



HAL
open science

Faisabilité et comparaison d'un entraînement aérobie de type continu ou intermittent sur les capacités physiologiques, cognitives et la qualité de vie, chez des personnes âgées présentant un trouble neurocognitif majeur associé à la maladie d'Alzheimer

Lievyn Enette

► To cite this version:

Lievyn Enette. Faisabilité et comparaison d'un entraînement aérobie de type continu ou intermittent sur les capacités physiologiques, cognitives et la qualité de vie, chez des personnes âgées présentant un trouble neurocognitif majeur associé à la maladie d'Alzheimer. Gériatrie et gérontologie. Université de Strasbourg, 2019. Français. NNT : 2019STRAJ054 . tel-02796307

HAL Id: tel-02796307

<https://theses.hal.science/tel-02796307>

Submitted on 5 Jun 2020

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

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

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE *des Sciences de la vie et de la santé*

Institut de physiologie - EA 3072 Mitochondries, stress oxydant et protection musculaire

THÈSE présentée par :

Lievyn ENETTE

Soutenue le : 23 septembre 2019

Pour obtenir le grade : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/S spécialité : Science de la vie et de la santé

Faisabilité et comparaison d'un entraînement aérobie de type continu ou intermittent sur les capacités physiologiques, cognitives et la qualité de vie, chez des personnes âgées présentant un trouble neurocognitif majeur associé à la maladie d'Alzheimer.

THÈSE dirigée par :

Monsieur Thomas Vogel

Professeur des Universités, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Madame Sandrine Andrieu

Professeur des Universités, Université de Toulouse

Monsieur Tarak Driss

Professeur des Universités, Université de Paris Nanterre

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Madame Marie-Eve Isner-Horobeti Professeur des Universités, Université de Strasbourg

Je dédicace cette thèse,

A ma compagne, sans qui ce travail n'aurait pas pu être réalisable

A Liam, notre fils que nous aimons tant

A mes parents, qui m'ont transmis la culture de l'effort

A ma sœur, pour son soutien et son aide

A mes amis

*« SI VOUS N'ESCALADEZ PAS DE MONTAGNES, VOUS NE POURREZ JAMAIS
PROFITER DE LA VUE. »*

PABLO NEURUDA

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, **Monsieur le Professeur Thomas VOGEL**, pour son encadrement, ses conseils avisés, sa disponibilité et ses nombreux encouragements qui m'ont permis d'aboutir ce travail de thèse. Malgré la distance et l'éloignement vous m'avez soutenu. Je vous remercie sincèrement.

A **Monsieur le Docteur Jean-Luc FANON**, pour m'avoir encadré durant tout le projet de recherche et durant toute l'étude « MARAE ». Je vous remercie.

A **Mesdames les Professeurs, Sandrine ANDRIEU, Marie-Ève ISNER-HOROBETI et Monsieur le Professeur Tarak DRISS**

Pour me faire l'honneur de composer ce jury de thèse et ce malgré vos emplois du temps très surchargés. Veuillez trouver mes sincères remerciements et ma gratitude.

A **Monsieur le Professeur Pierre-Olivier LANG**, qui m'a permis tout au long de ce travail de recherche de m'améliorer et de progresser dans ma posture de chercheur. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide. Veuillez trouver mes sincères remerciements.

A **Monsieur le Professeur Bernard GENY**, vos encouragements m'ont donné de l'énergie positive, merci de m'avoir accueilli au sein du laboratoire de recherche et d'avoir cru en ma détermination et mon abnégation. De ma part, vous trouverez un profond respect.

A **Madame la Docteure Nathalie OZIER-LAFONTAINE**, je te remercie pour ton aide et ton implication dans l'étude. Sans toi aucune épreuve d'effort n'aurait pu être faite.

A **Mesdames Anna-Gaëlle VALARD-GUIGET et Régine DELOR**, sans qui ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Sans toi Anna-Gaëlle, il n'y aurait aucun dosage de BDNF, merci pour tout le temps que tu as consacré à l'étude.

À **Monsieur le Professeur Rémi NEVIÈRE**, pour ta disponibilité et ton expertise dans le domaine de la physiologie de l'exercice. Tes conseils et nos discussions m'ont permis d'avancer dans ma réflexion.

A **Madame la Docteure Sylvie MERLE**, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe de la **DRCI de Martinique**, pour votre accompagnement durant ce travail.

A **Madame Josiane PERINA GINA** Directrice de l'EHPAD Résidence l'Orchidée qui a permis à ce travail de se réaliser au sein de son établissement. Sans toi rien n'aurait pu être fait.

A **Madame la Docteure Laurence ROY ROY-CAMILLE**, merci de ton investissement, de ta présence, de tes conseils et de ton soutien durant toute cette thèse.

A **l'ensemble des médecins de la consultation mémoire du CHU de Martinique**, merci de votre implication et de l'intérêt dont vous avez fait preuve pour cette recherche.

A **l'ensemble de l'équipe de l'hôpital de jour de gériatrie du CHUM de Martinique**, merci pour votre accueil.

A **L'ensemble du personnel de l'EHPAD Résidence l'Orchidée** merci pour l'accueil des patients. Malgré la charge de travail, vous avez permis que l'étude puisse se dérouler dans de bonne condition, je vous en remercie.

A **l'ensemble des techniciens et médecins de l'équipe du centre de référence caribéen des maladies neuromusculaires et neurologiques rares**, qui ont permis à ce travail d'aboutir. Sans vous il n'y aurait jamais eu d'étude MARAE. Je vous adresse un grand merci.

A **l'ensemble des patients ainsi que leurs aidants** : Merci pour la confiance que vous m'avez accordée. Du début jusqu'à aujourd'hui vous me soutenez.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | 3 |
| Table des matières | 5 |
| Liste des publications faisant l'objet de cette thèse..... | 8 |
| Liste des publications ne faisant pas l'objet de cette thèse..... | 8 |
| Liste des tableaux | 9 |
| Liste des annexes..... | 13 |
| Liste des abréviations | 14 |
| Introduction | 16 |
| Première partie - État des connaissances | 19 |
| 1. Les troubles neurocognitifs..... | 20 |
| 1.1 Le trouble neurocognitif léger | 20 |
| 1.2 Le trouble neurocognitif majeur..... | 22 |
| 1.3 Le TNC majeur associé à la maladie d'Alzheimer (MA)..... | 24 |
| 1.3.1 Définition..... | 24 |
| 1.3.2 Description du processus physiopathologique..... | 24 |
| 1.3.3 Le diagnostic..... | 27 |
| 1.3.4 Les principaux symptômes | 30 |
| 1.3.5 L'évolution de la MA | 35 |
| 1.3.6 Les échelles d'évaluation de la sévérité de la MA..... | 38 |
| 1.3.7 Facteurs de risque de la MA | 41 |
| 1.3.8 Facteurs de prévention de la MA..... | 47 |
| 1.3.9 Thérapies et MA | 48 |
| 2. Activité physique et entraînement aérobie..... | 53 |
| 2.1 Définitions | 53 |
| 2.2 Evaluation de l'endurance cardiorespiratoire | 54 |
| 2.2.1 Paramètres maximaux..... | 54 |
| 2.2.2 Paramètres sous maximaux..... | 56 |
| 2.3 Entraînement aérobie et ses principaux composants | 58 |
| 2.4 Les deux principaux types d'entraînement..... | 60 |
| 2.4.1 L'entraînement aérobie de type continu (EATC) | 60 |
| 2.4.2 L'entraînement aérobie de type intermittent (EATI)..... | 61 |
| 2.4.3 Comparaison de l'EATC et EATI sur la VO_{2max} | 62 |
| 2.5 Effet de l'entraînement aérobie sur les grandes fonctions physiologiques..... | 63 |
| 2.5.1 Adaptation cardiovasculaire | 63 |
| 2.5.2 Adaptation du système respiratoire | 66 |
| 2.5.3 Adaptation musculosquelettique..... | 66 |
| 2.5.4 Adaptation mitochondriale | 67 |
| 3. Vieillesse et bénéfices de l'entraînement aérobie | 69 |
| 3.1 Le système cardiovasculaire..... | 69 |
| 3.2 Le système respiratoire..... | 71 |

| | | |
|------|---|-----|
| 3.3 | L'activité mitochondriale | 72 |
| 3.4 | Le système musculaire | 73 |
| 3.5 | Le métabolisme énergétique..... | 74 |
| 3.6 | Recommandations d'activité physique chez les personnes âgées présentant la MA..... | 76 |
| 4. | Faisabilité de l'entraînement aérobie chez les personnes âgées présentant la MA..... | 77 |
| 4.1 | Les principaux critères de faisabilité..... | 77 |
| 4.2 | Revue de la littérature..... | 80 |
| 5. | Effet de l'entraînement aérobie sur l'endurance cardiorespiratoire chez les personnes présentant la MA..... | 85 |
| 6. | Effet de l'entraînement aérobie sur les capacités cognitives chez les personnes âgées..... | 88 |
| 6.1 | Prévention du déclin cognitif : Prévention primaire..... | 88 |
| 6.2 | Effet de l'entraînement aérobie sur les performances cognitives chez les personnes âgées présentant la MA..... | 89 |
| 7. | Brain Derived Neurotrophic factor (BDNF)..... | 99 |
| 7.1 | Structure du BDNF..... | 99 |
| 7.2 | Localisation cellulaire | 100 |
| 7.3 | Synthèse et sécrétion | 100 |
| 7.4 | Le polymorphisme du BDNF – Val66Met..... | 102 |
| 7.5 | Les récepteurs et du BDNF | 103 |
| 7.6 | Transport axonal..... | 104 |
| 7.7 | Origine du BDNF dans le sang circulant..... | 105 |
| 7.8 | Fonction du BDNF | 107 |
| 8. | BDNF et maladie d'Alzheimer..... | 111 |
| 8.1 | BDNF et prévention de la MA ? | 111 |
| 8.2 | BDNF et déclin cognitif dans la MA..... | 111 |
| 8.3 | Taux de BDNF dans la MA..... | 112 |
| 8.4 | BDNF et le peptide A β | 114 |
| 8.5 | BDNF Val66Met et MA..... | 115 |
| 8.6 | Facteurs pouvant influencer le taux de BDNF périphérique. | 115 |
| 9. | BDNF et entraînement aérobie | 120 |
| 9.1 | Mécanisme de synthèse du BDNF et EA | 120 |
| 9.2 | Effet d'un EATC et d'un EATI sur le taux de BDNF périphérique chez les personnes âgées avec et sans maladies neurodégénératives. | 121 |
| 9.3 | Facteurs pouvant influencer la synthèse de BDNF après EA chez les personnes âgées. | 127 |
| 10. | Entraînement aérobie et qualité de vie chez des personnes âgées présentant la MA..... | 129 |
| 10.1 | Questionnaire QoL-AD..... | 129 |
| 10.2 | Effet de l'EA sur la qualité de vie chez des personnes âgées présentant la MA..... | 130 |
| 11. | Synthèse des effets de l'EA chez les personnes âgées présentant la MA..... | 132 |
| | Objectifs de la recherche | 134 |
| 1. | Objectifs principaux | 135 |
| 2. | Objectifs secondaires..... | 135 |

| | |
|--|------------|
| 3. Hypothèses | 135 |
| Deuxième partie – Matériel et méthodes | 136 |
| 1. La population | 137 |
| 1.1 Critères d’inclusion | 137 |
| 1.2 Critères de non-inclusion..... | 138 |
| 1.3 Recrutement des patients..... | 138 |
| 1 Protocole expérimental | 140 |
| 1.1 Séances de suivis réalisées dans un EHPAD..... | 140 |
| 1.2 Descriptions de l’EATC et de l’EATI..... | 141 |
| 1.3 Description du programme du groupe contrôle..... | 144 |
| 1.4 Les évaluations..... | 144 |
| 2.4.1 Evaluation de la faisabilité de l’EATC et de l’EATI..... | 144 |
| 2.4.2 Dosage du taux de BDNF plasmatique..... | 145 |
| 2.4.3 Evaluation de l’endurance cardiorespiratoire | 147 |
| 2.4.4 Evaluation neuropsychologique : Les performances cognitives..... | 149 |
| 2.4.5 Evaluation de la qualité de vie..... | 150 |
| 2.5 Analyses statistiques..... | 151 |
| 2.6 Schéma général du protocole expérimental..... | 152 |
| Troisième partie – Résultats | 154 |
| 1. Caractéristiques des patients..... | 155 |
| 2. Critères de jugements principaux | 158 |
| 2.1 Faisabilité d’un EATC et d’un EATI | 158 |
| 2.2 Effet de l’EATC de l’EATI et du désentraînement sur le taux de BDNF plasmatique..... | 161 |
| 3. Critères de jugement secondaires | 166 |
| 3.1 Comparaison de l’EATC et de l’EATI sur l’endurance cardiorespiratoire. | 166 |
| 3.2 Comparaison de l’EATC et de l’EATI sur les performances cognitives. | 172 |
| 3.3 Comparaison de l’EATC et l’EATI sur la qualité de vie | 175 |
| 4. Analyses de corrélations | 180 |
| Quatrième partie - Discussion générale..... | 182 |
| Conclusion..... | 207 |
| Références bibliographiques..... | 210 |
| Résumé..... | 271 |
| Résumé en anglais | 271 |
| Annexes..... | 272 |

Liste des publications faisant l'objet de cette thèse

Enette L, Vogel T, Fanon JL, Lang PO. Effect of interval and continuous aerobic training on basal serum and plasma brain-derived neurotrophic factor values in seniors: A systematic review of intervention studies. *Rejuvenation Research*.2017; 20:473-483 doi: 10.1089/rej.2016.1886.

Enette L, Vogel T, Merle S, Valard-Guiget AG, Ozier lafontaine N, Leuly-Joncart C, Nevière R, Fanon JL, Lang PO. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. Article soumis dans la revue *European Review of Aging and Physical activity*. Le 24 Mars 2019. Identifiant : ERAP-D-19-00020.

Liste des publications ne faisant pas l'objet de cette thèse

Monfort A, Inamo J, Fagour C, Banydeen R, **Enette L**, Rene-corail P, Rivikine E, Neviere R. Epicardial fat accumulation is an independent marker of impaired heart rate recovery in obese patients with obstructive sleep apnea. *Clinical research in cardiology*. 2019 Mar 18. doi: 10.1007/s00392-019-01454-6

Pradon D, Roche N, **Enette L**, Zory R. Relationship between limb muscle strength and 6 minutes' walk test performance in stroke patients. *Journal of rehabilitation medicine*. 2013; 45:105-8. doi : 10.2340/16501977-1059.

Liste des tableaux

Tableau 1, p.23 : Caractéristiques et classifications des principaux troubles neurocognitifs.

Tableau 2, p.50 : Principaux traitements pharmacologiques et effets indésirables.

Tableau 3, p.55 : Activité physique de 1 – 13 MET. Adaptée du questionnaire des vétérans de Myers *et al.*

Tableau 4, p.83-84 : Résumé des études qui ont analysé la faisabilité d'un entraînement aérobie chez les personnes âgées présentant un TNC associé à la MA.

Tableau 5, p.87: Résumé des études ayant analysé l'effet d'un entraînement aérobie de type continu ou intermittent sur l'endurance cardiorespiratoire chez des personnes âgées présentant la MA.

Tableau 6, p.95-97 : Résumé des études ayant analysé l'effet d'un entraînement aérobie sur les performances cognitives chez les personnes âgées présentant un TNC.

Tableau 7, p.125-126 : Résumé des études ayant analysé l'effet d'un entraînement aérobie de type continu ou intermittent sur le taux de BDNF sanguin au repos.

Tableau 8, p.157 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.

Tableau 9, p.160 : Evolution de l'intensité et de la charge de travail en watts et de l'intensité, des deux groupes entraînés durant les séances.

Tableau 10, p.165 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients « répondeurs » et « non répondeurs » selon le groupe.

Tableau 11, p.174 : Comparaison des tests cognitifs mesurés avant et après entraînement dans les différents groupes et entre les groupes.

Tableau 12, p.176 : Comparaison du score QoL-AD composite avant et après entraînement selon les groupes et entre les groupes.

Tableau 13, p.177 : Comparaison du score QoL-AD patient avant et après entraînement selon les groupes et entre les groupes.

Tableau 14, p.179 : Comparaison du score QoL-AD aidant avant et après entraînement selon les groupes et entre les groupes.

Listes des figures

Figure 1, p.27 : **A :** Plaques amyloïdes entourées en rouge. **B :** Enchevêtrements neurofibrillaires de protéine Tau entouré en vert.

Figure 2, p.38 : Illustration de l'évolution clinique de la maladie d'Alzheimer (MA). Le stade préclinique précède la phase du trouble neurocognitif (TNC) léger puis ensuite la MA évolue vers la phase du TNC majeur. La phase du TNC majeur comprend le stade léger, le stade modéré puis le stade sévère. Adaptée de Sperling *et al.*,

Figure 3, 57 : Représentation du débit ventilatoire (V_E), des équivalents respiratoires en oxygène (VO_2) et en dioxyde de carbone (VCO_2) en fonction de la puissance en watts. Les seuils ventilatoires (SV_1) et (SV_2) sont estimés respectivement en fonction de l'augmentation du rapport V_E/VO_2 et du rapport V_E/VCO_2 .

Figure 4, p.62 : **A** Exemple d'une séance d'entraînement aérobique de type continu ; l'intensité est identique durant l'ensemble de l'exercice : $a=70\% VO_{2max}$. **B** Exemple d'une séance d'entraînement aérobique de type intermittent, l'intensité varie durant l'exercice : Base = 60% de la VO_{2max} durant 4 minutes. Pic= 80% de la VO_{2max} durant 1 minute.

Figure 5, p.101 : Structure du Pro-BDNF et du BDNF mature. Les flèches indiquent les sites de clivage des protéases impliquées dans le processus menant vers BDNF mature. Le Pré-pro BDNF est composé de 18 acides aminés (aa) ; le Pro-domaine est composé de 112 aa et le BDNF mature de 119 aa.

Figure 6, p.102 : Représentation schématique des différentes protéases impliquées dans le clivage du BDNF par les mécanismes extracellulaires et intracellulaires. Le pro-BDNF peut être clivé intra-cellulairement dans le réticulum endoplasmique par la furin et dans les vésicules du réseau transgolgien par les enzymes pro-protéines convertases (PC1/7). Le pro-BDNF peut également être clivé extra-cellulairement par la cascade tPA/plasmin et les métalloprotéases MMP2, MMP9.

Figure 7, p.105 : Schéma comparatif du transport antérograde en rouge et du transport rétrograde en noir. Lors du transport antérograde, le BDNF est synthétisé dans le réticulum endoplasmique (RE). Il va ensuite passer dans l'appareil de Golgi puis sera transporté dans des vésicules golgiennes vers les terminaisons axonales, d'où il sera sécrété par exocytose. Lors du transport rétrograde, les cellules ciblent sécrètent du BDNF qui se fixe sur les récepteurs TrkB situés sur les terminaisons axonales. Le complexe récepteur TrkB-BDNF est ensuite internalisé (endocytose) et les vésicules d'endocytose sont transportées jusqu'au soma où ils activeront la transcription des gènes qui favorise la survie des neurones exprimant les récepteurs du BDNF.

Figure 8, p.119 : Principaux facteurs pouvant influencer le taux de BDNF périphérique.

Figure 9, p.121 : Représentation schématique de l'augmentation de l'expression d'ARN_{messenger} lors d'un exercice d'endurance. L'exercice d'endurance va libérer le PGC1- α et ERR α dans le muscle et va activer la production du FNDC5 qui, à son tour, va entraîner la libération d'irisine dans le sang par clivage. L'irisine va au niveau de l'hippocampe augmenter l'expression de l'ARN_{messenger} dans l'hippocampe.

Figure 10, p.142 : Bicyclettes ergométriques Ketler E5 utilisées pour l'EATC et l'EATI

Figure 11, p.142 : Cardiofréquencemètre (Polar 5 Khz, Allemagne)

Figure 12, p.143: Présentation visuelle du programme EATC et EATI. **a** = watts équivalent à 70% de la FCMT ou à 50% de PMT. Base = watts équivalent à 60% de la FCMT. Pic = watts équivalent à 80% de FCMT ou PMT - 10 watts.

Figure 13, p.153 : Organigramme de l'étude

Figure 14, p.155 : Diagramme des flux : d'inclusion, de randomisation et de la période de suivi, incluant les raisons de sortie de l'étude.

Figure 15, p.162 : Tableau en dessous : Le taux de BDNF plasmatique avant et après 9 semaines et après 4 semaines de désentraînement pour les groupes EATC (n=14) **A**, EATI (n=17) **B** et control (n=21) **C**. Les données sont présentées sous forme de médianes et de rangs interquartiles 1 et 3. Figure au-dessus : L'évolution des valeurs du taux de BDNF par patients selon les groupes.

