardiaque caractéristique qui peut être reconnue et mesurée. Cette mesure, qui est une mesure de l’incrément de l’intervalle interbattement cardiaque, apparaît dans un espace de Fourier comme un pic de très basse fréquence. Ceci a amené à appeler cette variable VLFI, pour very low frequency index. Cet index s’élève avec la gravité de la pathologie respiratoire du sommeil. Les premières études ont montré sa capacité à identifier les pathologies du sommeil chez les sujets de la cohorte PROOF en comparant le VLFI aux résultats d’une polygraphie standard enregistrée simultanément au Holter électrocardiogramme.*

***97***. Use of high-frequency peak in spectral analysis of heart rate increment to *improve screening of obstructive sleep apnoea*

*Poupard L, Court-Fortune I, Pichot V, Chouchou F, Barthélémy JC, Roche F.*

*Dans certains cas, l’indice VLFI présente des difficultés. En effet, il faut que le système nerveux autonome soit réactif pour que cet indice puisse être mesuré. Ceci est limité en présence de diabète notamment.*

*Ce travail a posé les limites d’usage du VLFI en établissant un degré minimal de réactivité du système nerveux autonome basé sur la variabilité de la fréquence cardiaque liée aux mouvements respiratoires. Dans ce cas, si la respiration ne détermine pas suffisamment de réaction du système nerveux autonome, l’indice VLFI ne peut pas être utilisé. D’autres méthodes doivent être appliquées, comme l’EDR présenté plus haut (ECG-derived respiration), marqueur d’apnées également développé par l’équipe de recherche PROOF.*

***98.*** HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. Front Physiol 2016;7:557. eCollection 2016.

*Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy JC, Chouchou F.*

*Depuis les travaux initiaux réalisés dans les sixties, la variabilité de la fréquence cardiaque a été de plus en plus utilisée sur une large échelle de travaux scientifiques et d’approches cliniques. Cependant, les outils permettant de calculer et de mettre en évidence de façon compréhensible les résultats sont rares et peu accessibles aux équipes de recherche.*

*Aujourd’hui cette technique peut amener des progrès dans la prédiction des maladies, le suivi de la convalescence, l’automatisation des procédures d’anesthésie, la maturation pédiatrique, et, entre autres, les études neurophysiologiques.*

*Le logiciel HRVAnalysis a été développé dans l’intention de mettre à la disposition du corps médical et de tous les chercheurs la totalité des méthodes d’analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque dans un outil simple performant et universel. L’outil est universel car il accepte les données des principaux enregistreurs électrocardiographiques déjà existants et comprend même un module permettant d’adapter les importations de données externes à n’importe quel enregistreur existant ou à venir.*

*Les résultats concernant l’ensemble des variables utilisées jusqu’à présent dans la littérature, même les plus rares. La puissance graphique permet de sélectionner la période choisie, soit l’ensemble de l’enregistrement, soit une sélection entre bornes délimitant un événement, quel qu’il soit, comme par exemple une apnée.*

 *Son universalité a été accentuée par la mise à disposition gratuite du logiciel sur le site universitaire de l’université de Lyon (https://anslabtools.univ-st-etienne). En un an, près de mille équipes ont téléchargé le logiciel.*

**Thèse soutenues sur la cohorte PROOF.**

***T1****.* ***Thèse****. Investigation de l’activité du système nerveux autonome par la transformée en ondelettes de la variabilité R-R. Applications physiologiques: aspects pharmacologiques, réponse à l’exercice, et évolution pendant l’anesthésie générale.*

*Thèse préparatoire à l’étude de la cohorte PROOF.*

*Thèse soutenue en 2000.*

***Vincent Pichot*** *Ingénieur.*

*Le système nerveux autonome, avec ses deux branches orthosympathique et parasympathique, a un rôle régulateur essentiel du corps humain. Son activité peut être connue par la méthode de la variabilité R-R qui consiste à analyser les petites variations de la fréquence cardiaque. Cette méthode, non invasive, ne nécessite qu’un électrocardiogramme et de la puissance de calcul. Cependant, les outils standard d’analyse de la variabilité R-R ne permettent pas de mesurer l’activité du système nerveux autonome en temps réel lorsque que celui-ci est sujet à de brusques variations. Le premier but de ce travail a donc été de développer une méthode permettant de suivre les évolutions temporelles de la variabilité R-R, en temps réel en utilisant la transformée en ondelettes. Cette méthode a été validée en réalisant des blocages pharmacologiques du système nerveux autonome: les résultats montrent les intérêts qualitatifs (suivi temporel de l’activité du système nerveux autonome) et quantitatifs (mesure plus discriminante) de l’analyse en ondelettes que des méthodes classiques dans ce domaine. Dans un second temps, deux applications ont été réalisées: 1) Des mesures effectuées chez des athlètes de demi-fond pendant un mois d’entraînement ont mis en évidence que la variabilité R-R constituait un bon indicateur de la fatigue physique, qui pourrait être utilisé, dans ce cas, pour prévenir le surentraînement. 2) La transformée en ondelettes de la variabilité R-R a été utilisée pendant l’anesthésie générale afin de suivre les brusques variations autonomique dues aux différentes drogues administrées, et plus particulièrement au moment du réveil qui constitue une période délicate.*

***T2***. ***Thèse***. Syndrome Métabolique chez le sujet âgé : Relations avec la dysrégulation du Système Nerveux Autonome, l’Inflammation et le Syndrome d’Apnées du Sommeil.

Thèse soutenue en 2010.

***Hourfil Gabin Ntougou Assoumou****, Biologiste.*

*Les problèmes de santé cardiovasculaires et métaboliques sont une véritable préoccupation des autorités publiques et leur prise en compte exige une meilleure compréhension des raisons de leur survenue à travers des investigations multiples afin d’y apporter des solutions spécifiques et efficaces à court, moyen et long terme. En effet, les dysfonctions cardiovasculaires et cérébrovasculaires constituent aujourd’hui un véritable fléau, et elles représentent une des principales causes de morbidité et de mortalité à l’échelle mondiale.*

 *Ce travail de thèse, en s’inscrivant dans cette logique descriptive à finalité préventive, a permis la réalisation d’une analyse des différents désordres physiologiques liés au syndrome métabolique, défini suivant les critères du NCEP, sur un échantillon de plus mille sexagénaires bien portants choisis dans la liste électorale de la ville de Saint Etienne.*

 *A l’issue des différentes évaluations, il ressort que 1) le tour de taille, l’un des composants du syndrome métabolique, constitue le principal lien d’association indépendant entre le syndrome métabolique et un témoin de l’inflammation, la protéine c-réactive (CRP) ; 2) l’index de désaturation de l’oxyhémoglobine est le principal témoin dans les interactions entre le syndrome métabolique et les syndrome d’apnées du sommeil ; 3) la sensibilité du baroréflexe est largement affaiblie par le syndrome métabolique, et ce linéairement en fonction de sa sévérité ; 4) l’évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque à partir d’enregistrements de 24 heures, reste le meilleur témoin de la diminution sz l’activité du système nerveux autonome, plus encore chez les femmes ; 5) l’obésité évaluée par le body fat index, indice défini pour la première fois par notre équipe, explique mieux les associations avec la baisse de l’activité autonomique.*

 *Le syndrome métabolique est un ensemble de facteurs interactifs responsables ou consécutifs aux dysfonctionnements métaboliques multiples. Dans cette optique, c’est souvent leur combinaison qui est le plus redoutable, plus encore chez l’adulte, quel que soit le genre. Notre travail démontre de façon globale le degré d’implication du syndrome métabolique dans la régulation de l’activité autonomique.*

***T3. Thèse***. Vieillissement et atteinte cérébrale : exemple des relations entre l'apnée du sommeil et le syndrome des jambes sans repos, et la diminution de substance grise par une étude Voxel-Based Morphometry.