Figure 16, p.164 : Analyse exploratoire du taux BDNF plasmatique après 9 semaines (semaine 10) d'entraînement et 4 semaines de désentraînement (semaine 14) pour les groupes entraînés **A** et le groupe contrôle **B**. Les données sont présentées sous formes de médianes et de rangs interquartiles. * Différence significative entre répondeurs et non-répondeurs avant entraînement ($p < 0,05$) ; **Différence significative avant et après 9 semaines d'entraînement ($p < 0,05$) ; *** Différence significative entre l'évaluation avant entraînement et après désentraînement ($p < 0,05$). †Différence significative entre l'évaluation à 10 semaines et l'évaluation à 14 semaines ($p < 0,05$).

Figure 17, p.166 : Comparaison des équivalents métaboliques (METs) avant et après entraînement selon les groupes. * Différence significative après entraînement ; † Différence significative entre les groupes entraînements (EATC et EATI) et le GC (groupe contrôle) après 9 semaines.

Figure 18, p.168 : Comparaison de la puissance maximale tolérée (PMT) avant et après entraînement selon les groupes. * Différence significative après entraînement ; † Différence significative entre les groupes entraînements (EATC et EATI) et le GC (groupe contrôle) après 9 semaines.

Figure 19, p.168 : Comparaison de la puissance développée à 70 % de la fréquence cardiaque maximale théorique, estimant le premier seuil ventilatoire ($\sim SV^1$) avant et après entraînement selon les groupes. * Différence significative après entraînement.

Figure 20, p.169 : Comparaison de la fréquence cardiaque maximale atteinte (FCpic) avant et après entraînement selon les groupes. * Différence significative après entraînement.

Figure 21, p.171 : Comparaison de la distance parcourue au test de 6 minutes de marche avant et après entraînement selon les groupes. * Différence significative après entraînement.

Figure 22, p.180 : Corrélation positive entre les MET et la distance parcourue au TDM6.

Figure 23, p.181 : Corrélation positive entre les MET et le score QoL-AD patient avant entraînement.

Figure 24, p.181 : Corrélation positive entre les MET et le score QoL-AD composite avant entraînement.

Liste des annexes

Annexe 1, p 272-281 : questionnaire activité physique adaptée et santé.

Annexe 2, p 282-292 : Article de revue, Enette *et al.*, 2017

Annexe 3, 293-294: Questionnaire Quality of life of Alzheimer disease.

Liste des abréviations

AP : Activité Physique

A β : Amyloïde- β ta

ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale

APAs : Activité physique adaptée pour la santé

ApoE : Apolipoprotéine E

APP : Amyloïde Protéine Précurseur

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

AVQ : Activité de la Vie Quotidienne

AIVQ : Activité Instrumentale de la Vie Quotidienne

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

BDNFs: Brain Derived Neurotrophic Factor sérique

BDNFp : Brain Derived Neurotrophic Factor plasmatique

CO₂ : Dioxyde de Carbone

CT : Cholestérol Total

DCL : Déficience Cognitive Légère

DT2 : Diabète de Type 2

DFT : Dégénérescence Frontotemporale

EA : Entraînement Aérobie

EATC : Entraînement Aérobie de Type Continu.

EATI : Entraînement Aérobie de Type Intermittent.

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic Acide

EE: Epreuve d'Effort.

FC : Fréquence Cardiaque

FC_{repos} : Fréquence Cardiaque de repos

FCR : Fréquence Cardiaque de Réserve

FC_{max} : Fréquence Cardiaque maximale

FC_{pic} : Fréquence Cardiaque pic.

FCMT : Fréquence Cardiaque Maximale Théorique.

FDR : Facteur De Risque cardiovasculaire.

FNDC5: Fibronectin type III domain-containing protein 5

GC : Groupe Contrôle

GDS : Echelle de dépression gériatrique (Geriatric disease Scale).

HAS : Haute Autorisé de Santé
HIT : Entraînement à Haute Intensité de type intermittent
HTA : Hypertension Artérielle
HDL-C : High Density Lipoprotein Cholesterol
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
Q : Débit cardiaque
Q_{max} : Débit Cardiaque Maximal
QdV : Qualité de vie
QoL-AD: Quality of Life – Alzheimer Disease
LCR: Liquide Céphalo-Rachidien
LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol
MA : Maladie d'Alzheimer
MCL : Maladie à Corps de Lewy
MET : Equivalent Métabolique
O₂ : Dioxygène
PA : Pression Artérielle
PE : Perception de l'effort
PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator 1-alpha
p-Tau : Protéine Tau hyperphosphorylée
RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test
RAVLT-C: Rey Auditory Verbal Learning Test – Score composite
RAVLT-T: Rey Auditory Verbal Learning Test- Score rappel libre total
RAVLT-R: Rey Auditory Verbal Learning Test-Score de reconnaissance
RE : Réticulum Endoplasmique
SF-36: Short Form-36
SM: Syndrome métabolique
TNF: Tumor Necrosis Factor
TNC : Trouble Neurocognitif
Val66Met : Valine66Methionine
VO_{2max} : Consommation maximale d'oxygène
VO_{2pic} : Consommation maximale d'oxygène

Introduction

Le trouble neurocognitif (TNC) majeur appelé anciennement démence, est un syndrome qui atteint essentiellement les personnes âgées et affecte leurs capacités cognitives, leur indépendance et leur qualité de vie (QdV). Le dernier rapport de Prince *et al.*, (1) en 2015, a indiqué que près de 46,8 millions de personnes sont atteintes de TNC majeur dans le monde et que ce nombre pourrait doubler d'ici 2050. Parmi tous les types de TNC majeur, la maladie d'Alzheimer (MA) représente le plus fréquent (2). C'est une maladie neurodégénérative qui se caractérise typiquement par une déficience de la mémoire antérograde et rétrograde puis une altération des autres fonctions cognitives, évoluant de façon progressive et irréversible (3). En 2014, elle touchait près de 900 000 personnes en France (4) dont plus de 8000 personnes en Martinique (donnée non publiée). Ainsi, ce sont près de 1,3 millions de personnes qui pourraient être atteintes d'ici 2020 en France, compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie de la population (4). L'ensemble des symptômes cognitifs, comportementaux et psychologiques provoqués par la MA, représentent un véritable fardeau pour les aidants du patient, qui doivent assumer sa dépendance. La MA est, jusqu'à ce jour, un véritable problème de santé publique. Malgré tous les essais thérapeutiques qui ont été effectués, il n'existe aucun traitement curatif pour la soigner. Toutefois, les approches non-pharmacologiques telles que les activités cognitives, les activités de loisirs et la pratique d'entraînement aérobie (EA), semblent montrer des effets bénéfiques sur la santé des pratiquants (5). De ce fait, la Haute Autorité de Santé (HAS) propose dans ses recommandations d'inclure également ces approches dans la prise en soin des patients (6). L'EA est maintenant reconnu comme un moyen thérapeutique que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire dans de nombreuses pathologies chroniques (7). Même si certains résultats divergent, l'EA paraît avoir un effet bénéfique sur le plan physique, cognitif et physiologique des patients présentant la MA (8–12). Parmi les mécanismes impliqués dans la neurogenèse, la plasticité neuronale et les capacités cognitives, le rôle d'une

protéine dimère appelée Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF- terme anglais) semblant être sécrétée principalement par les neurones du système nerveux central (SNC) a été évoquée (13–15). Un taux de BDNF élevé dans le sang circulant pourrait d'une part prévenir de l'apparition de la MA et d'autre part prévenir d'un déclin cognitif rapide chez les personnes âgées atteintes. D'où l'intérêt d'étudier le BDNF en tant que cible thérapeutique possible (16,17). Les études semblent montrer également que l'EA pourrait favoriser l'augmentation du taux de BDNF dans le sang circulant chez des personnes âgées sans TNC ou chez des personnes présentant une maladie neurologique (16, 18, 19). L'entraînement de type continu (EATC) dont l'intensité est identique durant la séance et l'entraînement de type intermittent (EATI) qui consiste à alterner des intensités différentes, sont les principaux types d'EA menant à ces résultats. Bien que les bénéfices sur la santé de l'EATC et l'EATI soient bien documentés chez les personnes âgées et/ou présentant une maladie chronique (20), peu d'études ont étudié leur faisabilité chez les personnes âgées présentant la MA et aucune n'a comparé leurs effets dans cette population spécifique (21).

Dans ce contexte scientifique où l'amélioration de l'état de santé et de la QdV des personnes présentant la MA demeure une priorité de santé publique (22), il paraît intéressant d'évaluer la faisabilité d'un EATC et celle d'un EATI chez les personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA et de connaître quel type d'EA est le plus efficace pour améliorer le taux de BDNF plasmatique (BDNFp), l'endurance cardiorespiratoire, les performances cognitives et la QdV de ces personnes. Ce travail de thèse tente ainsi de répondre à ces questions.

Première partie - État des connaissances

1. Les troubles neurocognitifs

Le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder = Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux -5^{ème} éditions) définit les troubles neurocognitifs (TNC) comme étant une réduction acquise, significative et évolutive des capacités cognitives dans un ou plusieurs domaines sans que cela ne soit expliqué par une dépression ou des troubles psychotiques (23). Ainsi, six domaines clés des fonctions cognitives peuvent être altérés : L'attention, les fonctions exécutives, les capacités mnésiques, le langage, les fonctions perceptivo-motrices et la cognition sociale. La maladie d'Alzheimer (MA), la maladie cérébrovasculaire, la maladie à corps de Lewy, la dégénérescence lobaire frontotemporale, les lésions cérébrales traumatiques, une infection au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), la maladie de Parkinson, une maladie à prion en autres, sont les principales causes pouvant mener à un TNC. Le TNC peut être diagnostiqué en TNC léger ou en TNC majeur en fonction de la gravité des symptômes cognitifs.

1.1 Le trouble neurocognitif léger

Définition

Introduit également par le DSM-5, le TNC léger anciennement appelé déficit cognitif léger (MCI =Mild cognitive impairment en anglais) fait référence à une réduction plus importante des capacités cognitives que celle observée au cours du vieillissement normal (24). Il est également considéré comme un état intermédiaire entre un déclin cognitif normal lié à l'âge et un TNC majeur. Cependant, la réduction des performances cognitives mesurées par des tests neuropsychologiques, ne provoque pas la perte d'indépendance ; ce qui permet aux personnes atteintes d'effectuer seules les activités de la vie quotidienne. Sa prévalence chez les personnes âgées de plus de 65 ans irait de 3 à 22 % selon les études, mais ces chiffres sont à interpréter avec précaution. En effet, la définition de la déficience cognitive légère n'est pas

semblable selon les études (25–28). De plus, l'entité nosologique du TNC léger reste floue et son évolution vers un TNC majeur est hétérogène. Tous les cas de TNC léger ne sont donc pas des précurseurs d'un TNC majeur et plusieurs d'entre eux peuvent être réversibles vers une cognition normale (voir figure 1) (27). Ainsi, on estime que 10% à 15% des personnes présentant un TNC léger développent un TNC majeur par la suite (29, 30). Des études épidémiologiques ont rapporté que les réserves cognitives, qui sont la capacité du cerveau à résister au déclin cognitif lié au vieillissement et au développement des TNC majeur, pourraient agir sur l'évolution du TNC léger (31, 32). De ce fait, les personnes qui ont un niveau socio-éducatif élevé, seraient moins enclin à développer un TNC majeur que les personnes qui ont un bas niveau socio-éducatif (33).

Diagnostic

Le TNC léger est diagnostiqué par un bilan neuropsychologique, qui va mettre en évidence un modeste déclin des performances cognitives par rapport à un niveau antérieur mais sans retentissement sur la vie quotidienne. Un ou plusieurs domaines cognitifs peuvent être altérés (L'attention, les fonctions exécutives, les capacités mnésiques, le langage, les fonctions perceptivo-motrices ou la cognition sociale). La HAS préconise également la réalisation d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale et un bilan biologique à des fins étiologiques. Petersen *et al.*, (34) présentaient une distinction entre deux types de déficiences cognitives légères selon les domaines atteints : un type de déficience amnésique (diminution des capacités mnésiques notamment de la mémoire épisodique) et un type de déficience non amnésique lorsque d'autres domaines étaient atteints. Dans le DSM-5, la définition du TNC léger, ne distingue pas la déficience cognitive légère de type amnésique et celle de type non-amnésique, ce qui simplifie la catégorisation de ces types de troubles.

1.2 Le trouble neurocognitif majeur

Définition

La définition du TNC majeur correspond à celle de la démence qui a été décrite par le DSM-IV. Cependant, dans la version du DSM-5, le déficit mnésique n'est plus le seul critère essentiel pour diagnostiquer un TNC majeur. Il se définit aujourd'hui comme une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs, suffisamment importante pour entraîner la dépendance du patient dans les activités de la vie quotidienne (AVQ) (35). Même si le mot démence tend à être remplacé par le terme de TNC majeur, d'autres institutions qui définissent des critères diagnostics pour les maladies mentales continuent à l'employer. Parmi celles-ci, nous retrouvons : (i) Le NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association) (36), (ii) l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Classification Internationale des Maladies 10^{ème} révision (37). En 2016, près d'un million de personnes présenterait un TNC majeur et près de trois millions d'aidants qui seraient concernés en France.

Il existe plusieurs causes de TNC majeur. La cause la plus fréquente est la MA qui représenterait la proportion la plus importante et représenterait près de 50 % à 70 % des cas. D'autres causes de TNC majeur sont: (i) la maladie cérébrovasculaire jusqu'à 25 % ; (ii) la maladie à corps de Lewy (MCL) jusqu'à 15% ; (iii) la dégénérescence lobaire frontotemporale (DFT) moins de 15 % (2, 38, 39). Les causes les moins fréquentes comprennent la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie à Prion, en autres (voir tableau 1). A noter que la proportion des différentes causes de TNC majeur reste discutée en raison de la coexistence possible de différentes pathologies. Ainsi, certaines études post-mortem tendent à indiquer que des formes dites « mixtes » seraient fréquemment observées (ex. MA et maladie vasculaire ainsi que MA et la MCL) (2, 40). L'incidence des TNC majeur augmente de façon

exponentielle avec l'âge et pourrait passer de 2,4 cas pour 1000 personnes dans une tranche d'âge comprise entre 65 – 69 ans, à 70,2 cas pour 1000 personnes chez des personnes âgées de plus de 90 ans (38).

Tableau 1. Caractéristiques et classifications des principaux troubles neurocognitifs.

| Pathologie | Principaux symptômes | Physiopathologie |
|--|---|--|
| Maladie d'Alzheimer | Déficit de capacités mnésiques dominantes apparaissant de façon insidieuse et progressive. | Plaques amyloïdes accrues dans le cortex. Dégénérescence neurofibrillaire dans l'hippocampe. Atrophie hippocampique. |
| Maladie cérébrovasculaire | Déficit des capacités mnésiques associé à d'autres troubles cognitifs débutants de façon brusque. Déficits neurologiques. Evolution par paliers. | Signes d'infarctus cérébraux corticaux ou sous-corticaux. Présence de lacunes. Lésion de la substance blanche (leucopathie). |
| Maladie à corps de Lewy | Fluctuation des troubles cognitifs Trouble de l'attention fluctuant. Trouble du sommeil Hallucinations visuelles. Syndrome extrapyramidal. Evolution progressive. | Accumulation anormale de protéines alpha-synucléine (Corps de Lewy) dans le cortex. |
| Dégénérescence lobaire Frontotemporale | Troubles de l'humeur. Désinhibition. Syndrome dysexécutif majeur. Trouble du langage. Evolution progressive. | Atrophie des lobes frontaux et temporaux. |
| Maladie de Parkinson | Tremblements de rois, rigidité, akinésie | Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale. |
| Maladie de Huntington | Dystonie, trouble de la coordination, akinésie, troubles des fonctions exécutives, dépression, irritabilité. | Augmentation de répétition des trois nucléotides (C, A et G) au niveau du gène HITT. |
| Maladie a Prion | Troubles mnésiques, trouble du langage, ataxie cérébelleuse, anxiété | Accumulation importante de la protéine PrPsC dans le milieu intra-cellulaire et extra-cellulaire du cerveau. |

1.3 Le TNC majeur associé à la maladie d'Alzheimer (MA).

1.3.1 Définition

Décrite pour la première fois par le psychiatre allemand, Alois Alzheimer en 1906, la MA est définie comme une maladie neurodégénérative incurable (41). Sur le plan clinique, elle se caractérise par une déficience mnésique épisodique antérograde puis rétrograde, une altération des capacités d'apprentissage et des autres fonctions cognitives aboutissant à une dépendance physique et psychique du patient. Il est à noter qu'il existe des formes atypiques de la MA, qui se caractérise par une déficience d'autres domaines cognitifs pouvant être liée à une atrophie corticale postérieure ou une aphasie primaire progressive. Cette maladie a également un impact important sur la vie des aidants familiaux (42).

1.3.2 Description du processus physiopathologique

La MA se caractérise par : 1) une accumulation importante de peptides bêta-amyloïde ($A\beta$) au niveau extracellulaire dans le cortex de façon progressive et diffuse (43), formant des agrégats insolubles appelés « plaques ($A\beta$) » ; 2) une dégénérescence neurofibrillaire (DNF) intracellulaire causée par un amas de protéine Tau anormalement hyperphosphorylée dans le lobe temporal médial (cortex entorhinal et hippocampe) (44).

Bien que les mécanismes par lesquels ces modifications conduisent à l'altération et au déclin des fonctions cognitives soient encore débattues, ces dépôts et amas conduiraient à la mort des neurones, une atrophie cérébrale et expliqueraient les troubles cognitifs (45).

Plaque bêta-amyloïde

La protéine ($A\beta$) est un peptide de 36 à 43 acides aminés, qui est libérée par la protéine amyloïde précurseur (APP) concentrée principalement dans les synapses des neurones. C'est une protéine qui occupe une fonction importante dans l'homéostasie cérébrale (46). Deux

voies principales pour le traitement de l'APP sont reconnues : une voie « non-amyloïdogénique » médiée par l' α -sécrétase et une voie amyloïdogénique médiée par la β -sécrétase et la γ -sécrétase.

Le clivage de l'APP par la α -sécrétase crée une molécule soluble, la sAPP α qui détient une fonction neuroprotectrice, un rôle dans la plasticité, dans la survie des neurones mais également dans la protection contre l'excitotoxicité (47).

Le clivage de l'APP par la β -sécrétase (BACE-1) produit un fragment soluble : la protéine sAPP β qui est un médiateur de la mort cellulaire. La sAPP β sera clivée par un complexe γ -sécrétase composé de quatre protéines : la préséniline 1 ou 2, la nicastrine, l'APH-1 et le PEN-2. A l'issue de ce clivage un peptide A β sera généré sous deux formes : une forme de 40 acides aminés (A β -40) ou une forme de 42 acides aminés (A β -42) (47).

Dans la MA, les peptides A β -42 sont enclin à une agrégation plus importante que les peptides A β -40 et sont libérés en trop grande quantité. Cela favorise la formation de plaques A β insolubles au fil du temps (48). Le peptide à A β -40 active la transmission cholinergique (transmission de l'influx nerveux par l'acétylcholine) tandis que le peptide A β -42 confère une activité moins importante à la neurotransmission cholinergique (45) (voir Figure 1 A). Bien que la présence des plaques A β ne soit pas une caractéristique exclusive de la MA, la grande quantité de plaques A β va entraîner des lésions dans la substance grise du cortex et des réactions inflammatoires (49). En effet, la protéine A β peut se déposer dans les parois des capillaires, des artères et des artérioles et y provoquer une angiopathie cérébrale amyloïde. Ce dépôt pourrait ainsi conduire à une dégénérescence des parois vasculaires, une diminution du flux sanguin cérébral et une augmentation du risque d'hémorragie intraparenchymateuse (49).

Dégénérescence neurofibrillaire de la protéine Tau

La protéine Tau est une protéine associée à la stabilisation des microtubules et est produite par l'épissage alternatif du gène MAPT, situé sur le chromosome 17. Lors de ce processus, ce sont six isoformes de la protéine Tau qui sont produits. Les principales fonctions de la protéine Tau sont la stimulation de la polymérisation de la tubuline, la stabilisation des microtubules et le transport des organites intracellulaires. Chez les personnes présentant la MA, il a été observé une hyperphosphorylation anormale de la protéine Tau qui provoque une perturbation de l'organisation des microtubules du neurone. Les protéines Tau vont se détacher, former des filaments hélicoïdaux en paires puis s'agréger en enchevêtrements neurofibrillaires (50) (voir figure 1B). Cette dégénérescence des neurofibrilles va entraîner dans un premier temps la mort des neurones dans la région de l'hippocampe, puis va s'étendre peu à peu aux autres régions du cerveau (50). Le mécanisme par lequel l'hyperphosphorylation de la protéine Tau se produit n'est pas bien connu. Plusieurs hypothèses ont été émises, à savoir: (i) Le peptide A β entraîne l'activation de kinases, ces dernières favorisant l'hyperphosphorylation de la protéine Tau et entraîne la DNF. ; (ii) Le dépôt du peptide A β conduit à la production de cytokines inflammatoires qui pourrait stimuler la phosphorylation de la protéine Tau ; (iii) La capacité des protéasomes à dégrader la protéine Tau serait réduite ; (iv) Le peptide A β pourrait produire un défaut de transport axonal entraînant une localisation inappropriée de la protéine Tau et de son ARNm. Cela pourrait avoir comme effet une hyperphosphorylation de la protéine et d'une DNF (Voir figure 1 B) (51, 52).

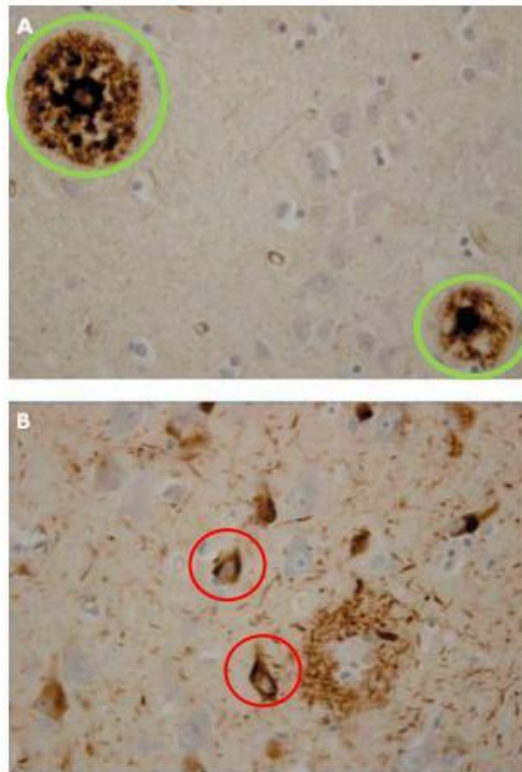


Figure 1 : **A :** Plaques amyloïdes entourées en rouge. **B :** Enchevêtrements neurofibrillaires de protéines Tau entourés en vert. D'après Vandenberghe et Tournoy (52).

1.3.3 Le diagnostic

La certitude du diagnostic de la MA n'est possible que lors d'une autopsie post-mortem, qui confirmera de façon formelle les lésions cérébrales typiques de la maladie, à savoir la présence importante de plaques A β , d'une DNF et d'une atrophie corticale globale. Le diagnostic d'un patient présentant une MA de son vivant est un diagnostic de probabilité. Il repose à la fois sur un faisceau d'arguments négatifs et positifs. Plus ce faisceau d'arguments sera important et plus la probabilité du diagnostic sera élevée. Quatre types d'arguments qui peuvent mener au diagnostic.

A. Les arguments cliniques

Un bilan neuropsychologique cognitif approfondi est essentiel pour établir le diagnostic de la MA (6). Les évaluations cognitives auront pour objectifs de mesurer la nature, l'évolution et la sévérité des troubles cognitifs. Bien que d'autres fonctions cognitives puissent être altérées, les troubles de la mémoire notamment de la mémoire épisodique constituent le trouble cognitif typique. Ce dernier sera donc recherché. Dès le stade léger de la MA, un déficit des capacités de stockage et de récupération d'informations nouvelles (amnésie hippocampique) sera également recherché (ex. Test des 5 mots de Dubois).

B. Les arguments de neuro-imagerie.

- L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM cérébrale va permettre de mesurer une atrophie hippocampique (échelle de Scheltens) et une atrophie du lobe temporal qui sont des arguments positifs menant vers le diagnostic de la MA. L'IRM va également permettre d'écarter d'autres causes possibles de troubles cognitifs, telles que la présence de lésions vasculaires (ex. leucopathie), d'une tumeur cérébrale ou d'un hématome.

- La tomographie par émission de position

Les études post-mortem montrent que les personnes présentant la MA, ont une concentration de peptides $A\beta$ élevée dans le cortex. En raison de sa haute sensibilité (mesure des concentrations picomoléculaires), la tomographie par émission de position (TEP) permet de visualiser les plaques $A\beta$ ainsi que leur concentration élevée chez les patients de leurs vivant (53).

C. Les arguments par détections des biomarqueurs.

L'analyse du liquide céphalo-Rachidien (LCR) par ponction lombaire va permettre de mesurer trois biomarqueurs : La protéine Tau total (Tau), la protéine Tau hyperphosphorylée (p-Tau) et le peptide A β 42. Lorsque les taux de protéines Tau et p-Tau sont anormalement élevés (~200 fois) et sont associés à une diminution de la concentration du taux de peptides A β -42 (~50 fois), un diagnostic positif peut être envisagé. En effet, les biomarqueurs du LCR permettent de mener vers un diagnostic de la MA, avec une sensibilité et spécificité au-delà de 80 %, valeurs qui augmentent lorsqu'elles sont associées aux marqueurs neuropsychologiques (altération mnésique de type hippocampique) et une atrophie hippocampique à l'imagerie cérébrale. Toutefois, l'analyse du LCR, n'est incluse qu'en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes (< 65 ans) (6).

D. Les arguments biologiques

Les examens biologiques sont également recommandés afin d'éliminer les causes pouvant mener à des troubles cognitifs et qui seraient réversibles avec la mise en place d'un traitement adapté (ex. carence en vitamine, en hormone, infection etc.). Les dosages de la vitamine B12 et B9, un dosage des folates, un bilan hépatique (transaminases, gamma GT), une sérologie syphilitique, ainsi qu'un bilan thyroïdien peuvent être prescrits pour exclure d'autres causes de TNC majeur.

1.3.4 Les principaux symptômes

a. Les symptômes cognitifs

o *Les troubles mnésiques*

Les plaintes mnésiques sont typiquement les premiers symptômes de la MA (54). Avant même que le patient présente un TNC majeur, ces signes sont ceux qui vont alerter l'entourage et mener vers un diagnostic. Les fonctions mnésiques qui sont principalement altérées sont la mémoire explicite (Mémoire épisodique et sémantique) et la mémoire de travail aussi appelé mémoire à court terme.

▪ Les troubles de la mémoire épisodique

Actuellement les études s'accordent sur la présence d'un déficit de la mémoire épisodique dans la MA. La mémoire épisodique se décrit comme la capacité à se souvenir de façon consciente d'épisodes vécus (55). Les déficits de la mémoire épisodique sont observés de manière très précoce dans la MA. Ils vont se traduire par un dysfonctionnement du stockage et de la récupération d'informations nouvelles à un stade léger, puis à un déficit de l'encodage à stade plus avancé (54). Que ce soit à travers des tâches d'apprentissage ou des tâches de reconnaissance, les performances des patients sont généralement faibles comparés à des sujets sans TNC. A un stade plus avancé, l'atrophie de l'hippocampe puis l'atrophie corticale globale vont mener à des troubles mnésiques plus importants

▪ Les troubles de la mémoire sémantique

La mémoire sémantique fait référence aux connaissances sur la signification des mots, aux caractéristiques des objets et à l'ensemble des règles et des symboles qui compose notre société (55). Les études s'accordent sur le fait que la mémoire sémantique est également altérée chez les patients présentant la MA à un stade sévère (56, 57).

- Les troubles de la mémoire de travail.

La mémoire de travail ou mémoire à court terme, fait référence à la capacité à se souvenir d'informations sur une période courte. Cette capacité mnésique est utilisée pour une utilisation immédiate. La capacité de la mémoire de travail est limitée à la restitution de 7 ± 2 éléments (empan mnésique) et l'information peut y être conservée durant 30 à 90 secondes (58). Les études semblent s'accorder sur une détérioration de la mémoire de travail chez les patients présentant la MA à un stade modéré à sévère (59).

- ***Les troubles phasiques***

L'aphasie est un déclin des capacités à communiquer, c'est-à-dire une perte totale ou partielle de la compréhension et de la production du langage parlé. Chez les personnes présentant la MA, ce trouble se manifeste de manière fréquente car le langage sollicite la mémoire sémantique (Mémoire des connaissances) (60). L'aphasie se traduit également par un manque du mot et un appauvrissement du discours d'un point de vue quantitatif et qualitatif (61, 62). Cela peut se traduire à terme par une perte d'initiative d'entreprendre des conversations et des difficultés d'expression ou de communication.

- ***Les troubles praxiques***

L'apraxie est définie comme un déficit des capacités à réaliser des mouvements volontaires, l'apraxie intervient plus tardivement dans la progression de la MA (59). Le patient se retrouve en difficulté lorsqu'il est amené à manipuler des objets comme sa brosse à dent (apraxie idéatoire) ou réaliser des gestes significatifs comme planter un clou (Apraxie idéomotrice), ou encore lors de la réalisation d'un dessin (Apraxie constructive). À un stade sévère de la MA, le patient pourrait également avoir des difficultés à s'habiller (apraxie de l'habillement) (63).

○ ***Les troubles gnosiques***

L'agnosie se définit comme un trouble de la reconnaissance, spécifique à une déficience sensorielle, qui affecte l'analyse perceptuelle de stimuli ou de la reconnaissance de sa signification (64). On distingue différents types d'agnosies :

- Agnosie visuelle : Cette agnosie concerne un déficit de la reconnaissance d'objets, mais peut également concerner la reconnaissance des visages (prosopagnosie).
- Agnosie auditive : Bien qu'elle soit plus rare l'agnosie auditive est un déficit de la reconnaissance des sons verbaux, musicaux et de l'environnement.
- Agnosie tactile : elle concerne un déficit de la reconnaissance des objets au niveau tactile sans le contrôle de la vue.
- Anosognosie : le patient n'a plus la conscience de ces propres troubles.

○ ***Les troubles des fonctions exécutives***

Les fonctions exécutives désignent un éventail de processus de haut niveau cognitif permettant l'adaptation de la pensée et du comportement face à l'évolution des contextes environnementaux ou des tâches cognitives complexes (65). Les fonctions exécutives sont une composante des fonctions cognitives importantes dans le fonctionnement du quotidien. Le trouble de cette fonction provoque une incapacité à réaliser les activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) (ex. préparation des aliments, faire ses achats) et des AVQ (66). Les études montrent une diminution des fonctions exécutives des patients présentant la MA, ce qui va contribuer de façon importante à l'aggravation de la dépendance du patient (67).

○ ***Trouble de l'attention***

Les capacités attentionnelles sont utilisées dans la plupart des AVQ. Elles permettent de se concentrer sur une tâche et sont également nécessaires dans le processus d'apprentissage (68). Chez les personnes présentant la MA, l'affaiblissement des processus de contrôle de l'attention sélective interviendrait dès la phase prodromique de la MA (69). Par la suite les

capacités attentionnelles pourraient diminuer progressivement en fonction de la progression de la pathologie (70).

b. Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)

Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) se définissent comme des signes et symptômes de perturbation de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur et du comportement (71). Bien que n'ayant pas été décrits parmi les critères diagnostics de la MA, les SCPD font parties de la symptomatologie de la MA (72). Ils pourraient toucher jusqu'à 90 % des personnes atteintes au cours de leur maladie (72). On estime qu'une fois ces symptômes manifestés, ils ont tendance à s'aggraver au cours de la progression de la MA et pourraient être les causes principales de l'institutionnalisation des patients et de l'épuisement des aidants (59). Les SCPD sont très variés et parmi les principaux symptômes nous pouvons noter :

o L'apathie

Elle est décrite comme étant un manque de motivation par rapport à un état antérieur, une perte de l'élan vital et un état d'indifférence et d'insensibilité émotionnelle vis-à-vis de son environnement. L'apathie semble être le SCPD le plus fréquent chez les personnes présentant la MA (73).

o Les symptômes psychotiques

Parmi les symptômes psychotiques, on retrouve : (i) Les délires qui se caractérisent par une pensée désorganisée, une altération de la conscience et qui apparaissent de façon fluctuante ; (ii) Les hallucinations qui se définissent comme une perception sensorielle en absence de stimuli ; (iii) Le syndrome de Capgras encore appelé « Délire d'illusion » qui se caractérise par un trouble de l'identification des personnes.

○ *Les troubles comportementaux*

Parmi les troubles comportementaux les plus cités, on note : (i) L'irritabilité qui va se traduire par une modification de l'humeur brusque (colère) dans des situations de la vie quotidienne fréquente ; (ii) L'agitation qui se traduit par un comportement moteur augmenté mais aussi par une activité vocale et verbale inadaptée et qui, parfois, peut être accompagnée d'un comportement agressif et des cris ; (iii) La désinhibition qui se traduit par une conduite sociale inappropriée que ce soit sur le plan verbal ou le plan comportemental ; (iv) La déambulation ou encore l'errance est définie comme le fait de marcher sans but précis. Ces comportements sont dangereux et occasionnent souvent des accidents de la voie publique, l'hypothermie et l'inquiétude de l'entourage du patient (74).

○ *Les troubles anxieux et les troubles de l'humeur.*

Parmi ces troubles, les plus fréquents sont : (i) L'anxiété qui s'apparente à un sentiment de préoccupation et peut-être accompagnée de signes physiques comme une tachycardie ou des nausées ; (ii) La dépression, qui est à différencier de l'état d'apathie, se mesure à travers des échelles qui vont révéler une tristesse importante du patient. Toutefois, elle reste difficile à diagnostiquer à un stade avancé du fait des troubles cognitifs majorés comme l'aphasie (75–77).

○ *Les autres symptômes*

Les SCPD regroupent également : (i) Les modifications des comportements alimentaires qui peuvent se traduire par une perte d'appétit, une hyperphagie, un comportement de résistance, une incoordination orale neuromusculaire ou encore des troubles de la déglutition à un stade avancé (78,79) ; (ii) Les troubles du sommeil qui regroupent le syndrome crépusculaire (agitation et anxiété à la tombée du jour), l'insomnie et les perturbations des rythmes circadiens (état d'éveil au moment de la nuit) (80, 81) ; (iii) Les troubles de la marche peuvent également être fréquents chez les personnes âgées à un stade sévère de la MA (82). Ces

troubles pourraient avoir comme conséquence une augmentation du risque de chutes, de fractures et d'hospitalisations (83).

1.3.5 L'évolution de la MA

La MA ne suit pas une évolution similaire chez tous les individus. Trois phases principales semblent être établies : la phase préclinique, la phase du TNC léger et la phase du TNC majeur comprenant trois stades : Le stade léger, le stade modéré, le stade sévère. (Voir figure 2) :

La phase pré-clinique

La phase préclinique de la MA est un concept qui a été défini à la fin du 20^{ème} siècle par Hubbard *et al.*, (84) et qui se caractérise par la présence des lésions anatomopathologiques typiques de la MA, sans que la personne de son vivant ait présenté de déficits cognitifs. Du fait du développement des biomarqueurs et de la neuroimagerie pathologique de la MA, la phase préclinique est aujourd'hui établie lorsque les marqueurs de la MA sont présents chez des individus vivants, sans troubles cognitifs. Cependant, il est également établi que certaines personnes âgées peuvent rester à la phase préclinique de la MA, au cours de leur vie (85, 86) (voir figure 2). (86).

La phase du TNC léger associé à la MA

A ce stade, les personnes diagnostiquées présentent une altération de la mémoire épisodique comparativement à des personnes sans TNC. Toutefois, ce déclin ne provoque pas la dépendance de celles-ci (87). Ainsi, des tests cognitifs, mais également une neuroimagerie est

nécessaire afin d'orienter vers le diagnostic de la MA. Les tests cognitifs vont évaluer les performances du rappel immédiat et du rappel différé donnant ainsi une indication du déclin des capacités d'encodage, de stockage et de récupération de l'information. La majorité des tests permettant d'évaluer la mémoire épisodique sont des tests d'apprentissage par des listes de mots (ex. le test de 15 mots de Rey, le California Verbal Learning Test, Echelle de mémoire MEM III, le RL/RI 16, le test de Grober et Buschke) (88). Il est également admis que les personnes présentant un TNC léger associé à la MA peuvent présenter une légère déficience fonctionnelle dans les tâches complexes de la vie quotidienne, signe d'un déclin des fonctions exécutives (65). Pour répondre aux critères d'un TNC léger associé à la MA, les biomarqueurs de la MA seront recherchés dans le LCR (c-à-d. Peptide A β 42 diminué associé à une augmentation du taux de protéines Tau et p-Tau) et par neuroimagerie (c-à-d. Atrophie hippocampique et présence importante de plaques A β dans le cortex cérébral) (88).

La phase du TNC majeur associée à la MA.

Trois stades sont globalement décrits : le stade léger, le stade modéré et le stade sévère.

Le stade léger

À ce stade, les patients sont conscients de leurs troubles mnésiques et ont une perte d'indépendance dans les AIVQ (ex. utiliser son téléphone, préparer son repas, faire ses courses, gérer ses finances, etc.) mais également dans certaines AVQ (ex. se lever, s'habiller, se coucher, se nourrir, aller aux toilettes, se déplacer dans son domicile) (89). Cette altération significative du niveau d'indépendance du patient est le reflet de l'évolution des lésions dans le cortex frontal, pariétal et temporal externe. Ainsi, d'autres troubles cognitifs, peuvent être mesurés (apraxie, aphasie, agnosie, fonctions exécutives). À ce stade, le patient peut encore utiliser de stratégies (étiquettes, notes, calendriers etc.) pour compenser ces troubles

mnésiques. L'anxiété, la dépression, l'apathie peuvent également apparaître, le patient étant inquiet de son avenir (90).

Le stade modéré

A ce stade, certains patients ne sont plus conscients de leurs déficiences cognitives (anosognosie) ce qui peut dégrader la QdV des proches aidants. Il est également observé un déficit mnésique plus accentué et une agnosie des visages. Les difficultés d'élocution sont notables en raison de l'incapacité qu'aura le sujet à se rappeler des mots (manque du mot). De même, les troubles praxiques seront davantage marqués se traduisant par des difficultés d'écriture. Les personnes auront besoin d'aides supplémentaires dans de nombreuses tâches des AVQ comme par exemple s'habiller et/ou cuisiner. Des manifestations comme la déambulation, l'irritabilité ou encore l'agressivité peuvent être observées (74). Par ailleurs des troubles de l'attention vont apparaître ou s'accroître ce qui peut accroître le risque de chutes et de fractures. La nécessité d'une aide à domicile ou d'une institutionnalisation est alors nécessaire pour accompagner la personne.

Le stade sévère

À ce stade, les déficits cognitifs sont sévèrement altérés et ne peuvent être dissociés. Le langage est réduit à des phrases simples, des mots ou encore des onomatopées. Les patients ont des difficultés à exprimer un besoin (ex. envie d'uriner) ce qui les rend totalement dépendants pour tous les AVQ (91). La biographie de la personne semble perdue et la reconnaissance des membres de sa famille et de ses amis est de plus en plus difficile. Le rythme circadien peut être perturbé entraînant des déambulations nocturnes (72). Concernant les fonctions motrices de base, un trouble de la déglutition peut être observé ainsi que des troubles de la marche avec un risque de grabatisation. Cependant certaines personnes peuvent

encore émettre des émotions et communiquer de façon non verbale. Ainsi, ce mode de communication doit être favorisé dans certains AVQ durant lesquelles le patient est amené à être pris en soin (ex. durant la toilette). Des SCPD apparaissent plus fréquemment à ce stade, tels que des hallucinations, un état d'agitation ou encore une déambulation accentuée.