Thèse soutenue en 2009.

***Sébastien Celle****, Ingénieur.*

*Avec le vieillissement de la population, les pathologies liées à l'âge ont pris une dimension importante en médecine. Nous nous intéressons ici à deux pathologies fréquentes chez le sujet et reliées à des troubles cognitifs : l'apnée du sommeil et le syndrome des jambes sans repos, et notamment à leur association avec des différences volumiques de structure cérébrale.*

*L'apnée du sommeil est une perturbation de la respiration nocturne se manifestant par des pauses respiratoires cause une hypoxie, suivie d'une brutale réoxygénation à l'ouverture des voies aériennes supérieures. Cette hypoxie devrait avoir un retentissement important sur le cerveau. Le cerveau est, de plus, un élément important dans le contrôle de la respiration. Il semble donc essentiel d'étudier les relations entre le volume cérébral et l'apnée du sommeil. De la même façon, le syndrome des jambes sans repos, qui se traduit par un besoin urgent de bouger les jambes, est une pathologie fréquente chez le sujet âgé. L'influence du cerveau, et notamment des structures thalamiques dans cette pathologie semble prédominante*

 *Pour étudier les relations entre ces deux pathologies et la structure cérébrale, nous utilisons une technique de morphométrie, la Voxel Based Morphometry, dans la cohorte Proof. Cette technique permet de comparer différentes images de cerveau, voxel par voxel, après les avoir normalisées par rapport à une référence et les avoir segmentées en substance grise et substance blanche.*

*A l'aide de la technique de Voxel-Based Morphometry, nous avons montré, dans un premier temps, que le syndrome d'apnée du sommeil, même non symptomatique, était associé avec une diminution de substance grise dans le tronc cérébral. Cette relation n'avait jamais été observé jusqu'à présent. A ce stade de nos recherches, il est impossible de déterminer le lien de causalité entre l'apnée du sommeil et la diminution de substance grise. La zone observée est, en réalité, une zone importante dans la respiration, ainsi que dans le sommeil. Il semble donc possible que nous ayons identifié une atteinte présymptomatique de l'apnée du sommeil, les atteintes habituellement reconnues dans le lobe frontal ne s'étant pas encore développées.*

*Nous avons aussi exploré les relations entre le syndrome des jambes sans repos et le volume cérébral. L'absence de modification claire de la substance grise dans le syndrome des jambes sans repos suggère que le SJSR, non accompagné d'autres troubles respiratoires du sommeil, n'est pas associé à des modifications cérébrales.*

***T4***. ***Thèse*** : Pression artérielle et SNA dans la cohorte PROOF.

Thèse soutenue en 2009.

***Virginie Dauphinot****, Statisticienne.*

*Les objectifs de ces travaux étaient d’estimer la prévalence de deux troubles de la régulation de la pression artérielle (PA), l’hypertension artérielle (HTA) et l’insuffisance de baisse nocturne de la PA et d’étudier les facteurs de risque associés à ces troubles. Nous avons étudié le rôle des indices de l’activité du système nerveux autonome (SNA) dans l’insuffisance de baisse nocturne de la PA (profil de « non-dipper ») et dans la survenue d’HTA deux ans après. Nous avons enfin étudié l’association de la protéine C-reactive (CRP) et la survenue d’HTA.*

*Les sujets de l’étude sont issus de l’étude Proof, une cohorte prospective incluant 1011 sujets, indemnes de pathologies cardiaques, âgés de 65 ans, et sélectionnés sur la liste électorale de Saint-Etienne. Les critères de jugement retenus étaient la prévalence d’HTA ou de sujets « non-dippers » d’une part et d’autre part la survenue de ces troubles deux ans après.*