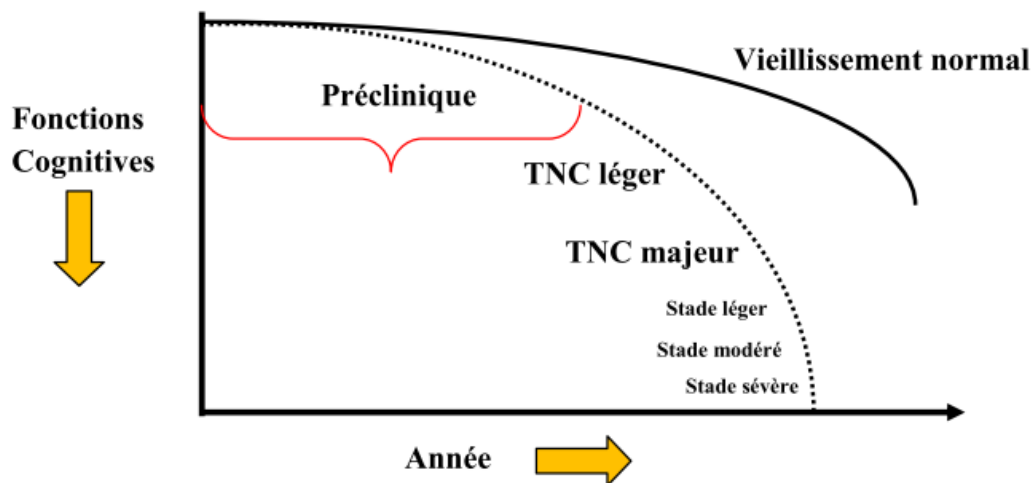


Figure 2 : Illustration de l'évolution clinique de la maladie d'Alzheimer (MA). Le stade préclinique précède la phase du trouble neurocognitif (TNC) léger puis ensuite la MA évolue vers la phase du TNC majeur. La phase du TNC majeur comprend le stade léger, le stade modéré puis le stade sévère. Adaptée de Sperling *et al.*,(84)

1.3.6 Les échelles d'évaluation de la sévérité de la MA.

Plusieurs auteurs ont mis au point des tests permettant d'évaluer la sévérité et l'évolution de la MA. Les plus couramment utilisés sont : la MMSE (Mini Mental State Examination) établit par Folstein *et al.*, (92), la CDR (Clinical Dementia Rating scale) développé par Hugues *et al.*, (93) et la FAST (Functional Assessment Staging Tool) développé par Reisberg *et al.*, (94).

a. Le MMSE

Bien qu'il soit un test d'évaluation de la cognition globale, il est également utilisé pour mesurer le stade de détérioration cognitif. Il comprend un score global sur 30 points et évalue 6 sous items qui ont chacun leur sous score : (i) Orientation (10 points) ; (ii) apprentissage (3

points) ; (iii) attention et calcul (5 points) ; (iv) rappel (3 points) ; (v) langage (8 points) ; (vi) praxie constructive (1 points). De façon détaillée, le MMSE permet de définir sept stades de la MA :

1. Stade 1 : Le fonctionnement est normal (MMSE = 30)
2. Stade 2 : Déclin cognitif très léger (MMSE compris entre 29 et 27)
3. Stade 3 : Déclin cognitif léger (MMSE compris entre 27 et 21)
4. Stade 4 : Déclin cognitif modéré (MMSE compris entre 20 et 16)
5. Stade 5 : Déclin cognitif modérément sévère (MMSE compris entre 15 et 10)
6. Stade 6 : Déclin sévère (MMSE compris entre 9 et 3)
7. Stade 7 : Déclin très sévère (MMSE compris entre 2 et 0)

b. La CDR

La CDR décrit la pathologie décomposée en cinq niveaux. Elle évalue plusieurs domaines dont la mémoire, l'orientation, le jugement et résolution de problèmes, la position dans la communauté, foyer et passe-temps et l'hygiène personnelle. Les cinq niveaux de sévérité sont les suivants :

- Pas de démence : Le score final est égal à 0, l'état cognitif du patient est normal.
- Diagnostic incertain : Le score est égal à 0,5
- Démence légère : Ce stade est considéré comme « débutant de la démence », le patient est conscient de ces troubles cognitifs qui correspondent généralement à un déficit mnésique. Le score retrouvé est égal à 1.
- Démence modérée : Les déficits cognitifs s'aggravent et d'autres capacités cognitives sont altérées. Le score est égal à 2.

- Démence grave : A ce stade le patient conserve très peu d'autonomie et devient complètement dépendant de son aidant familial où est placé en institution. Le score est égal à 3.

c. La Functional Assessment Staging Tool (FAST)

La FAST se divise en 7 stades :

1. Stade 1 : Aucune difficulté, subjective ou objective.
2. Stade 2 : Se plaint d'oublier des objets, difficultés subjectives au travail.
3. Stade 3 : Fonctionnement réduit au travail apparent pour les collègues ; difficulté à voyager dans de nouveaux endroits.
4. Stade 4 : Capacité diminuée au niveau des tâches complexes (ex. planifier un souper avec des invités, gérer les finances).
5. Stade 5 : A besoin d'aide pour choisir les vêtements appropriés.
6. Stade 6 : Capacité réduite à s'habiller et faire son hygiène seul.
 - Stade 6a : Difficulté à s'habiller seul adéquatement.
 - Stade 6b : Incapable de se laver seul (parfois peur du bain associé).
 - Stade 6c : Incapacité à aller aux toilettes seul (s'essuyer, etc).
 - Stade 6d : Incontinence urinaire.
7. Stade 7 : Perte du langage, locomotion et conscience.
 - Stade 7a : Capacité limitée au niveau du langage (1-5 mot par jour).
 - Stade 7b : Aucun vocabulaire intelligible.
 - Stade 7c : Non-ambulant.
 - Stade 7d : Incapable de sourire.
 - Stade 7e : Incapable de tenir sa tête.

1.3.7 Facteurs de risque de la MA

➤ L'âge

L'âge semble être le principal facteur de risque de la MA, notamment de la forme sporadique appelée également forme tardive. Le plus grand nombre de cas diagnostiqué est recensé chez les personnes de plus de 65 ans. Bien qu'il soit difficile de donner des chiffres exacts, l'étude de Gorelick *et al.*, (95) avaient estimé qu'en Europe et qu'aux États-Unis, la prévalence était d'environ 1,5 % à l'âge de 65 ans et doublait tous les quatre ans pour atteindre près de 30 % à l'âge de 80 ans. En France, l'étude de Romarosan *et al.*, (4) a montré que la prévalence des TNC majeur en 1999 était estimée à 17,8 % pour des personnes de plus de 75 ans. Elle augmente très nettement avec l'âge et est beaucoup plus marquée en institution, où plus de deux tiers des sujets présentent un TNC majeur et près de 80 % des cas sont dus la MA. Les cas de MA avant l'âge de 65 ans sont moins importants (environ 4 à 6 %) (95).

➤ Le genre

La MA toucherait environ deux fois plus de femmes que d'hommes (4). L'espérance de vie des femmes à la naissance, supérieure à celle des hommes est une des hypothèses. Les modifications hormonales ont également été évoquées pour expliquer cette différence, mais les résultats restent divergents, ce qui ne permet pas d'établir une conclusion claire (96, 97).

➤ Les Facteurs génétiques

La MA peut être classée selon l'âge d'apparition des premiers symptômes. On distingue ainsi la forme précoce de la MA concernant les personnes de moins de 65 ans et la forme tardive de la MA concernant les personnes de plus de 65 ans (95). Trois gènes ont été identifiés comme étant les principaux facteurs de risque de la forme précoce: l'APP, la préséniline 1 (PSEN1) et la préséniline 2 (PSEN2). Tandis que dans la forme tardive, le polymorphisme de

l'apolipoprotéine E (ApoE) et en particulier la présence de l'allèle $\epsilon 4$ seraient les principaux facteurs de risque connu (38, 98).

a. APP, PSEN 1 et PSEN2

Situé sur le chromosome 21, les mutations de l'APP sont associées à près de 15 % des cas de MA autosomique dominante précoce. Les études semblent également montrées que 80 % des cas de MA précoce seraient associés à une mutation du gène PSEN1 tandis que 5 % seraient associés une mutation du gène PSEN2. Ainsi, la plupart des mutations de l'APP et du PSEN1 et PSEN2 vont conduire à une augmentation du rapport $A\beta_{42}/ A\beta_{40}$, soit par une augmentation de la synthèse de $A\beta_{42}$, soit par une réduction de la synthèse $A\beta_{40}$ ou soit par les deux mécanismes.

b. Le polymorphisme de l'ApoE

Situé sur le chromosome 19, L'ApoE est une protéine impliquée dans le métabolisme des lipides. Trois allèles de l'APoE sont actuellement connus ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) et présentent ainsi 3 isoformes de l'ApoE (ApoE2, ApoE3 et ApoE4). Chez les porteurs hétérozygotes, l'allèle $\epsilon 4$ de ApoE semble multiplier le risque de développer le MA par 4, tandis que chez les porteurs homozygotes, le risque serait multiplié par 14 (99). En effet les porteurs de l'ApoE $\epsilon 4$ présentent un dépôt de peptide $A\beta$ dans le cortex plus important que les non-porteurs de l'ApoE $\epsilon 4$ (100).

c. La SORL1

La SORL1 semble également impliquée en tant que facteur de risque de la MA (101). C'est un récepteur qui favorise le transport des vésicules de la surface cellulaire jusqu'au réticulum endoplasmique de l'appareil de Golgi. Il fait partie de la famille des récepteurs du domaine Vsp10p et comprend cinq récepteurs transmembranaires de type I (102). La SORL1 est

également connue comme un récepteur de l'ApoE. Elle dirige ainsi l'APP par endocytose afin que celle-ci soit recyclée et occupe un rôle important dans la production de peptide A β . Il a été montré qu'un déficit en SORL1 était associé à des niveaux de peptides A β plus élevés et que son expression serait également réduite chez les personnes présentant la MA (101, 103).

➤ **Les maladies cérébrovasculaires**

Les maladies cérébrovasculaires telles que les infarctus et les lésions de la substance blanche entre autres tendent à augmenter le risque de MA. En effet, les analyses cérébrales post-mortem, indiquent qu'entre 6 et 47 % des patients présentant la MA, présentent également une maladie vasculaire associée notamment une angiopathie amyloïde et des infarctus hémorragiques (49, 104).

➤ **Facteur de risque cardiovasculaire.**

Un certain nombre de facteurs de risques cardiovasculaires (FDR) augmentent le risque de développer la MA (105, 106). L'étude de Norton *et al.*, (107), a suggéré qu'en Europe et qu'aux Etats-Unis, un grand nombre de cas de MA pourrait être attribuable à des FDR potentiellement modifiables comme l'hypertension artérielle (HTA), le diabète de type 2 (DT2), l'obésité et le tabagisme.

○ ***L'hypertension artérielle***

Plusieurs études ont rapporté que L'HTA est un FDR de la MA (108, 109). En effet L'HTA chronique peut provoquer une augmentation de la rigidité vasculaire et une diminution de « la pulsatilité » des parois vasculaires. Cela peut ainsi conduire à une hypoperfusion en oxygène, une ischémie et une hypoxie cérébrale qui pourrait au final contribuer aux dépôts de peptides A β dans le cortex cérébral (110).

○ *Le diabète de type 2*

Les études épidémiologiques tendent à indiquer une association entre le DT2 et le risque de développer le MA (111–113). Différents mécanismes comme une insulino-résistance, un déficit en insuline, une toxicité liée à l'hyperglycémie et une inflammation vasculaire en autres, ont été évoqués pour expliquer cette association. En 1999, l'étude de Rotterdam qui avait pour objectif de déterminer l'influence du DT2 sur le développement un TNC majeur dont la MA, a montré que le DT2 doublait presque le risque de développer la MA (114). D'autres études ont confirmé ces résultats ; notamment la méta-analyse de Cheng *et al.*, (115) qui a montré que le risque global de développer la MA était plus élevé chez les personnes diabétiques comparativement aux personnes non diabétiques. Les études animales ont montré qu'un déficit en insuline ou une insulino-résistance, pouvait stimuler l'action des β et γ sécrétases et entraîner une diminution de la clairance des peptides A β . Cela aurait ainsi pour conséquence d'augmenter l'accumulation des peptides A β dans les tissus cérébraux (116). De plus, l'insulino-résistance et/ou le déficit en insuline pourrait également induire une hyperphosphorylation de la protéine Tau à cause d'une activation anormale de GSK3 β (enzyme importante dans la phosphorylation de la protéine Tau).

○ *L'obésité*

Le rôle de l'obésité en tant que FDR reste à confirmer car les études présentent des résultats hétérogènes. Ainsi, la méta-analyse de Profenno, Porteinsson et Faraone., (117) a montré que les personnes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² avaient un risque plus important de développer la MA. Dans une autre étude, Fitzpatrick *et al.*, (118) ont montré que l'obésité à l'âge adulte constituait un FDR de la MA, mais qu'arrivées à un âge plus avancé (≥ 65 ans), les personnes ayant un IMC inférieur à 20 présentaient un risque plus important de TNC majeur. Enfin la méta-analyse réalisée par Anstey *et al.*, (119) a indiqué

que les personnes en insuffisance pondérale, en surcharge pondérale ou en situation d'obésité à un âge proche de 40 ans, ont un risque plus important de développer la MA.

- *La dyslipidémie*

Il a été montré que l'hypercholestérolémie favorise l'athérosclérose et peut avoir un effet délétère sur la barrière hémato-encéphalique ce qui pourrait augmenter le risque de développer la MA (120). De ce fait, il a été évoqué qu'un taux de cholestérol élevé pouvait représenter un FDR de la MA. Toutefois, cette hypothèse reste encore très discutée. À titre d'exemple, des études longitudinales ont montré que les personnes âgées d'une quarantaine d'années ayant un taux de cholestérol élevé avaient un risque plus élevé de développer la forme tardive de la MA (121, 122). Dans une autre étude prospective, Stewart *et al.*, (123) n'ont pas observé de relation entre un taux de cholestérol élevé à un âge proche de quarante ans et le développement ultérieur de la MA. Concernant les études de corrélation, Tan *et al.*, (124) en 2003 ont trouvé que le taux de cholestérol total dans le sérum n'était pas associé au risque de développer la MA, tout comme l'étude de Li *et al.*, (125) chez les personnes âgées de plus de 65 ans. En conclusion, d'autres études devront être menées pour montrer que la dyslipidémie est un FDR de la MA.

Des études interventionnelles semblent montrer une réduction de l'incidence et de la progression de la MA chez les personnes présentant une dyslipidémie traitée par statines (126, 127). Néanmoins, les études qui ont été menées par la suite n'ont pas apporté suffisamment de preuves permettant d'associer le traitement par statine à une diminution du risque de la MA (128–130).

- ***Le tabac***

La consommation de tabac semble également être un FDR de la MA (131). Il est actuellement établi que la consommation de tabac est susceptible de favoriser la production de radicaux-libres, d'augmenter le stress oxydant et d'endommager les tissus vasculaires. Les premières études ont évoqué la consommation de tabac comme un facteur de protection de la MA (132). Dans une méta-analyse, Cataldo *et al.*, (133) ont montré que huit études liées à l'industrie du tabac, ont suggéré que le tabagisme avait un effet protecteur contre la MA, mais qu'en revanche 14 études sans liens avec l'industrie du tabac ont montré qu'il existait un risque pouvant être 1,5 fois supérieur chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. Ainsi, il semble établi que la consommation de tabac est un facteur de risque de la MA.

- **La dépression**

La dépression touche un grand nombre de personnes âgées et peut provoquer une altération du fonctionnement cognitif (134,135). C'est un des symptômes comportementales et psychologiques que l'on retrouve fréquemment chez les personnes présentant la MA. Les données de la littérature semblent montrer que la dépression pourrait être un facteur de risque de la MA. En effet, la méta-analyse menée par Ownby *et al.*, (136) a montré que les antécédents de dépression confère 1,9 fois plus de risque de développer la MA à un âge ultérieur. Après avoir enquêté auprès de 1953 personnes présentant la MA, l'étude MIRAGE avait également montré que les personnes présentant des symptômes dépressifs étaient susceptibles de développer la MA ultérieurement (137).

➤ **Les troubles du sommeil**

Il semblerait que les troubles du sommeil pourraient représenter un FDR de la MA. La récente méta-analyse de Shi *et al.*, (138) a montré que les personnes souffrant de troubles du sommeil notamment d'insomnie et de troubles respiratoires du sommeil (Apnées ou hypopnées) présentent un risque plus élevé de développer la MA.

1.3.8 Facteurs de prévention de la MA

➤ **La pratique d'activité physique**

La littérature scientifique tend à montrer que la pratique d'activité physique (AP) à un effet préventif sur la survenue de la MA. En effet, l'étude longitudinale de Zaldy *et al.*, (139) a montré que les personnes qui pratiquaient peu d'activités physiques étaient plus à risque de développer la MA, suggérant que la pratique d'AP régulière aurait un rôle préventif. De façon similaire, Larson *et al.*, (140), dans une autre étude longitudinale, ont montré que la pratique AP (plus de 3 séances par semaine) était associée à un risque moins élevé de développement de la MA. Dans une méta-analyse, Hamer et Chida., (141) ont montré que la pratique d'AP pouvait réduire le risque de MA de 45 %. Cet effet préventif serait lié aux différents bénéfices que procurent l'AP sur les FDR cardiovasculaires (pression artérielle, l'obésité, fonction endothéliale etc.) mais aussi à d'autres mécanismes physiologiques telle que l'augmentation des facteurs neurotrophiques.

➤ **Les réserves cognitives.**

Plusieurs études ont rapporté que les réserves cognitives qui sont la capacité du cerveau à résister aux effets du vieillissement normal ou aux TNC majeur, pouvaient ralentir le déclin cognitif chez les personnes présentant la MA (33,142). Différents facteurs comme le niveau

d'éducation, les activités professionnelles cognitivement stimulantes ou encore des activités de loisirs diverses ont été identifiées par Stern *et al.*, (32) comme pouvant favoriser le développement des réserves cognitives. Dans une étude cohorte prospective, Amieva *et al.*, (143) ont montré que les réserves cognitives pourraient contribuer à un délai plus long entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la MA chez les personnes ayant un niveau d'éducation élevé.

1.3.9 Thérapies et MA

a. Thérapies médicamenteuses

Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitements curatifs pour la MA. Les traitements sont essentiellement symptomatiques et leur but est d'améliorer temporairement les symptômes cognitifs de la maladie en augmentant les taux de neurotransmetteurs au niveau cérébral, mais aussi les SCPD. Ils ne permettent pas d'empêcher la progression de la maladie et leurs efficacités ont été décrites comme étant modestes (144). On distingue deux classes de médicaments qui sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs du N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). En raison de leur pertinence clinique discutable et des évènements indésirables (EI) que procurent ces traitements (Syncope, bradycardie, etc.), la HAS a donné un avis favorable au non remboursement de ces médicaments en Aout 2018 (59). Les principaux traitements sont présentés dans le tableau 2.

○ Le système cholinergique et les traitements associés

La mort des cellules cholinergiques dans le septum, l'hippocampe, le noyau basal de Meynert et dans le cortex a été observée chez les personnes présentant la MA (145). Cela va entraîner une diminution de la synthèse d'acétylcholine (Neurotransmetteur excitateur important dans le fonctionnement du système nerveux central) et une altération des fonctions cognitives (145). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont les premiers médicaments à avoir été

administrés aux patients présentant la MA. Ils augmentent la quantité d'acétylcholine dans l'espace synaptique en bloquant l'acétylcholinestérase, enzyme qui dégrade l'acétylcholine dans la fente synaptique. Toutefois, ces traitements ont de nombreux EI notamment sur le système nerveux vagal. Ils peuvent aussi provoquer des états d'agitation et de confusion. Trois médicaments sont actuellement à la vente : Le donepezil, la rivastigimine et la galantamine (Voir tableau 2).

- **Le système glutaminergique et les traitements associés.**

Les neurones glutamatergiques régulent la plasticité synaptique, la croissance et la différenciation neuronales, ainsi que les capacités cognitives (146). Dans la MA, la libération de glutamate anormalement prolongée dans le cortex, va entraîner une activation excessive de son récepteur NMDA et une accumulation de glutamate dans les synapses. Ce processus va induire un effet neurotoxique (excitotoxicité) et la mort des neurones (147). La mise sur le marché de la mémantine, qui est un antagoniste voltage dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée avait été initialement réservée aux stades modérément sévères.

- **La supplémentation**

 - La vitamine E*

La vitamine E (Alpha tocopherol), qui est connue pour sa propriété antioxydante et présente dans une variété d'aliments, notamment dans les huiles végétales, les noix et graines, pourrait avoir un impact bénéfique sur les neurones corticaux et jouer un rôle dans le traitement de la MA (148). Toutefois, les preuves des bénéfices sur les fonctions cognitives et le ralentissement du déclin fonctionnel restent limitées et aucune recommandation de prescription dans la MA ne peut être préconisée (149).

Le ginkgo biloba

Le ginkgo biloba est une substance extraite de l'arbre Ginkgo biloba qui possède des propriétés antioxydantes (150). Des essais cliniques randomisés et contrôlés ont évalué l'effet de la supplémentation en ginkgo biloba sur les performances cognitives des personnes présentant un TNC mais les résultats ont été divergents (151, 152). Ainsi le Ginkgo biloba semble ne pas avoir d'effet sur le ralentissement du déclin cognitif chez les personnes présentant un MA.