*Dans la population d’étude, 70,1% des sujets étaient considérés hypertendus sur la base des mesures cliniques ou des traitements. La prévalence de sujets « non-dippers » était de 28,7% à l’inclusion. Le risque de devenir « non-dipper » était associé à une altération des indices du SNA à l’inclusion et à une diminution de la PA diastolique entre les deux passages. Le risque de survenue d’HTA était associé à une altération de la sensibilité baroréflexe. La dernière analyse a montré une association entre la survenue d’HTA et une CRP plus élevée à l’inclusion.*

*Les indices de l’activité du SNA et la CRP pourraient être des marqueurs de risque des troubles de la régulation de la PA et faire partie du processus multifactoriel conduisant à leur développement.*

***T5*. *Thèse***. Le sommeil physiologique et pathologique du sujet age : impact sur la qualite du vieillissement et le vieillissement cognitif.

Thèse soutenue en 2013.

***Emilie Achour****. Médecin.*

*La prévention du vieillissement pathologique est au coeur de l’actualité et comprendre les différents facteurs déterminants du vieillissement réussi est une priorité. La pathologie du sommeil de par sa fréquence, son retentissement sur la mortalité, ses conséquences sur la survenue de comorbidités et sur la qualité de vie, doit être prise en compte pour promouvoir le bien vieillir. Nos travaux ont permis de démontrer l’importance d’un des aspects qualitatifs du sommeil : la plainte de sommeil. Nous avons pu montrer un lien entre plainte de sommeil et plainte de mémoire. L’ajustement sur les paramètres respiratoires du sommeil n’interféret en rien sur la relation décrite. La qualité subjective du sommeil joue un rôle dans la perception qu’a chaque individu de son état de santé ou de sa satisfaction de vie. Ces résultats permettent d’insister sur l’importance de la prise en compte de la plainte de sommeil et du traitement adapté.*

*Le syndrome d’apnée obstructive du sommeil (SAOS) est une entité clinique largement sous diagnostiquée chez le sujet âgé. Cependant, il a été largement démontré l’intérêt de sa prise en charge adaptée notamment en termes de bénéfices sur la mortalité cardiovasculaire. Nos travaux se sont intéressés de façons plus spécifiques au SAOS et à l’impact potentiel de son traitement par Pression Positive Continue (PPC) sur les capacités cognitives. Nous avons pu démontrer que les sujets porteurs d’un SAOS sévère retiraient un bénéfice à long terme de leur traitement par PPC sur leurs capacités mnésiques. En effet, les sujets traités maintenaient leurs performances mnésiques notamment en terme de mémoire épisodique et de fonctions exécutives dans le temps, en comparaison aux sujets non traités et ce sur le long terme.*

**La cohorte PROOF étant une étude observationnelle, deux thèses interventionnelles visant, à partir des données observées sur la cohorte PROOF, à compenser le vieillissement. Ces deux thèses ont donc été réalisées sur des populations différentes de la cohorte PROOF.**

**Ce sont ainsi dessinées de bénéfiques voies d’intervention pour un vieillissement réussi.**

 ***T6***. ***Thèse***. Effet d’un programme d’entrainement à l’effort, NeuroGyV, sur les pathologies respiratoires du sommeil. Etude contrôlée randomisée. Thèse sur Convention CIFRE avec la FFEPGV (Fédération Française d’Education Physique et de Gymnastique Volontaire).

Thèse soutenue en 2009.

***Mathieu Berger****. Scientifique.*

Les pathologies respiratoires du sommeil (PRDS) touchent de plein fouet la population générale avec une incidence croissante avec l’obésité, atteignant 20 % de la population après l’âge de 65 ans. Son diagnostic peut être évoqué devant la présence de signes cliniques. La pression positive continue (PPC) demeure le traitement de référence dans les formes sévères (>30 évènements / heure) et est efficace dès son instauration pour éviter les apnées. L’adhérence au long terme à ce traitement contraignant reste un problème important.