Tableau 2 : Principaux traitements pharmacologiques et effets secondaires.

| <u>ANTICHOLINESTERASIQUE</u> | <u>Effets indésirables</u> |
|-------------------------------------|---|
| Donépézil Aricept | Bloc Atrio ventriculaire, Anorexie, diarrhée, HTA, nausée, vomissement, syncope, vertige, torsade de pointes, perte de poids, maux de tête |
| Galantamine Reminyl | Bloc atrio ventriculaire, Anorexie, diarrhée, nausée, vomissement, syncope, perte de poids, céphalée |
| Rivastigmine Exélon | Douleur abdominale, fibrillation atrial, bloc atrioventriculaire, diminution de l'appétit, diarrhée, céphalée, vertige, nausée, vomissement |
| <u>ANTAGONSITE NMDA</u> | |
| Mémantine Ebixa | Confusion, Constipation, diarrhée, vertiges, vomissement. |

b. Thérapies non médicamenteuses

Tous les consensus d'experts recommandent de proposer les approches non-médicamenteuses comme stratégie sur lesquelles s'appuyer dans la prise en soins des personnes présentant la MA (22). Les thérapies non-médicamenteuses semblent avoir des effets bénéfiques sur le ralentissement du déclin cognitif tel que la cognition globale, la mémoire, l'attention, mais

aussi sur les capacités fonctionnelles et les SCPD (153). Les thérapies non médicamenteuses proposées dans la MA comportent :

- Les programmes de stimulations cognitives comprenant : (i) Les ateliers cognitifs qui consistent à utiliser des jeux de mots (ex., mots croisés, mots mêlés etc), des jeux à énigmes et autres ateliers mémoire ; (ii) Les ateliers de réminiscence sur les événements du passé du patient; (iii) Les ateliers sensoriels qui ont comme objectif de stimuler le goût, l'odorat, l'ouïe et de permettre aux patients de retrouver une forme d'indépendance. Une méta-analyse Cochrane en 2012, après avoir analysé 15 essais contrôlés et randomisés, a montré que les programmes de stimulations cognitives étaient bénéfiques sur les fonctions cognitives et la QdV des personnes présentant la MA à un stade léger à modéré, mais manquaient toutefois de standardisation dans leur méthodologie et n'avaient pas d'effet sur le SCPD (154).

- Les activités de loisirs et récréatives comprenant : (i) L'art-thérapie qui consiste à donner accès à un autre langage à travers l'utilisation de peinture, de crayons et doit permettre aux patients de prendre du plaisir et retrouver de la confiance en soi; (ii) La musicothérapie qui permet également aux personnes de prendre du plaisir et de rompre de l'isolement à travers des moments de chants et de musique.

Les activités de loisirs et récréatives semblent montrer également un effet bénéfique sur la QdV, le ralentissement des capacités mnésiques, mais aussi de diminuer les SCPD chez les personnes présentant un TNC léger ou majeur (155, 156).

- L'ergothérapie semble également montrer des effets bénéfiques sur les capacités fonctionnelles des personnes présentant la MA à un stade léger à modéré. Après avoir analysé 25 études incluant des séances d'ergothérapie, Matilla-Mora *et al.*, (157) ont montré que cette thérapie non médicamenteuse procurait de réels bénéfices dans les AVQ de patients présentant la MA, et permettait également de diminuer les SCPD.

- L'AP et notamment l'entraînement aérobie (EA) fait partie des thérapies non pharmacologiques qui sont largement étudiées. Plusieurs essais randomisés et contrôlés ont évalué l'effet d'EA chez les personnes présentant la MA à un stade léger à modéré, vivant à domicile ou en institution (158,159). Bien que les études montrent un effet modeste de l'EA sur les fonctions cognitives chez les personnes présentant un TNC majeur, les bénéfices sur les capacités physiques, les SCPD et sur le ralentissement du déclin fonctionnel ont été observés (10). En France la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 (article 144.L1172-1), valorise l'AP et permet au médecin traitant de prescrire une activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient.

Dans la partie suivante, nous présenterons les données de la littérature scientifique qui se sont intéressées à l'effet de l'EA chez les personnes sans TNC ainsi que chez les personnes présentant la MA.

2. Activité physique et entraînement aérobie

2.1 Définitions

Selon Caspersen *et al.*, (160) l'activité physique est un terme large qui désigne tout mouvement corporel réalisé par le muscle squelettique et qui augmente la dépense énergétique et la fréquence cardiaque (FC). Elle inclut les activités professionnelles, les tâches ménagères, le jardinage, mais aussi la marche, musculation et toutes autres activités sur machines, aquatiques et subaquatiques. Néanmoins, elle est à différencier de l'EA qui fait référence à une pratique d'AP structurée, planifiée et répétitive ayant pour but principal d'améliorer la condition physique (160). Le collège américain de médecine du sport définit la condition physique comme une aptitude à effectuer des activités physiques intenses et à maintenir cette aptitude tout au long de la vie. Elle est associée à un faible risque de développer des maladies liées à la sédentarité (ex. Obésité, HTA, DT2 etc.) (161). L'évaluation de la condition physique est réalisée à travers différents composants qui sont (a) la souplesse musculosquelettique (b) la composition corporelle (c) l'endurance musculaire (d) l'endurance cardiorespiratoire (161). L'endurance cardiorespiratoire est un élément important de la condition physique en raison de sa relation avec les maladies cardiovasculaires et le risque de décès toutes causes confondues. Elle est définie comme la capacité à fournir et à transporter l'oxygène par l'organisme (poumons, cœur, vaisseaux sanguin) afin qu'il soit utilisé par les muscles lors d'AP (162). Ainsi, les études montrent qu'une endurance cardiorespiratoire élevée est associée à une diminution des maladies cardiovasculaires et des risques de décès toutes causes confondues (163). Cette capacité est donc très importante à évaluer que ce soit chez les personnes en bonne santé ou présentant tous types de pathologies chroniques. Plusieurs tests maximaux et sous maximaux ont été validés afin d'évaluer l'endurance cardiorespiratoire.

2.2 Evaluation de l'endurance cardiorespiratoire.

2.2.1 Paramètres maximaux

a. La consommation maximale d'oxygène

L'endurance cardiorespiratoire est évaluée par des critères de performance. Le critère de référence est la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) c'est-à-dire lorsque la VO_2 plafonne au maximum de l'effort. Selon Fick, elle est le produit du débit cardiaque maximal (Q_{max}) et de la différence maximale artérioveineuse en oxygène (O_2) [$VO_{2max} = Q_{max} \times (Da - vO_{2max})$]. Néanmoins ce plateau n'est pas toujours atteint et on évoquera dans ce cas la notion de consommation maximale d'oxygène pic (VO_{2pic}) (164). Ces valeurs sont généralement exprimées en millilitres par kilogramme de poids corporel par minute ($ml^{-1}/min^{-1}/kg^{-1}$) ou en litre par minute (l/min^{-1}). Ainsi, plus la VO_{2max} ou VO_{2pic} sont élevées, meilleure est l'endurance cardiorespiratoire du sujet. Afin d'évaluer ces paramètres, une épreuve d'effort maximale en laboratoire est généralement réalisée, soit sur une bicyclette ergométrique ou soit sur un tapis roulant. Pour mesurer directement la VO_{2max} ou VO_{2pic} , le sujet porte un masque qui est relié à un ergospiromètre. Ce dernier permet de mesurer simultanément des débits de gaz et des fractions partielles, en O_2 et en dioxyde de carbone (CO_2). De ce fait la VO_{2max} ou la VO_{2pic} seront calculées selon la formule suivante : [(Volume d'air inspiré (VI) x Fraction d' O_2 dans l'air inspiré (FIO_2)) - (volume d'air expiré (VE) x Fraction d' O_2 dans l'air expiré (FEO_2))]. Cette technique nécessite cependant un matériel onéreux et un personnel formé. Ainsi lorsque de tels outils ne sont pas disponibles, l'endurance cardiorespiratoire peut être estimée par les équivalents métaboliques (METs = equivalent metabolic task en anglais) (165).

b. Les équivalents métaboliques

Le concept de MET a été conçu principalement pour des enquêtes épidémiologiques dans le but d'étudier les pratiques d'AP des populations interrogées mais également leur niveau de

sédentarité (166). À l'origine un MET correspond au métabolisme de base, c'est-à-dire à la consommation d'O₂ par l'organisme pour assurer son bon fonctionnement. Il est égal à 3,5 ml/kg⁻¹/min⁻¹. Ainsi, le MET est également utilisé comme moyen d'estimer l'intensité et la dépense énergétique d'une AP de façon comparable entre des personnes de poids différents (166). Contrairement à la VO₂, les METs donnent une indication sur ce que le sujet est capable de réaliser comme AP dans la vie quotidienne (ex.5 Mets= marche rapide à 4 km/h). De façon similaire à l'évaluation de la VO_{2max} ou VO_{2pic}, un test d'effort maximal sur tapis roulant ou sur bicyclette ergométrique peut être réalisé pour mesurer les METs. Ainsi, plus ils sont élevés à la fin de l'épreuve, et plus on considérera que le sujet sera capable de réaliser une AP intense et aura une endurance cardiorespiratoire élevée (voir tableau 3) (166). L'ACSM propose deux formules permettant de calculer les METs lors d'une épreuve d'effort (167) :

$$\text{Sur vélo : METs} = \frac{[(12,3 \times \text{Watts}) + (3,5 \times \text{poids})]}{(\text{Poids} \times 3,5)}$$

$$\text{Sur tapis roulant : METs} = \frac{(\text{Vitesse} \times 0,1) + (\text{pente}/100 \times 1,8 \times \text{vitesse}) + 3,5}{(3,5)}$$

Tableau 3. Activité physique de 1 – 13 MET adaptée du questionnaire des vétérans de Myers et al., (166)

| | |
|----------------|--|
| 1 MET | Manger, s'habiller, travailler à un bureau |
| 2 METs | Prendre une douche, descendre 8 marches |
| 3 METs | Marcher lentement autour de la maison, balayer, passer l'aspirateur, |
| 4 METs | Pousser une tondeuse, ratisser les feuilles, peindre, faire de la menuiserie légère. |
| 5 METs | Pratiquer une marche rapide (4km/h), danser, laver sa voiture. |
| 6 METs | Jouer 9 trou de golf en portant son sac, tondre le gazon avec une débroussailleuse, faire de la menuiserie lourde. |
| 7 METs | Bêcher, creuser, porter 27 kgs, jouer au tennis |
| 8 METs | Déménager, monter des escaliers, faire du jogging |
| 9 METs | Faire du vélo, scier du bois, sauter à la corde |
| 10 METs | Faire un jogging à 9.6 km/h, pratiquer une marche rapide en montée, faire du vélo en montée |
| 11 METs | Faire du ski de fond, pratiquer le basketball |
| 12 METs | Réaliser une course rapide à 12.6 km/h, |
| 13 METs | Pratiquer une activité de compétition comme l'aviron, sprint, randonnée. |

2.2.2 Paramètres sous maximaux

a. *Les seuils ventilatoires*

L'analyse de la ventilation au cours d'un effort maximal peut mettre en évidence deux seuils ventilatoires. Le premier seuil appelé seuil aérobie (SV_1), défini par Beaver *et al.*, (168) se traduit par un décrochement simultané de la ventilation et de la production de dioxyde de carbone (VCO_2). Le SV_1 peut être un bon index pour refléter l'endurance cardiorespiratoire d'un sujet car il est corrélé à la VO_{2max} (169). À partir de ce seuil, l'équivalent respiratoire en O_2 augmente (c.-à-d., le nombre de litre d'air ventilé (V_E) pour apporter un litre d' O_2 (VO_2) à l'organisme - (V_E/VO_2)) (170). La détermination du SV_1 repose sur le fait que les ions H^+ , qui augmentent lors de la production de lactate, sont tamponnés par les ions bicarbonates (HCO_3^-). Cela va induire une augmentation de CO_2 qui va stimuler la ventilation, en réponse à la variation de concentration sanguine en CO_2 (voir figure 3). Ainsi le SV_1 sera mis en évidence par une rupture de la relation (VO_2/VCO_2). Le SV_1 se situerait entre 55 % et 65 % de la VO_{max} chez les personnes sédentaires tandis que chez les personnes entraînées, il pourrait dépasser ces valeurs pour atteindre 75 % à 85 % de la VO_{2max} . Le SV_1 peut être également estimé à partir de la fréquence cardiaque maximale théorique (FCMT) où il se situe autour de 60 % à 70 %, à partir de la fréquence cardiaque de réserve (FCR) où il se situe entre de 50 % et 65 % et à partir de la perception de l'effort (Borg 12 -13) (171).

Le second seuil ventilatoire (SV_2) est associé à une seconde hyperventilation mais avec une augmentation plus importante de V_E par rapport à VCO_2 (172). Le SV_2 correspond également à une augmentation des équivalents respiratoires en CO_2 (c.-à-d. le nombre de litre d'air ventilé pour extraire un litre de CO_2 de l'organisme - (V_E/VCO_2)). Au niveau cellulaire, le SV_2 s'explique par une diminution du stock d'ions bicarbonates (HCO_3^-) dans le sang qui induit une augmentation de la quantité d'ions H^+ et donc de l'acidose métabolique. Cette

augmentation de l'acidose va stimuler les chémorécepteurs périphériques des corps aortiques et augmenter la ventilation.

Paramètres ventilatoires

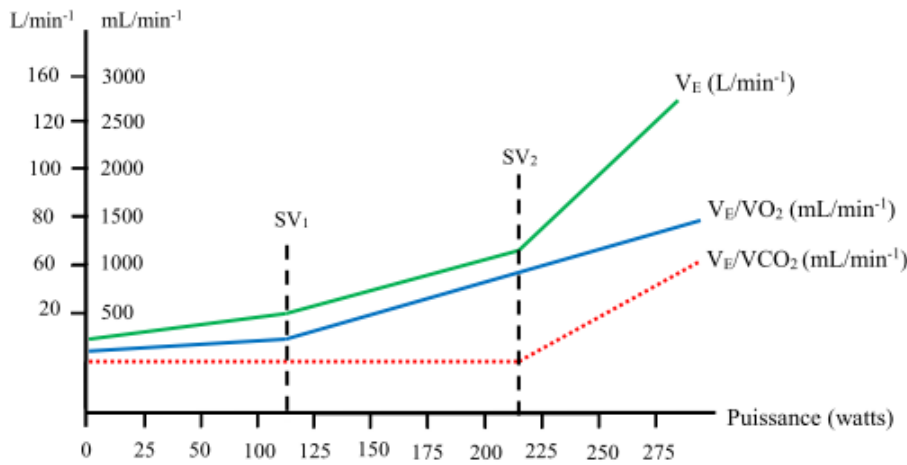


Figure 3. Représentation du débit ventilatoire (V_E), des équivalents respiratoires en oxygène (VO_2) et en dioxyde de carbone (VCO_2) en fonction de la puissance en watts. Les seuils ventilatoires (SV_1) et (SV_2) sont estimés respectivement en fonction de l'augmentation du rapport V_E/VO_2 et du rapport V_E/VCO_2 .

b. Les tests de terrain

Les tests de marche sont couramment utilisés pour évaluer l'endurance cardiorespiratoire que ce soit chez des personnes âgées, des personnes présentant une maladie chronique ou en bonne santé (173, 174). Ils consistent à parcourir la plus grande distance sur un temps accordé. Ce sont des tests sous-maximaux qui sont peu coûteux, qui demandent peu de matériel et qui peuvent être réalisés à l'intérieur comme à l'extérieur. Les principaux tests connus sont ceux de 2 minutes, de 6 minutes et de 12 minutes de marche (173). Néanmoins, le test de 6 minutes de marche (TDM6) semble être le plus utilisé chez les personnes âgées mais également chez les personnes présentant une pathologie cardiovasculaire ou une pathologie respiratoire (174–176). En effet, dérivé du test de 12 minutes de marche de Cooper, il a été introduit pour la première fois par Lipkin en 1986, chez des sujets insuffisants cardiaques (174). Il permet d'évaluer l'endurance cardiorespiratoire en un temps relativement court et présente une corrélation positive avec la VO_{2pic} (174, 177). Bien que le TDM6 présente des critères de contres indications absolus tels qu'un angor instable, la présence d'un syndrome

coronarien aigu récent et des critères relatifs tels qu'une HTA non contrôlée et la présence d'une tachycardie de repos ($FC > 120$ bpm), les études chez les personnes âgées ne semblent pas observées d'EI suite au test (178). La distance parcourue est la mesure principale du TDM6. Ainsi, elle reflète l'endurance cardiorespiratoire du sujet (179).

2.3 Entraînement aérobie et ses principaux composants

L'EA est communément pratiqué pour améliorer l'endurance cardiorespiratoire dans la population générale incluant différentes pathologies (180–182). Néanmoins, les bénéfices obtenus par un EA dépendent de différents paramètres comme l'intensité, la durée, la fréquence des séances, de la durée des programmes et de la condition physique de base des personnes. Ces différents facteurs vont ainsi permettre d'adapter les programmes proposés aux patients et favoriser une amélioration de l'endurance cardiorespiratoire (183).

o L'intensité

L'intensité fait référence à la charge physique et psychologique que va représenter l'entraînement. Elle peut se mesurer et être programmé par un pourcentage de la VO_{2max} ou VO_{2pic} , de la FCMT, la fréquence cardiaque de réserve (FCR), par la perception de l'effort (ex. échelle de Borg) et par les METs (ex. AP modérée = 3 à 5,9 METs). Chez les personnes âgées, des améliorations de la VO_{2max} ont été rapportées pour des entraînements ayant une intensité comprise 35 % et 80 % de la FCR ou 60 à 90% de la FCMT (184,185). De façon détaillée, les gains sur la VO_{2max} étaient majorés lorsque l'intensité des entraînements était au-dessus de 70 % de la FCMT avec des gains maximaux pour des intensités proches de 90 % de la FCMT. Au-delà de cette zone, les gains sur la VO_{2max} ne seraient pas meilleurs et pourraient provoquer la survenue d'EI comme des blessures musculaires, la sensation de fatigue ou encore des pathologies cardiaques (186). Des AP ayant une intensité comprise entre 3 et 6 METS montrent également des gains sur la VO_{2max} chez les personnes âgées.

- ***La fréquence des entraînements***

La notion de fréquence, fait référence au nombre de séances d'entraînement par semaine. Ainsi la fréquence pour améliorer la VO_{2max} chez des personnes âgées se situerait entre 2 à 4 séances d'entraînement par semaine chez des personnes âgées (187,188). Au-delà les gains ne seraient pas plus importants.

- ***La durée des séances d'entraînement***

Des améliorations de la VO_{2max} ont été constatées chez des personnes âgées, après EA comprenant au moins 20 minutes par séance (189). Toutefois, une durée d'entraînement comprise entre 30 et 50 minutes par séance, favoriserait une meilleure capacité aérobie par rapport à des entraînements plus courts ou plus longs. Par ailleurs, des durées d'entraînement trop longues pourraient provoquer une diminution des performances et également provoquer une fatigue musculaire importante (190).

- ***La longueur des programmes***

La longueur des programmes fait référence aux nombres de semaines, de mois ou d'années qui ont été programmés. Les gains de VO_{2pic} chez les personnes âgées peuvent apparaître dès 6 semaines comme l'ont observé Beal *et al.*, (191). Des améliorations de la VO_{2max} ont été observées après des programmes d'entraînement pouvant aller jusqu'à plus de 48 semaines et cela malgré la diminution de l'endurance cardiorespiratoire liée au vieillissement (192, 193).

La condition physique de base

Les personnes âgées représentent une population à haut risque de sédentarité. Le repli sur soi associé à une diminution des temps de pratique d'AP conduisent avec le temps au déconditionnement à l'effort physique. Les personnes âgées déconditionnées à l'effort avec

une VO_{2max} initial faible, semblent présenter des gains plus importants que les personnes ayant une meilleure condition physique, pour un entraînement de même intensité (194).

L'amélioration de l'endurance cardiorespiratoire à la suite d'un EA, est influencée par plusieurs facteurs qui vont ensemble déterminer un effet dose-réponse. Pour atteindre cet effet, il existe différents types d'EA dont les principaux sont l'entraînement de type continu et l'entraînement de type intermittent.

2.4 Les deux principaux types d'entraînement

2.4.1 L'entraînement aérobic de type continu (EATC)

L'entraînement aérobic de type continu (EATC) est basé sur le maintien d'une charge de travail à une intensité modérée durant un temps donné (195) (Voir figure 4A). Le métabolisme aérobic sera ainsi principalement sollicité afin de produire de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) à partir majoritairement de lipides, de glucides et d'acides aminés mais de façon moins importante. La détermination de cette intensité peut être réalisée selon la fréquence cardiaque maximale (FC_{max}) atteinte lors d'un test d'effort. Une zone d'entraînement comprise entre 60 et 80% de la FC_{max} est généralement ciblée (196). L'utilisation de la FCR décrite par Karvonen est une méthode également utilisée, consistant à intégrer la FC de repos (FC_{repos}) comme un critère d'intensité. Elle se calcule de la façon suivante : $FCR = [FC_{repos} + x\% (FC_{max} - FC_{repos})]$. Cette formule permet d'atteindre des intensités d'efforts supérieures à la méthode utilisant la FCMT (167). D'autres méthodes consistent à utiliser le SV_1 comme intensité d'entraînement quand l'analyse de la consommation d' O_2 a pu être effectuée. Il est également possible d'utiliser une intensité d'effort en fonction d'une puissance maximale (watts) ou d'une vitesse maximale. Ces dernières sont mesurées respectivement sur bicyclette ergométrique et tapis roulant lors d'un

test d'effort. Ainsi un pourcentage situé entre 65 % et 75 % de la puissance maximale ou de la vitesse maximale sera recherché. Enfin, l'utilisation de la perception de l'effort qui a été mise en relation avec des pourcentages de la FC_{max} et de la VO_{2max} , peut être utilisée lorsqu'on ne possède pas d'outils permettant de monitorer la FC ou que les seuils ventilatoires n'ont pu être mesurés (197). Les échelles les plus utilisées sont les échelles visuelles analogiques cotées de 0 à 10 et l'échelle de Borg (198). La recherche d'une difficulté perçue comme étant modérée sera visée.

2.4.2 L'entraînement aérobic de type intermittent (EATI)

L'entraînement aérobic de type intermittent (EATI) a été formalisé pour la première fois par le cardiologue allemand H.Reindell dans le cadre d'une réadaptation cardiovasculaire (199). Par la suite, ce type d'entraînement a inspiré le modèle sportif et l'entraînement d'athlètes (200). L'entraînement intermittent est basé sur une charge de travail à une intensité élevée (≥ 80 % FCMT) durant un temps d'effort court, suivie d'une phase de récupération plus longue à une intensité plus faible ($\leq 70\%$) (201) (voir Figure 4B). Comparativement à l'entraînement continu, cette modalité d'entraînement permet de solliciter à la fois le métabolisme aérobic et anaérobic en favorisant l'utilisation des glucides pour produire de l'ATP et les fibres musculaires de type II durant les temps d'effort (202). Concernant la mise en place pratique de l'entraînement intermittent, les ratios du temps d'effort, appelés également « Pic », et du temps de récupération « Base » seront adaptés en fonction de la condition physique initiale du patient. Ainsi, ils seront programmés sous forme de minutes (ex. 1 minute / 4 minutes ou 1 minutes/ 2 minutes etc.). Concernant la charge de travail, elle peut être programmée en utilisant une puissance (watts) ou une vitesse (km/h) selon le matériel qui sera utilisé pour l'entraînement. Lorsque le test d'effort est réalisé avec analyse des gaz expirés et de la

VO_{2max} , la charge de travail de la base et du pic peut être programmée à une intensité égale respectivement au SV_1 et au SV_2 .

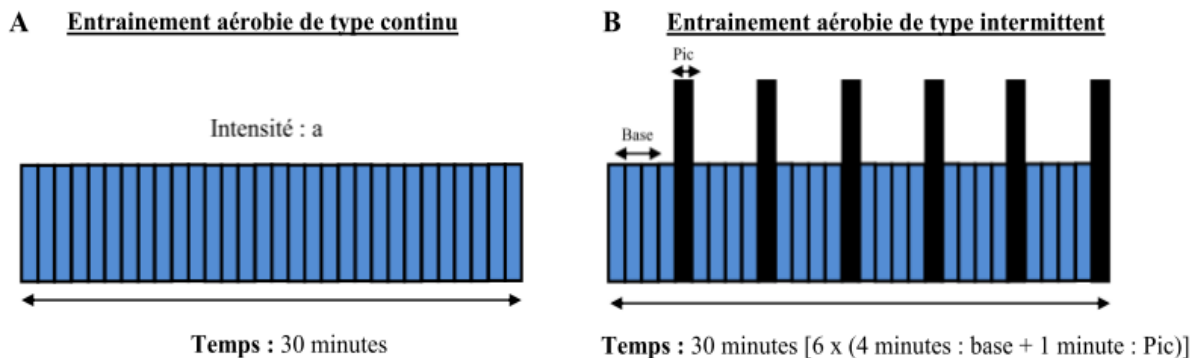


Figure 4 : A Exemple de séance d'entraînement aérobie de type continu ; l'intensité est identique durant l'ensemble de l'exercice : $a=70\%$ VO_{2max} . B Exemple de séance d'entraînement aérobie de type intermittent, l'intensité varie durant l'exercice : Base = 60% de la VO_{2max} durant 4 minutes, Pic = 80% de la VO_{2max} durant 1 minute.

2.4.3 Comparaison de l'EATC et EATI sur la VO_{2max}

D'après la méta-analyse de Milanovic *et al.*, (203) un entraînement intermittent permettrait d'obtenir des gains plus importants sur la VO_{2max} ($+1,2 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) comparativement à un entraînement de type continu, chez des personnes jeunes en bonne santé et adultes. Cependant, chez les personnes âgées, cette différence ne serait plus aussi claire et les avantages d'un entraînement intermittent sur la VO_{2max} pourraient être comparables à celui d'un entraînement de type continu (204). En effet, l'hétérogénéité des populations étudiées (c-à-d., le niveau de condition physique de base) et la variabilité des programmes (durée, intensité, temps, longueur) pourraient avoir un effet dose réponse différent sur l'amélioration de la VO_{2max} et atténuer l'effet plus important de l'EATI chez les personnes âgées (204). A ce jour aucune étude n'a rapporté que l'EATI améliore davantage l'endurance cardiorespiratoire comparativement à l'EATC chez des personnes âgées. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer les hypothèses avancées.

2.5 Effet de l'entraînement aérobie sur les grandes fonctions physiologiques.

2.5.1 Adaptation cardiovasculaire

○ *Le débit cardiaque (Q)*

Au cours d'un EA, le Q, qui est le produit de la FC (bpm^{-1}) et de la fraction d'éjection systolique (VES, $\text{ml}/\text{min}^{-1}$), augmente de façon à s'adapter au besoin énergétique et métabolique du muscle strié squelettique (205). Egal à environ 5 litres au repos, il peut augmenter jusqu'à atteindre 30 à 40 litres au cours d'un effort maximal chez les athlètes entraînés, comparativement aux personnes sédentaires où il atteint entre 15 et 20 l/min^{-1} (206). Toutefois, il est important de préciser que le Q à l'effort maximal n'est pas un facteur limitant car il atteint 80 % de sa capacité maximale. L'augmentation du Q_{max} à l'effort est le résultat d'une augmentation du volume sanguin en fin de diastole (volume télédiastolique) qui va étirer les parois du ventricule gauche et droit et augmenter la force de contraction du myocarde et donc du volume d'éjection systolique (VES) (207). L'augmentation du VES est due à l'augmentation du volume télédiastolique du ventricule lors du retour veineux et d'une éjection du sang plus importante à la fin de la systole. Ce mécanisme est appelé « loi de Frank-Starling » et a été mise en évidence à l'aide d'un cœur de grenouille par Otto Frank à la fin du XIX^{ème} siècle (208).

○ *Hypertrophie myocardique*

Durant un EA, la fréquence et la charge de travail vont provoquer une hypertrophie du myocarde qui se traduit par une augmentation de la masse myocardique et un épaississement des oreillettes et des ventricules (ventricule gauche en particulier). Décrit par Henschen *et al.*, (209), l'hypertrophie myocardique des personnes entraînées en endurance est un processus adaptatif et n'est pas pathologique, il constitue le cœur d'athlète.

- ***Volume sanguin***

L'EA provoque également une augmentation du volume sanguin (hypervolémie) (210, 211). A titre d'exemple, Heinicke *et al.*, (212) ont montré que le volume sanguin des personnes entraînées était plus élevé (+40%) comparativement à des personnes non entraînées. Cette augmentation de la volémie peut se mesurer après une séance et augmenter jusqu'à atteindre un plateau après 10 à 14 jours d'entraînement (210).

- ***La pression artérielle***

Malgré le fait que l'EA augmente la volémie, il est bien établi que la pression artérielle (PA) diminue au repos chez les personnes ayant une AP normale ou chez les personnes hypertendues après un programme d'EA (213). Les mécanismes sous-jacents de l'effet de l'exercice sur la PA sont d'origines multifactorielles. Ils incluent le remodelage vasculaire (214) et/ou des modifications de la fonction endothéliale (215), une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique (216), une amélioration de la fonction de l'oxyde nitrique (NO) (217), ainsi qu'une amélioration du système prostanoidé et rénine angiotensine (213).

- ***La fréquence cardiaque***

L'EA entraîne une diminution de la FC au repos mais également durant l'effort à un niveau sous maximal (218). Cette baisse de la FC_{repos} serait probablement secondaire à l'augmentation du VES au repos induit par l'entraînement et par à l'augmentation du tonus vagal inhérent au système nerveux parasympathique (219). Des études ont également montré que l'entraînement pouvait diminuer de 3 % à 7 % la FC_{max} (220). Cette diminution serait expliquée par un mécanisme similaire à celui de la baisse de la FC_{repos} mais aussi à une inhibition des récepteurs adrénergiques (c.à.d. Catécholamine : Adrénaline et noradrénaline) impliqués dans l'activation du système nerveux sympathique. En effet lors d'un exercice

physique, l'augmentation constatée de la FC est directement liée à une diminution de l'activité du système nerveux parasympathique (levée du frein vagal) au profit du système nerveux sympathique (libération des catécholamines circulantes) (219).

- ***Remodelage artérielle***

Il semble actuellement bien établi que les modifications des forces hémodynamiques incluant les contraintes de cisaillements (shear stress¹ en anglais) et la pression transmurale², peuvent conduire à des modifications des calibres, des artères et des artérioles (221). Ce remodelage a surtout été observé chez les personnes hypertendues, qui peuvent présenter une augmentation de l'épaisseur des parois artérielles ainsi qu'un rétrécissement du diamètre de la lumière. Chez les personnes entraînées le remodelage se traduit par une réduction des parois artérielles et une augmentation du diamètre de la lumière (222, 223). Ce remodelage artérielle chez les personnes entraînées, serait dû à l'augmentation du Q et aurait pour conséquence de diminuer les résistances vasculaires et d'améliorer la perfusion sanguine des muscles (224).

- ***Les vaisseaux sanguins***

L'EA semble être un bon stimulus pour favoriser l'augmentation du nombre de capillaires sanguins dans le muscle squelettique. Cette augmentation des capillaires garantit un apport d'O₂ et de nutriments aux muscles. Une des premières études à avoir démontré cela a été menée par Andersen et Henriksson (225). Les auteurs ont montré dans une étude non contrôlée, que 8 semaines d'EATC sur vélo à une intensité modérée avait conduit à une augmentation d'environ 20 % de la densité capillaire dans le muscle quadriceps. Par la suite, les études semblent confirmées ces résultats (226,227).

¹ Force de friction sur l'endothélium réalisé par le sang lorsqu'il traverse le vaisseau. L'augmentation du shear stress provoque la vasodilatation des vaisseaux sanguins et donc l'augmentation du diamètre des artères et artérioles par le biais de libération de NO.

² La pression transmurale est égale à la différence de pression intracardiaque et de la pression intrathoracique

2.5.2 Adaptation du système respiratoire

Après EA, les principales adaptations du système respiratoire sont une augmentation de la ventilation maximale qui résulte à la fois de l'augmentation du volume courant et de la fréquence respiratoire lors d'effort maximaux (228). Cette adaptation permettra d'augmenter le volume d'aire ventilé. Une augmentation du nombre d'alvéole est également observée, ce qui permet d'améliorer les échanges gazeux (229). Ainsi, cela va favoriser l'amélioration de la VO_{2max} et l'élimination du CO_2 (230).

L'EA tend à améliorer l'endurance et la force des muscles respiratoires, notamment des muscles intercostaux et du diaphragme ce qui les rend plus efficace au repos mais également à l'effort (231).

2.5.3 Adaptation musculosquelettique

Le muscle squelettique est un tissu dynamique composé de différents types de fibres qui subit un remodelage en permanence, en réponse à diverses réactions métaboliques et exigences fonctionnelles. Les fibres musculaires varient dans leurs propriétés mécaniques, biochimiques et métaboliques en fonction du type de fibres. Les muscles squelettiques contiennent principalement trois types de fibres : Type I, type IIa et type IIb. Ces trois types de fibres sont activés par des unités motrices et des motoneurones spécifiques.

○ Les fibres de type I

Les fibres de type I sont à contraction lentes et utilisent principalement le métabolisme oxydatif. Ce type de fibre est décrit comme étant très résistant à la fatigue mais également comme ayant une faible force et vitesse de contraction. Activée par des motoneurones d'un petit diamètre avec un seuil d'activation bas, la fibre de type I est souvent mobilisée pour des mouvements peu intenses et soutenus comme la posture. La fibre I est également décrite

comme ayant une activité mitochondriale, une forte vascularisation sanguine et une quantité de myoglobine importante, d'où son nom de fibre rouge (232).

- ***Les fibres de type IIa***

Les fibres de type IIa sont des fibres intermédiaires qui utilisent aussi bien le métabolisme oxydatif que glycolytique. Ce type de fibre a une résistance à la fatigue plus faible que la fibre de type I mais une force et une vitesse de contraction plus élevées qui permettent de répondre à des efforts plus intenses. La vascularisation, le volume mitochondrial et le contenu en myoglobine des fibres de type IIa, sont moins importantes que pour la fibre de type I.

- ***Les fibres de type IIb***

Les fibres de type IIb utilisent principalement le métabolisme glycolytique. Elles ont une vitesse et une force de contraction extrêmement importantes comparées aux fibres de type I mais sont très nettement moins résistantes à la fatigue. Les fibres de type IIb sont recrutées pour des efforts très intenses et brefs comme le sprint.

2.5.4 Adaptation mitochondriale

La mitochondrie est un organite responsable de la production d'énergie sous forme d'ATP. Pour produire de l'ATP elle utilise de l'O₂ par l'intermédiaire des chaînes respiratoires, la β-oxydation et du cycle de Krebs. Plus son activité est importante et plus l'extraction d'O₂ et la production d'ATP le sont également. La pratique d'EA semble être associée à une augmentation de la densité des mitochondries et de l'activité enzymatique mitochondriale, appelée biogenèse mitochondriale (233, 234). Les premiers travaux portant sur cette relation furent réalisés dans une étude animale comparative entre des poules et des pigeons voyageurs. Cette étude a montré que les pigeons voyageurs qui étaient amenés à voler sur de longue

distance avaient une densité mitochondriale musculaire plus importante que les poules qui elles ne volaient pas et ne parcouraient pas autant de distance dans le temps (235). Chez l'humain, les études montrent que l'EA favorise l'augmentation du volume et du nombre de mitochondries. A titre d'exemple, Montero *et al.*, (236), dans une étude non contrôlée incluant 16 sujets jeunes, ont montré une augmentation de la densité mitochondriale après 6 semaines d'entraînement en endurance, a raison de 3 à 4 séances par semaine. Plusieurs études suggèrent que l'exercice peut améliorer le fonctionnement et l'efficacité des mitochondries grâce au remodelage du réseau mitochondrial (233, 237).

3. Vieillessement et bénéfices de l'entraînement aérobie.

3.1 Le système cardiovasculaire.

En vieillissant, le système cardiovasculaire subit des modifications structurelles et fonctionnelles (238). Au repos les paramètres cardiovasculaires se modifient peu avec l'âge, c'est à l'effort que les effets du vieillissement sur la fonction cardiovasculaire sont les plus significatifs.

a. La fréquence cardiaque

Au repos, la FC semble être comparable chez les sujets jeunes et chez les personnes âgées. A l'effort, la FC_{max} diminue de 5-10 batt/min par décennie, quel que soit le niveau de pratique d'EA. Durant un effort sous-maximal, la FC s'accélère progressivement dans toutes les classes d'âges, cependant, chez les sujets âgés, la pente d'accélération est plus lente que chez les sujets jeunes, en raison de la diminution de la sensibilité des bêtarécepteurs myocardiques. Après un effort maximal, la tachycardie dure plus longtemps chez les sujets âgés que chez les jeunes et le temps de récupération est plus long.

L'EA est connu pour augmenter l'activité du système nerveux parasympathique au profit du système nerveux sympathique (239). Cette modification neuro-hormonale a comme effet d'abaisser la FC_{repos} même chez les personnes âgées. Concernant la FC après effort, il semble que l'EA favorise une diminution plus rapide de la FC chez les personnes âgées entraînées (240).

b. Le volume d'éjection systolique

En vieillissant, le VES diminue modérément en raison de la baisse de la précharge et de l'augmentation de la postcharge. Cependant l'EA semble atténuer ce déclin. En effet, la diminution de la FC_{repos} peut être observée après entraînement. Elle aura pour effet d'allonger

le temps de remplissage des ventricules, d'augmenter le volume sanguin total dans le ventricule, de diminuer les résistances périphériques et d'améliorer le « pompage » myocardique. Ces conditions sont ainsi favorables à une amélioration du VES chez les personnes âgées pratiquant un EA (241). L'amélioration du VES aura également pour conséquence d'améliorer le Q_{\max} chez les personnes âgées entraînées (242).

c. La pression artérielle

En vieillissant, les valeurs de la PA tendent à augmenter, notamment la PA systolique, en raison de la perte d'élasticité des parois artérielles. L'HTA touche environ 40 % des individus de plus de 65 ans et est impliquée dans 65 à 70% des accidents cardiovasculaires.

L'EA associé à un suivi hygiéno-diététique adéquat est un bon moyen non médicamenteux de diminuer les valeurs de PA chez les hypertendus et notamment les personnes âgées. L'étude de Cameron *et al.*, (243) a montré que les personnes âgées actives ont une PA plus basse que les personnes âgées sédentaires. Ishikawa *et al.*, (244) dans une étude prospective incluant 109 personnes hypertendues âgées de 30 à 69 ans, a montré une diminution significative des PA systolique et diastolique chez tous les sujets après 8 semaines d'EATC. Toutefois, il est à noter que la diminution de la PA était moins importante chez les personnes âgées comparativement à celle des personnes jeunes.

d. Les vaisseaux sanguins

L'endothélium vasculaire est constitué de cellules allongées disposées parallèlement au flux sanguin en monocouches qui tapissent les vaisseaux sanguins. Il occupe un rôle clé dans le bon fonctionnement des artères (245). Les cellules endothéliales vasculaires synthétisent et libèrent un large éventail de molécules biologiquement actives comme l'oxyde nitrique (NO) ou les prostacyclines. Ces dernières agissent de manière autocrine ou paracrine pour moduler

la structure artérielle et les fonctions vasodilatatrices en autres. Le vieillissement entraîne un épaissement et une perte d'élasticité des parois artérielles et un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire (246). D'autres facteurs tels que la sédentarité, l'HTA, peuvent également avoir un effet délétère sur l'endothélium vasculaire.

L'EA est connu pour augmenter le flux sanguin durant l'effort. Cette augmentation entraîne une accentuation de la pression pariétale entraînant à son tour une augmentation du NO et une vasodilatation des vaisseaux sanguins. La récente méta-analyse de Campbell *et al.*, (247), incluant 13 études interventionnelles comprenant des personnes âgées, a montré que l'EA semblait atténuer le déclin de la fonction de l'endothélium vasculaire au cours du vieillissement. Toutefois, cette méta-analyse n'a pas observé d'amélioration de la fonction endothéliale.

3.2 Le système respiratoire

a. La consommation maximale d'oxygène

Lors du vieillissement, la VO_{2max} diminue de l'ordre de 5 % à 10 % par décennie de façon non linéaire et s'accompagne d'une baisse des capacités fonctionnelles à l'effort. Une valeur de VO_{2max} inférieure à $14 \text{ ml/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ soit environ 4 METs, pourrait compromettre les capacités d'une personne âgée à réaliser les AVQ. Les modifications de la fonction myocardique incluant la diminution de la FC_{max} du VES et des résistances périphériques entraînent une diminution de la VO_{2max} (248).