Les PRDS s’accompagnent d’une hyper-activation du tonus sympathique, ce qui participe à l’augmentation du risque cardiovasculaire dans cette pathologie. D’un point de vue thérapeutique, la réactivation du système nerveux autonome (SNA) parasympathique s’avère cruciale à l’état de santé global. *L'activité du SNA est d'autant plus importante que la capacité à l'exercice est élevée et la pratique d’une activité physique régulière reste le moyen de choix de l'augmentation de l'activité du bras parasympathique du SNA*.

Les études publiées souffrent de biais méthodologiques nécessitant la mise en œuvre d’une étude contrôlée randomisée, avec une prise en charge plus longue. L’objectif de notre étude est de comparer l’évolution de l’IAH (nombre d’apnées à l’heure) dans un groupe réentrainé à l’effort dans un programme associatif (EPGV), donc dans la communauté, structuré pendant 9 mois, correspondant à une saison associative, à l’évolution de l’AHI dans un groupe contrôle de sujets ne recevant que des conseils diététiques et d’activité physique. Aussi, il sera proposé aux patients du groupe contrôle le programme « NeuroGyV » mis en place par la FFEPGV à la fin de la participation de l’étude.

L’étude a randomisé 96 patients, agés de 40 à 80 ans, à un exercise ou à groupe contrôle. L’exercice consistait en une session de une heure trois fois par semaine (marche nordique, aquagym et gymnastique), pendant 9 mois. Les sujets contrôles recevaient des recommandations sur l’alimentation et l’activité physique.

**Au suivi**, une proportion plus importante de patients du groupe exercise (58%, 25 de 43) atteignaient un AHI<15 comparé au grouep controle (20%, 9 de 45; différence entre les groupes 38%, 95% CI 26-50; p<0.001). Comparé au contrôle, le groupe exercise a montré une diminution significative de AHI (-4.1±9.7 vs. +1.3±8.2, p<0.01) et une diminution plus marquée de l’Epworth Sleepiness Scale (-1.8±4.1 vs. -0.1±3.2, p<0.05). La consommation maximale en oxygène augmentait de façon plus importante (2.54±3.39 vs. 0.37±2.42 ml.min-1.kg-1, p<0.001) et la qualité de vie s’améliorait plus dans le groupe Exercice. Il n’y avait pas de modification des données anthropometric data. Aucun complication n’étaot observée.

**Conclusion:** L’activité physique supervisée est un traitement effectif de l’OSA modéré.

***T7. Thèse***. Régulation du Système Nerveux Autonome par l’Activité Physique : Relation Etroite dans la Physiopathologie du Vieillissement et la Prévention de la Morbi-Mortalité

Thèse soutenue 2019.

***David Hupin****. Médecin.*

Une AP régulière est une stratégie efficace pour un vieillissement réussi. Quinze minutes d’AP par jour pourraient être une dose cible raisonnable chez les personnes âgées saines, atteintes de pathologies chroniques ou reprenant une AP régulière. L’EE au sein de la visite médicale de non contre-indication à la pratique sportive doit être réalisée dans le cadre du dépistage du risque cardiovasculaire des sujets âgés de plus de 50 ans. Cette faible dose d’AP requise freinerait la diminution physiologique de la régulation du SNA et réduirait de manière significative la morbimortalité cardiovasculaire notamment. Ainsi, une augmentation progressive de ces 15 min pourrait leur permettre de se rapprocher des 150 minutes d’AP recommandées par semaine. La promotion de l’AP visant à diffuser le message : « même un peu c’est bien, évidemment plus c’est mieux » pourrait permettre d’encourager les sujets âgés à remplacer leurs périodes d’inactivité physique et de sédentarité par des périodes mêmes courtes d’AP. L’optimisation de la régulation du SNA par l’AP pourrait être une des clés de réponse à la recherche d’une thérapeutique non médicamenteuse pour bien vieillir.

***T8***. ***Thèse***. 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 Système Nerveux Autonome.

Thèse soutenue 2019.