De nombreuses études ont montré que l'EA induit une amélioration de la VO_{2pic} chez les personnes âgées (249), les gains pouvant aller de 20 % à 30 % selon les études (190). Hagbert *et al.*, (250), dans une étude randomisée contrôlée incluant 28 personnes âgées sédentaires, a trouvé une amélioration de la VO_{2max} (+22 %) dans le groupe entraîné (n=16), après 26 semaines d'EATC. Dans une autre étude non contrôlée, Seals *et al.*, (188) ont également

rapporté une amélioration de la VO_{2max} (+30 %), après 12 mois d'EATC d'intensité faible durant les 6 premiers mois puis d'intensité élevée durant les 6 derniers mois. Cette étude avait également souligné que l'amélioration de la VO_{2max} était expliquée par une augmentation de la $Da-vO_2$. Dans une autre étude contrôlée et randomisée intégrant cette fois un EATI, Vogel *et al.*, (187) ont observé une amélioration de la VO_{2pic} allant de 8,9 % à 16,6 %, dans une cohorte de 150 personnes âgées après 9 semaines

3.3 L'activité mitochondriale

Un grand nombre d'études chez l'animal et chez l'humain ont montré une diminution de l'activité mitochondriale avec le vieillissement normal (251). Des déclin fonctionnels ont également été signalés, notamment des réductions de la production d'ATP, de la respiration mitochondriale et des activités enzymatiques ainsi qu'une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (252, 253). Toutefois, des facteurs comme la masse grasse corporelle et le niveau de pratique d'activité physique ont une influence sur la capacité mitochondriale, pouvant expliquer des résultats parfois contradictoires selon l'étude de Distefano *et al.*, (254). Les hypothèses avancées seraient que l'ensemble de la chaîne respiratoire mitochondriale, accumulerait des dommages oxydatifs au cours du vieillissement inhérent de la production de ROS. En retour, ces dommages seraient responsables d'une augmentation plus importante de la production ROS par les mitochondries et d'un dysfonctionnement mitochondrial menant à l'apoptose cellulaire. Ces hypothèses n'ont pas été confirmées.

L'EA semble montrer un effet positif sur l'activité mitochondriale. Dans une étude animale Steiner *et al.*, (255) ont rapporté une augmentation de l'activité mitochondriale dans le muscle soléaire mais aussi dans plusieurs régions du cerveau (Cervelet, cortex, lobe frontal, hippocampe, hypothalamus). Cette activité a été mesurée par plusieurs marqueurs impliqués

dans la biogenèse mitochondriale (le Peroxysome proliferator-activated gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α), le régulateur silencieux de l'information T1, citrate synthase et ADN mitochondrial) après 8 semaines d'EATC sur tapis roulant. Des études semblent également montrer que l'EA pourrait augmenter l'activité mitochondriale chez les personnes âgées (256). Ainsi, Safdar *et al.*, (257) ont montré que le mode de vie et notamment le mode de vie physiquement actif était associé à une biogenèse mitochondriale et à une capacité oxydative et anti-oxydante préservées chez des personnes âgées, tandis que l'effet inverse était observé chez les personnes âgées ayant un mode de vie sédentaire.

3.4 Le système musculaire

Lors du vieillissement, on observe une modification de la composition corporelle, notamment une diminution de la masse musculaire, une augmentation de la masse grasse intra-musculaire et une augmentation du tissu conjonctif. Ce phénomène est appelé la sarcopénie et semble commencer dès l'âge de 30 ans (258). La sarcopénie va entraîner chez les personnes âgées une diminution de la force musculaire et peut avoir des conséquences graves (ex. Chutes, arthrite etc.) Le vieillissement touche de la même façon toutes les fibres musculaires, mais semble avoir un effet plus important sur les fibres de types II.

L'EA semble augmenter la masse musculaire chez les personnes âgées et permettrait de lutter contre la sarcopénie (259). Après biopsie du muscle gastrocnémien latéral, Coggan *et al.*, (260) dans une étude non contrôlée incluant 23 personnes âgées, ont montré une augmentation du pourcentage de fibres musculaires de type IIa comparativement au pourcentage de fibre de type I et IIb, qui lui, n'avait pas changé. Néanmoins, l'entraînement a induit une hypertrophie musculaire, qui a été mesurée par une augmentation significative de la section des fibres de type I (+12 %) et de type IIa (+10 %). La densité capillaire par mm² avait aussi augmenté pour l'ensemble des fibres musculaires après 9 à 12 mois d'EATC (marche ou jogging).

3.5 Le métabolisme énergétique

a. Métabolisme glucidique et diabète de type 2

Les modifications de la composition corporelle, notamment la diminution de la masse musculaire liée au vieillissement, semblent contribuer à la résistance à l'insuline observée chez les personnes âgées. Cela aurait comme conséquence le développement du DT2. Cette résistance à l'insuline constatée, qui pourrait être due à un déséquilibre entre la dépense et l'apport énergétiques, serait liée à la réduction des AP chez certaines personnes âgées (261). Des études ont montré que l'EA peut induire une élimination plus importante du glucose par le muscle en améliorant la sensibilité à l'insuline. À titre d'exemple, Wang *et al.*, (262) dans une étude non contrôlée incluant un petit groupe de 10 femmes non obèses, âgées de 66,7 ans, a montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline après une heure de marche. Dans une autre étude non contrôlée incluant 10 personnes âgées, Evans *et al.*, (263) ont rapporté une amélioration de l'action de l'insuline, après 10 à 12 mois d'EATC. L'étude contrôlée et randomisée de Baker *et al.*, (264) incluant 28 personnes âgées intolérante au glucose, a montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline après 6 mois d'EATC.

b. Métabolisme lipidique et dyslipidémie

La dyslipidémie est une concentration élevée d'un ou plusieurs lipides présents dans le sang : le cholestérol et les triglycérides. Elle constitue l'un des principaux FDR cardiovasculaires, notamment de l'athérosclérose (265). Le dosage du cholestérol dans le sang comprend le taux de cholestérol total (CT) et celui des fractions qui le transportent : les lipoprotéines de basse intensité (LDL-C) et les lipoprotéines de hautes intensités (HDL-C). On distingue 3 types de dyslipidémie selon le phénotype : l'hypercholestérolémie pure (CT > 2,20g/L), l'hypertriglycéridémie pure (>1,50 g/L) et l'hyperlipidémie mixte avec une augmentation

conjointe du taux de cholestérol et de triglycérides. Un taux élevé de LDL-C dans le sang (>1,6 g/L) a été évoqué comme une cause principale d'athérosclérose mais cette association reste controversée selon les études en raison des résultats divergents (266). Le HDL-C a été surnommé le « bon cholestérol » car il semble refléter la capacité du HDL à éliminer les molécules de cholestérol des cellules périphériques en excès, en les transportant dans le foie. Ainsi, un taux élevé de HDL-C dans le sang serait inversement associé à la survenue de maladies cardiovasculaires, notamment de l'athérosclérose, mais cela reste à confirmer (267). Après 20 ans, le taux de CT augmente progressivement pour atteindre un plateau entre 50 et 60 ans chez les hommes et un plateau entre 60 et 70 ans chez les femmes (268). La concentration de LDL-C augmente progressivement chez les hommes et les femmes après 20 ans tandis que la concentration de HDL-C semble rester stable (268). La concentration en triglycérides augmente progressivement chez les hommes atteignant des valeurs maximales à l'âge de 40 – 50 ans puis diminue par la suite tandis que chez les femmes, les valeurs continueraient d'augmenter tout au long de la vie (268).

L'EA semble avoir un effet bénéfique sur le taux de cholestérol (269). La revue de littérature de Fikenzer *et al.*, (269) incluant 10 études, a montré qu'un EA effectué avec une intensité entre 65% et 75 % de la FCR (soit 75 % à 85 % de la FC_{max} ou 65 % à 80 % VO_{2max}) d'une durée de 40 à 50 min par séance, 3 à 4 fois par semaine durant 26 à 40 semaines pouvait permettre d'abaisser le LDL-C de 4,76 % et le CT de 3,75 % et d'augmenter le HDL-C de 4,43 %. La méta-analyse de Kodama *et al.*, (270) incluant 25 études va également en ce sens et a montré une augmentation moyenne du HDL-C de 5 % après une période d'entraînement de 27 semaines, comprenant 3 à 5 séances hebdomadaires effectuées sur une durée moyenne de 40 min, à une intensité de 65% de la VO_{2max} . Chez des personnes âgées de plus de 50 ans, la méta-analyse de Kelley *et al.*, (271) incluant 28 études randomisées et contrôlées, a montré une amélioration du taux d'HDL-C et une diminution du ratio CT/HDL-C après EA .

3.6 Recommandations d'activité physique chez les personnes âgées présentant la MA.

En termes de promotion de l'AP pour les personnes âgées présentant la MA, les recommandations sont basées sur celles proposées aux personnes âgées quel que soit leur état de santé. Elles ciblent la pratique d'AP de loisirs tel que la marche, le vélo, la natation ou l'AP structurée (272, 273). Afin d'améliorer l'endurance cardiorespiratoire, les capacités fonctionnelles et de réduire le risque de dépression et du déclin cognitif, les études recommandent : (i) Soit au moins 150 minutes d'EA d'intensité modérée par semaine (ex marche rapide) (ii) Soit au moins 75 minutes d'EA vigoureuse (ex. vélo, jogging) (iii) Ou soit une combinaison équivalente d'AP modérée à intense par période d'au moins 10 minutes. Dans le but d'augmenter les bénéfices sur la santé, il est également admis qu'un EA devrait être effectué jusqu'à 300 minutes par semaine à une intensité modérée ou à une intensité vigoureuse mais jusqu'à 150 minutes. Dans le cas où les personnes âgées auraient une mobilité réduite, elles devraient pratiquer au moins 3 jours par semaine des AP ayant pour objectif d'améliorer l'équilibre postural et de prévenir du risque de chute. Les exercices de renforcement musculaire utilisant des groupes musculaires importants ainsi que des exercices d'étirement sont également recommandés au moins deux fois par semaine (274). A noter que chez les personnes sédentaires, l'AP doit être réalisée de façon progressive jusqu'à atteindre les recommandations. Lorsque les personnes âgées ne peuvent réaliser le volume d'AP recommandé pour des raisons médicales, elles doivent chercher à être actives le plus que possible en fonction de leurs capacités physique et physiologique.

Selon Forbes *et al.*, (275) il semblerait néanmoins que ces recommandations ne seraient pas adaptées à tous les stades de sévérité de la MA et que des études supplémentaires tenant compte des capacités cognitives, du niveau d'indépendance mais également de l'avis des aidants familiaux, soient nécessaires pour améliorer les recommandations existantes.

4. Faisabilité de l'entraînement aérobic chez les personnes âgées présentant la MA

4.1 Les principaux critères de faisabilité

Engager des personnes âgées présentant la MA dans une EA en tenant compte des recommandations, peut représenter un véritable « challenge » compte tenu des symptômes cognitifs, comportementaux et psychologiques, mais aussi des capacités physiques des sujets. Les travaux de Fang *et al.*, (21, 276) font partis des premiers à avoir étudié la faisabilité d'un protocole d'entraînement supervisé chez des personnes présentant la MA. Par la suite d'autres auteurs se sont également intéressés à l'effet d'un EA sur les capacités physiques et les symptômes cognitifs, comportementaux et psychologiques chez les personnes âgées présentant la MA et plusieurs critères de faisabilité semblent être définis à ce jour (277–279). Parmi ces critères, 6 sont couramment cités :

a. Les contre indications à l'entraînement aérobic

Avant de débiter un protocole d'entraînement, il s'agit au préalable de s'assurer que les personnes âgées présentant la MA ne présentent pas de contre-indications à la pratique d'EA. Les principales contre-indications absolues sont : (a) Une arythmie grave (ex. Tachycardie ventriculaire) ; (b) Une insuffisance cardiaque symptomatique non compensée ; (c) Un syndrome coronaire aigu inférieur à 1 mois ; (d) Un angor de poitrine ; (e) Un rétrécissement aortique sévère symptomatique ; (f) Un AVC récent ; (g) Une embolie pulmonaire aiguë ; (h) Un anévrisme disséquant suspecté ou connu (i) Une infection systémique aiguë, accompagné de fièvre et de courbatures ;

Les critères de contre-indications relatifs sont : (a) Une PA supérieur à 200/110 mmHg, (b) Une valvulopathie sténosante modérée, (c) Une cardiomyopathie hypertrophique (d) Un bloc

atrio ventriculaire de haut degré, (e) Des troubles neuromoteurs, musculosquelettiques ou articulaires exacerbés par l'exercice ; (f) Une maladies métaboliques non contrôlées ; (g) Une maladie infectieuse chronique ; (h) Une déficience mentale ou physique entraînant une incapacité à réaliser l'exercice (167).

b. Les outils utilisés

Chez les personnes âgées, la faisabilité des entraînements dépend également des outils utilisés. Deux d'entre eux sont principalement proposés : la bicyclette ergométrique et le tapis roulant. L'entraînement sur bicyclettes ergométriques « assis et couché » sont des outils qui facilitent l'entraînement chez les personnes âgées car ils permettent de décharger le poids du corps, mais aussi de réaliser une grande quantité de mouvements avec les membres inférieurs. Contrairement au tapis roulant, si le patient s'arrête de pédaler, le risque de chute est considérablement réduit. Autres avantages, la bicyclette ergométrique demande peu de temps d'apprentissage et peut être utilisée par les patients ayant une faible force musculaire des membres inférieurs.

c. Le respect des durées et des intensités

La faisabilité d'un EA tient compte également du respect des durées et intensités programmées. Dans le cas où le programme mis en place comprend des séances d'une durée inférieure à 30 minutes, la durée de la séance devra être continuellement réévaluée afin que les sujets puissent au fur et à mesure tendre à pouvoir réaliser 30 minutes d'effort (167, 273). Durant le programme d'EA, les intensités doivent être également réévaluées en raison des adaptations cardiorespiratoires et musculaires produites par l'EA (167, 280).

d. Le suivi des séances

Les séances doivent être encadrées par un professionnel compétent avec comme principal objectif de surveiller la tolérance du patient à la charge de travail proposée. Au début de chaque séance et toutes les 5 minutes, le professionnel surveille les niveaux d'effort des participants en utilisant différents indicateurs tels que la FC, la perception de l'effort (Echelle de Borg) et l'aptitude qu'aura le patient à parler de manière cohérente sans essoufflement (21, 198). La FC permet de mesurer directement le niveau d'intensité de l'entraînement du patient tandis que la perception de l'effort permet d'évaluer son ressenti vis à vis de la fatigue musculaire et de son essoufflement (198).

e. Les évènements indésirables (EI)

La HAS définit un EI associé aux soins comme un évènement inattendu qui perturbe ou retarde le processus de soins, ou encore impacte directement le patient dans sa santé (281). Dans le cadre de la pratique d'un EA, les EI peuvent correspondre aux survenues de chutes, de malaises et de lésions musculaires ou tous événements causés par l'entraînement. La survenue d'un EI doit être tracée dans le dossier du patient.

f. L'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique fait référence à l'aspect motivationnel intrinsèque d'une personne à suivre le traitement qui lui ait proposé (282). Dans le cadre d'une pratique d'EA, elle peut se mesurer à travers le nombre de séances qui sera réalisé par le patient, par rapport au nombre de séances programmées (283). La démotivation peut également se quantifier par l'intermédiaire du nombre d'abandon (284).

4.2 Revue de la littérature

Les études randomisées contrôlées ou non contrôlées ont été recherchées dans les bases de données PubMed, science directe et Google Scholar en utilisant les mots clés suivants : faisabilité, entraînement aérobie, activité physique, endurance cardiorespiratoire, capacités cognitives, qualité de vie, personnes âgées et maladie d'Alzheimer (feasability, aerobic exercise, physical activity, aerobic fitness, cognitive capacities, quality of life). La recherche a été effectuée de Janvier à Février 2016 puis de nouveau de Février à Mars 2019. Les revues systématiques précédentes sur ce sujet ainsi que les références des revues ont également été examinées.

Les études sélectionnées dans cette revue devaient répondre aux critères d'inclusion suivants : (i) L'étude devait être contrôlée randomisée ou non contrôlée, (ii) Les participants devaient présenter la MA à une phase d'un TNC léger ou majeur (iii) Un EA était la principale intervention. Au moins six des critères de faisabilité tels que le nombre d'EI, le nombre d'abandon, le taux d'adhésion thérapeutique, le suivi des séances, les outils utilisés, la longueur, l'intensité, la durée des entraînements et les critères de non-inclusion devaient être présentés. Uniquement les articles publiés jusqu'à mars 2019 étaient éligibles. Les articles non rédigés en anglais ont été exclus.

Au total, nous avons trouvé 13 études évaluant l'effet d'un EA chez des personnes âgées présentant la MA et présentant des critères de faisabilité. Les caractéristiques de ces études sont résumées dans le tableau 4. Parmi l'ensemble des études sélectionnées, seule une d'entre elles a inclus des personnes présentant un TNC mixte (c.à.d., MA et maladie cérébrovasculaire) (285). Dans neuf études le niveau de sévérité de la MA a été décrit.

Nous n'avons recensé que trois études ayant comme objectif principal, d'étudier la faisabilité d'un EA (21, 276, 286). L'EATC a été utilisé par toutes les études présentées.

La bicyclette ergométrique a été utilisée par 8 études (21, 276, 286–291), la marche par 4 études (292–295) et enfin le tapis roulant par 2 études (285, 286). Ainsi la bicyclette ergométrique semble être l’outil le plus utilisé. Seule une étude a inclus de la danse dans son programme (293). La fréquence des entraînements était 2 à 5 séances par semaine, pour une durée de 30 à 60 minutes et d’une intensité allant de légère à vigoureuse. Cette dernière était mesurée soit par la FCMT, la FCR, la VO_{2max} ou encore par l’échelle de Borg.

La durée du protocole d’entraînement était de 6 mois pour 4 études (276, 290–292), de 4 mois pour 6 études (285, 288, 289, 294–296) et de moins de 4 mois pour 3 études (21, 286, 293).

Le taux d’adhésion thérapeutique aux entraînements proposés variait entre 50 % (295) et 95,8 % (291).

Une seule étude n’a noté aucun abandon (285), le nombre le plus élevé d’abandon a été de 12 en 16 semaines (297).

Selon les programmes proposés, le nombre EI a été nul dans 4 études (285, 286, 296, 298) et a été de 58 en 16 semaines, dans une autre étude (nombre d’EI le plus important) (289).

L’adaptation des intensités et des durées d’entraînement a été décrite dans 7 études (21, 276, 286, 289–291, 296). Les adaptations consistaient soit à augmenter progressivement la durée et l’intensité au cours des semaines, soit à augmenter la charge de travail, afin d’atteindre les objectifs fixés. Deux études (289, 296) ont diminué progressivement le temps de pause qui avait été accordé durant les séances pour tendre à un objectif de 60 minutes sans pause.

Parmi les études sélectionnées, une seule (276) a utilisé un questionnaire comprenant 7 questions visant à évaluer le ressenti des participants et de leurs aidants familiaux. Les questions adressées aux patients portaient essentiellement sur le programme d’EA et évaluaient la satisfaction (*ex. que pensez-vous du programme ? qu’avez-vous aimé ? continuerez-vous après ? etc.*) tandis que les questionnaires destinés aux aidants familiaux portaient sur les éventuelles modifications du comportement observées chez les participants

(ex. « avez-vous repérez des changements chez votre bien aimé ? Incluant des changements de comportements, de leur intérêt, passe-temps, activité ou conversation. » Les résultats de cette étude ont montré que les personnes âgées qui ont pratiqué l'EA se sentaient de meilleure humeur et les familles semblaient être moins stressées. Cette étude a globalement souligné l'aspect positif de la pratique d'un EA en groupe chez des personnes souvent isolée et en retrait des activités socialisantes.

En conclusion, les études semblent montrer la faisabilité d'un EA chez les personnes âgées présentant une MA. Ces études ont inclus essentiellement des personnes âgées aux stades léger à modéré de la MA, ce qui ne permet pas d'émettre des conclusions chez les patients présentant la MA à un stade sévère. Toutefois, on note une variabilité entre les programmes qui ont été présentés, que ce soit en termes de durée, d'intensité, du taux d'adhésion, du nombre d'abandons et d'EI. Concernant le type d'entraînement mise en place, l'EATC sur bicyclette ergométrique est largement utilisé. Bien que les recommandations de pratique d'AP le proposent, nous n'avons pas recensé d'études s'intéressant à la pratique d'un EATI chez les personnes âgées présentant une MA. Ainsi, il serait intéressant dans des études futures d'évaluer la faisabilité d'un EATI dans cette population spécifique.