***Jérémy Raffi****n. Scientifique.*

L’activité physique représente l’un des moyens les plus efficaces 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 en faveur de l’activité parasympathique. Ainsi, il est possible que la NSVt puisse constituer un complément efficace à l’activité physique pour le maintien des fonctions végétatives chez la personne âgée.

 Ce travail de thèse porte sur les effets chroniques et aigus de l’exercice aérobie et de la neurostimulation vagale transcutanée sur l’activité du système nerveux autonome du sujet âgé institutionnalisé. Il 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 les établissements de la Mutualité Française Loire Haute-Loire.

La première partie de cette thèse est un état de l’art construit en six chapitres. Les trois premiers présentent les bases de la physiologie du système cardiovasculaire et son contrôle par le système nerveux autonome ainsi que de 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, démontrés et potentiels, de la neurostimulation vagale comme modalité de prise en charge d’une grande variété de pathologies, notamment cardio-végétatives.

 La seconde partie de ce travail présente les résultats de plusieurs études menées au sein du projet « Marche rapide en EHPAD ». ***La première étude*** est une méta-analyse compilant les données des protocoles d’entrainement aérobie publiés chez le sujet de plus de 60 ans. Elle démontre un effet atténué de l’exercice avec une réponse fréquence-dépendante selon le nombre de sessions par semaine 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 autonomique 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 une tendance favorable de l’exercice régulier sur l’activité parasympathique chez les personnes entrainées trois fois par semaine. Cette étude corrobore les résultats d’un protocole similaire mené 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’entrainement et de déterminer chez le sujet âgé une durée journalière de 12 minutes de marche comme dose optimale pour l’amélioration des fonctions locomotrices et cardiorespiratoires évaluées par le test de marche de 6 minutes.

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.

**Thèse en cours.**

***T9***. ***Thèse***. Analyse de la motivation des sujets d’une cohorte. Analyse étendue au management. Démarche de recherche de la « Preuve » telle qu’estimée des participants.

Thèse en cours, soutenance prévue en septembre 2020.

***Angélique Savall****. Médecin.*

*Cette analyse est apppliquée aux sujets de la cohorte PROOF, à l’encadrement et à l’Association créée par les sujets de la cohorte, l’Association SYNAPSE.*

*Cette Thèse est réalisée en collaboration avec la Professeure Volona RABEHARISOA (Professeure en Sociologie, Centre de sociologie de l’innovation, UMR CNRS 9217 i3, PSL Mines Paris Tech).*

*Les premières analyses font apparaître des clusters de sujets clairement identifiables.*

**Structures qui ont soutenu ce projet et l’ont rendu possible.**

 ***1*. CHU de Saint-Etienne**

Le CHU de Saint-Etienne a permis d’accueillir dans ses locaux le sujets pour les différents bilans de la cohorte PROOF et d’avoir promu les différentes études.

***2*. Ministère de la Santé : 3 PHRC dont 2 Nationaux.**

 Contrat PHRC National 1999. Projet « Proof »

 Contrat PHRC National 2002. Etude « Synapse ». Etude ancillaire.

Contrat PHRC Régional 2003. Etude « Telamons ». Biologie de la cohorte Proof.

***3*. Inserm 2008**

Contrat Cohortes 2008 TGIR.

***4*. Ministère de l’industrie**

Contrat Cifre 2003. Thèse Sébastien Celle. Société Novacor.

Contrat Cifre 2007. Thèse Florian Chouchou. Société Novacor.

Contrat Cifre 2014. Thèse Mathieu Berger. FFEPGV.

***5*. Caisse Nationale d’Assurance Maladie**

CETAF. Mise à disposition d’une Statisticienne. 2005.

***6*. Mutualité française**

Contrat Thèse Jérémy Raffin.

**7. Industrie**

Etude Siempre, 2001. Laboratoires servier.

***8.* Laboratoire Exalab Fauriel**, Saint-Etienne.

*Le laboratoire Exalab Fauriel a réalisé les dosages de la biologie de la cohorte PROOF.*