Tableau 4 : Résumé des études ayant analysé la faisabilité d'un entraînement aérobie chez les personnes âgées présentant un TNC associé à la MA.

| Etude (première auteur, année) | Type d'étude | Caractéristiques | Critères de faisabilité | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|--|-----------------------------|-------------|---------------|---|-------------|--------------------|----|---------|--|
| | | | Mode | Durée | Fréquence | Intensité | Longueur | Adhésion | EI | Abandon | Analyse de la progression |
| Sobol et al (2018) (296) | ERC | <u>MA (Stade léger à modéré)</u> Groupe entraînement : n=26 Age : 69,2±6,9 Groupe contrôle : n=23 Age : 68,9±7,2 | Bicyclette | 60 minutes | 3 x semaine | 70 – 80% FCMT | 16 semaines | 85,2 % | 0 | 3 | Diminution du temps de pause au fur et à mesure, pour atteindre l'objectif de 60 minutes |
| Yu et al (2017) (290) | ENC | <u>MA (stade léger à modéré)</u> Groupe entraînement : n=26 Age 78,1 ± 8,4 | Bicyclette | 45 minutes | 3 x semaine | 65–75% de la FCR | 6 Mois | 83 % | 4 | 2 | Augmentation progressive du temps d'exercice et de l'intensité, pour atteindre 45 minutes d'effort modéré. |
| Morris et al. (2017) (288) | ERC | <u>MA (Stade léger)</u> Groupe entraînement : n=39 Age : 74,4 ± 6,7 Groupe contrôle : n=37 Age 71,4 ± 8,4 | Bicyclette | 150 Minutes | 3 - 5 Semaine | 60–75% de la FCR | 16 semaines | 79,9 % A 85% | 25 | 5 | DM |
| Hoffman et al. (2015) (289) | ERC | <u>MA (Stade léger à modéré)</u> Groupe entraînement : n=102 Age : 69,8±7,4 Groupe contrôle : n=93 Age : 71,3±7,3 | Bicyclette | 60 minutes | 3 x semaine | 70 – 80 % FCMT | 16 semaines | 84 % | 58 | 5 | Diminution du temps de pause au fur et à mesure, pour atteindre l'objectif de 60 minutes |
| Frederiksen et al. (2014) (286) | ENC | <u>MA (Léger)</u> Groupe entraînement : n=8 Age : 71,9 ± 5,4 | Bicyclette et tapis roulant | 60 Minutes | 3 x semaine | 60 – 80 % FCR 12 – 17 Borg | 14 semaines | 90% | 0 | 1 | Augmentation de la charge de travail en pourcentage de la FCR après les 2 premières semaines |
| Arcoverde et al (2013) (285) | ERC | <u>MA (Stade léger à modéré) + TNC léger</u> Groupe entraînement : n=10 Age : 78,5 (64 – 81,2) Groupe contrôle : n=10 Age : 79 (74,7 – 82,2) | Tapis roulant | 30 Minutes | 2 x semaine | 40–60% de la VO2 _{max} | 16 semaines | 93,7 A 100% | 0 | 0 | DM |
| Yu et Swartwood. (2012) (276) | ENC | <u>MA (Stade léger à modéré)</u> Groupe entraînement : n=10 Age : 78,3±8,9 | Bicyclette | 45 minutes | 3 x semaine | 65%-75% FCR Borg (12-14) | 6 mois | DM | DM | DM | Réévaluation de l'intensité des séances pour atteindre une intensité modérée (+5% FCR ou +1 Borg) ou pour la maintenir. Réévaluation de la durée des séances pour atteindre 45 minutes (+5minutes) ou pour la maintenir. |
| Yu et al. (2011) (291) | ENC | <u>MA (Stade léger à modéré)</u> Groupe entraînement n=8 Age : 81,4±3,6 | Bicyclette | 45 minutes | 3 x semaine | Modérée (Echelle de perception de l'effort) | 6 mois | 95,8% A 100% | 1 | 3 | Augmentation du temps d'exercice et de l'intensité pour atteindre 45 minutes d'effort modéré. |
| Venturelli et al.(2011) (292) | ERC | <u>MA (Stade modéré à sévère)</u> Groupe entraînement : n=12 Age : 83±6 Groupe contrôle : n=12 Age : 85±5 | Marche | 30 Minutes | 4 x semaine | Modérée | 24 Semaines | 93,4% | 3 | 3 | DM |

Tableau 4 : Suite

| Etude (première auteur, année) | Type d'étude | Caractéristiques | Critères de faisabilité | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------|---|---------------------------|------------|-------------|---------------|-------------|---------------------------------|----|---------|--|
| | | | Mode | Durée | Fréquence | Intensité | Longueur | Adhésion | EI | Abandon | Analyse de la progression |
| Kemoun et al. (2010) (293) | ERC | MA (Stade léger à sévère) Groupe entrainement : n=20 Age : 82±5,8 Groupe contrôle : n=18 Âges : 81,7±5,1 | Marche, bicyclette, danse | 60 minutes | 3 x semaine | 60 – 70 % FCR | 15 semaines | 81% | DM | 7 | DM |
| Yu et kolanowski (2009) (21) | ENC | MA (Stade léger à sévère) Groupe entrainement : n=2 Sujet 1 : 75 ans (homme) Sujet 2 : 86 ans (femme) | Bicyclette | 30 minutes | 3 x semaine | 60%-65% FCMT | 8 semaines | Sujet 1 : 95,8 Sujet 2 : 100 | 0 | 0 | Réévaluation de l'intensité des séances pour atteindre l'intensité prescrite ou pour la maintenir. Réévaluation de la durée des séances pour atteindre 30 minutes. |
| Cott et al. (2002) (297) | ERC | MA Entrainement et discussion : n=30 : Age : 83,2 ± 8,3 Discussion seule : n=25 Age : 81,7 ± 7,4 Groupe contrôle : n=19 Age 79,8 ± 8,3 | Marche | 30 minutes | 5 /semaine | DM | 16 semaines | 86% | DM | 12 | DM |
| Tappen et al (2001) (295) | ERC | MA Groupe entrainement : n=26 Age : 87,4±5,9 Groupe discussion n=24 Age: 89,6±6,5 Groupe combiné n=21 Age: 84,3±7,5 | Marche | 30 minutes | 3 x semaine | DM | 16 semaines | 50% A 90% | 0 | 6 | DM |

Abréviations : Borg : perception de l'effort ; DM : donnée manquante ; EI : évènement indésirable ; ENC : étude non contrôlée ; ERC : étude randomisée et contrôlée ; FCMT : fréquence cardiaque maximale théorique ; FCR : fréquence cardiaque de réserve ; MA : Maladie d'Alzheimer ; VO_{2max} : Consommation maximale d'oxygène.

5. Effet de l'entraînement aérobic sur l'endurance cardiorespiratoire chez les personnes présentant la MA

Revue de la littérature

Les études originales randomisées contrôlées ou non contrôlées ont été recherchées dans les bases de données PubMed, Science Direct et Google Scholar en utilisant les mots clés suivants : entraînement aérobic, exercice physique, endurance cardiorespiratoire, personnes âgées, maladie d'Alzheimer. La recherche a été effectuée au mois de juillet 2015 puis de nouveau au mois de mars 2019. Les revues systématiques précédentes sur ce sujet ainsi que les références des revues ont également été examinées.

Les études sélectionnées dans cette revue devaient répondre aux critères d'inclusion suivants : (i) Etude randomisée contrôlée ou non contrôlée, (ii) Patients présentant la MA à une phase d'un TNC léger ou majeur (iii) EA comme principale intervention. Les articles non rédigés en anglais ainsi que les études ayant utilisé un questionnaire afin de mesurer la pratique d'EA ont été exclus.

Finalement, 7 études ont été incluses dans cette analyse totalisant 241 personnes âgées de $71,6 \pm 4,2$ (tableau 5). L'ensemble des études ont analysé l'effet d'un EATC sur l'endurance cardiorespiratoire. La VO_{2max} ou VO_{2pic} ont été mesurées dans 5 études (286–288, 299, 300) tandis que des tests de terrain ont été utilisés dans 2 études (285, 291).

Une étude a inclus des personnes âgées à la phase du TNC léger associé à la MA (299, 300), tandis que 4 études ont inclus des personnes à un stade léger à modéré de la MA (286–288, 291). Tel que résumé dans le tableau 5, les programmes d'entraînement se sont déroulés à une intensité comprise entre 50 % à 70% de la VO_{2max} ou 60 % à 80 % de la FCR, ou encore 70 % à 80 % de la FCMT. La longueur des programmes allait de 14 semaines à 6 mois, avec une

fréquence de 3 à 5 séances par semaine et d'une durée de 30 à 60 minutes par séance. Les protocoles comprenaient des entraînements sur bicyclette, sur tapis roulant ou de la marche.

Chez les personnes présentant un TNC léger, dans une étude randomisée et contrôlée incluant un petit groupe de 19 personnes entraînés, Baker *et al.*, (300) ont trouvé une amélioration de la VO_{2pic} de 11 % après 6 mois d'EATC. Dans une population de personnes âgées afro-américaines présentant un TNC léger, l'étude contrôlée et randomisée de Allard *et al.*, (299) a observé une amélioration de 37,1 % de la VO_{2max} mais uniquement chez 4 hommes, après 6 mois d'EATC à une intensité modérée. Les études randomisées et contrôlées de Sobol *et al.*, (287) et Venturelli *et al.*, (292) incluant des personnes à un stade léger à sévère de la MA, ont montré une amélioration significative des performances d'endurance cardiorespiratoire, mesurées respectivement par la VO_{2pic} (+13 %) et par la distance parcourue au Test De 6 minutes de Marche (TDM6) (+20 %). Fang *et al.*, (291) ont également noté une amélioration des performances aérobies mais uniquement de la FC pour une intensité sous maximale après 6 mois d'EATC (marche), la distance au test navette n'a pas changé significativement. L'étude pilote de Fredericksen *et al.*, (286) incluant un petit groupe de 8 personnes n'a pas observé d'effet sur la VO_{2pic} après 16 semaines d'EATC à une intensité modérée. De façon similaire, l'étude de Morris *et al.*, (288) n'a pas observé d'effet sur la VO_{2pic} après 6 mois d'EATC à une intensité modérée dans un groupe de 39 personnes. Cependant, une amélioration de la distance parcourue au TDM6 a été notée dans le groupe entraîné comparativement au groupe contrôle.

En conclusion, l'EA semble améliorer l'endurance cardiorespiratoire chez les personnes présentant la MA.

Tableau 5. Résumé des études ayant analysé l'effet d'un entraînement aérobie de type continu ou intermittent sur l'endurance cardiorespiratoire chez des personnes âgées présentant la MA.

| <i>Etude (première auteur, année)</i> | <i>Type d'étude</i> | <i>Caractéristiques</i> | <i>Type d'entraînement</i> | <i>Protocole d'entraînement</i> | <i>Résultats</i> |
|---------------------------------------|---------------------|---|----------------------------|--|---|
| Sobol et al (2018) (296) | ERC | <u>MA (Stade léger à modéré)</u> Groupe entraînement : n=26 Age : 69,2±6,9 Groupe contrôle : n=23 Age : 68,9±7,2 | EATC | Groupe entraîné : Bicyclette Intensité : 70-80 % FCMT Fréquence : 3 x semaine Temps : 60 minutes Durée : 16 semaines Groupe contrôle : soin habituel | Amélioration de 13 % de la VO _{2pic} (p=0,03) |
| Morris et al. (2017) (288) | ERC | <u>MA (Stade léger)</u> Groupe entraînement : n=39 Age : 74,4 ± 6,7 Groupe contrôle : n=37 Age 71,4 ± 8,4 | ETAC | Groupe entraîné : Bicyclette Intensité : 60-75 % FCR Fréquence : 3 -5 séances Temps : 150 minutes/semaine Durée : 16 semaines Groupe contrôle : yoga, tai chi, elastiband | Pas de changement significatif de la VO _{2pic} Amélioration de la distance parcourue au TDM6 du groupe entraîné comparé au groupe contrôle (p=0,003). |
| Allard et al. (2017) (299) | ERC | <u>Personnes âgées présentant un TNC léger (MA) (Afro-américain)</u> Groupe entraînement : n=13 Age : 73,1±7,6 Groupe contrôle : n=9 Age : 70,4 ±6,3 | EATC | Groupe entraînement : Marche Intensité : 50 – 70 % VO ₂ max Fréquence : 3 x semaine Temps : 45 – 60 minutes Durée : 6 mois Groupe contrôle : 40 minutes d'étirement. | Amélioration de la VO _{2max} chez les hommes (+37,1%) |
| Frederiksen et al.(2014) (286) | ENC | <u>MA (Léger)</u> Groupe entraînement : N=8 Age : 71,9 ± 5,4 | EATC | Groupe entraîné : Bicyclette et tapis roulant Intensité : 60-80 % FCR Fréquence : 3 x semaine Temps : 60 minutes/semaine Durée : 14 semaines | Pas de changement significatif VO _{2pic} (+2,8% ; p=0,07) |
| Venturelli et al.(2011) (292) | ERC | <u>MA (Stade modéré à sévère)</u> Groupe entraînement : n=12 Age : 83±6 Groupe contrôle : n=12 Age : 85±5 | EATC | Groupe entraîné : Marche Intensité : Modérée Fréquence : 4 x semaine Temps : 30 minutes/semaine Durée : 24 semaines Groupe contrôle : activité de loisirs de l'EHPAD | Amélioration de la distance parcourue au TDM6 (+20 % ; p<0,05) |
| Yu et al. (2011) (291) | ENC | <u>MA (Stade léger à modéré)</u> Groupe entraînement N=8 Age : 81,4±3,58 | EATC | Groupe entraîné : Bicyclette Intensité : Modérée (Borg 5-6) Fréquence : 3 x semaine Temps : 45 minutes Durée : 6 mois | Diminution de la FC pour une même charge de travail (p=0,01) Pas de différence significative au test navette. |
| Baker et al. (2010) (300) | ERC | <u>Personnes âgées présentant un TNC léger (MA)</u> Groupe entraînement : n=19 Femmes : n=10 Age : 65,3±9,4 Hommes : n= 9 Age : 70,9±6,7 Groupe étirement : n=10 Femmes : 5 Age : 74,6±11,1 Hommes : n=5 Age : 70,6±6,1 | EATC | Groupe entraînement (Tapis roulant, bicyclette, elliptique) Intensité : 75–85% de la FCR Groupe étirement : 50% de la FCR Fréquence : 4 /semaine Temps : 45-60 minutes Durée : 6 mois | Amélioration de la VO _{2pic} (+11 % ; p=0,003) |

Abréviations : EATC : Entraînement en endurance de type continu ; ERC : Etude randomisée contrôlée ; MA : Maladie d'Alzheimer ; TDM6 : Test de 6 Minutes de Marche ; TNC : Trouble neurocognitif ; VO₂ : Consommation d'oxygène

6. Effet de l'entraînement aérobie sur les capacités cognitives chez les personnes âgées.

6.1 Prévention du déclin cognitif : Prévention primaire

Les études longitudinales qui ont étudié la relation entre l'activité physique et le risque du déclin cognitif soutiennent l'idée que l'AP et les exercices aérobies pourraient prévenir d'un déclin cognitif et retarder l'apparition de la MA chez les personnes âgées (301). Ainsi, les personnes âgées physiquement actives et qui ont une VO_{2max} élevée semble avoir de meilleures capacités cognitives que les personnes âgées sédentaires (302). L'étude prospective de Schuit *et al.*, (303) incluant une cohorte de 347 hommes âgés de 74,6 ans, a montré que les personnes âgées qui pratiquaient au maximum une heure d'AP par jour avaient un risque deux fois plus élevé de déclin cognitif que les personnes qui pratiquaient plus d'heure d'AP. Des méta-analyses semblent également confirmer ces résultats. La méta-analyse de Hamer et Chida., (141) réalisée en 2009, incorporant 163797 personnes sans TNC majeur, avait trouvé que la pratique d'AP réduit le risque de développer une MA de près de 45 %. Une autre méta-analyse incluant 15 études prospectives dont 12 études cohortes, a montré que la pratique d'un EA permet de prévenir de l'apparition d'un déclin cognitif chez les personnes âgées sans TNC (304). Enfin, la méta-analyse de Smith *et al.*, (305) a montré une amélioration modeste des capacités attentionnelles, des fonctions exécutives et de la mémoire chez les personnes âgées sans TNC majeur qui pratiquaient un EA. Cet effet préventif de l'AP serait principalement lié à une pratique régulière. En effet, une étude américaine menée auprès de 1 740 personnes de plus de 65 ans a révélé que l'incidence de la démence était de 13 cas pour 1 000 personnes par an chez les sujets qui pratiquaient trois séances d'AP par semaine ou plus, contre 19,7 cas pour 1000 personnes par an pour ceux qui ont exercé moins de trois séances par semaine (140).

En résumé, l'EA semble montrer un effet bénéfique sur la prévention du déclin cognitif chez les personnes âgées en bonne santé. Dans la partie suivante, nous nous sommes intéressés à l'effet d'un EA chez les personnes âgées présentant un TNC léger et majeur.

6.2 Effet de l'entraînement aérobique sur les performances cognitives chez les personnes âgées présentant la MA

Revue de la littérature

La recherche d'outils visant à améliorer le fonctionnement neurocognitif des personnes âgées présentant la MA, est un enjeu important. En effet les déficits neurocognitifs sont associés à un risque accru de dépendance et d'augmentation de la mortalité (306). Il est donc nécessaire de trouver des thérapies complémentaires aux traitements médicamenteux qui sont insuffisants. L'EA semble montrer un effet bénéfique sur les capacités cognitives des personnes âgées sans TNC, mais cet effet reste à confirmer chez les personnes présentant la MA (307, 308). Ainsi, nous avons réalisé une revue de la littérature des études qui ont évalué l'effet d'un EA sur les capacités cognitives chez les personnes présentant la MA.

Les bases de données PubMed, Cochrane, Science Direct, Google Scholar ont été consultées dans le cadre de cette revue de littérature. Les mots clés suivants : entraînement aérobique, activité physique, trouble neurocognitif, démence, capacité cognitive, mémoire, déclin cognitif, maladie d'Alzheimer ont été utilisés. La recherche a été effectuée en juillet 2015 puis de nouveau en mars 2019. Les revues de littérature précédentes sur ce sujet et les références de ces revues ont également été examinées (141, 305, 307–312).

Les études sélectionnées dans cette revue répondaient aux critères d'inclusion suivants : (i) Etudes randomisées contrôlées ou non contrôlées, (ii) Personnes âgées présentant une MA (iii) EA comme principale source d'intervention. L'évaluation des différents domaines

cognitifs devait avoir été réalisée par des tests neuropsychologiques et cognitifs définis comme critère de jugement. Les articles non rédigés en anglais étaient exclus.

Au total, nous avons trouvé 17 études portant sur l'effet d'un EA sur la cognition globale, la mémoire, les capacités attentionnelles, les fonctions exécutives et le langage, chez les personnes âgées présentant un TNC léger ou la MA (voir tableau 6). Les 17 études incluses dans cette revue de littérature comprenaient 1200 patients. Parmi ces études 5 ont été réalisées chez des personnes âgées présentant un TNC léger associé à la MA (300, 313–316) et 12 chez des personnes présentant un TNC majeur associé à la MA (285, 288, 320, 289, 290, 292, 293, 297, 317–319). Les longueurs des programmes d'EA variaient entre 5 semaines et 6 mois. La marche a été l'exercice le plus fréquemment utilisé, avant les exercices sur bicyclette et sur tapis roulant.

➤ **Effet de l'entraînement**

a. Les performances cognitives globales

Au total, 7 études ont évalué l'effet d'un EA sur les performances cognitives globales. Les tests qui ont été utilisés sont : le MMSE, la Rapid Evaluation of Cognitive Function (EFRC), Cambridge Cognition Examination (CAMCOG) et l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale). Parmi les essais incluant des personnes présentant un TNC léger associé à la MA, Varela *et al.*, (314) dans une étude contrôlée et randomisée, ont étudié l'effet de deux intensités d'EATC (40 % ou 60 % de la FCR) sur la cognition globale de 33 personnes âgées. La fréquence des entraînements était de 3 séances de 30 minutes par semaine durant 3 mois. A la fin du programme, les résultats de cette étude n'ont pas montré d'amélioration significative du score MMSE après entraînement que ce soit à une intensité de 40 % ou 60 % de la FCMT. Chez les personnes présentant un TNC majeur associé à la MA, l'étude non contrôlée de Pallechi *et al.*, (317) incluant 15 hommes âgés, est l'une des premières à montrer l'effet bénéfique d'un EATC sur la cognition globale. Les résultats de

cette étude interventionnelle ont montré une amélioration significative du MMSE (+12 % ; $p < 0,0001$) après 3 mois d'EATC sur cycloergomètre, à une intensité équivalente à 70% de la FCMT. Dans une autre étude contrôlée et randomisée, Arcoverde *et al.*, (285) ont également trouvé une amélioration significative du score CAMCOG du groupe entraîné après 16 semaines d'EATC à une intensité modérée tandis que le score du groupe contrôle a diminué. De façon similaire, Venturelli *et al.*, (292) dans une étude randomisée et contrôlée incluant 21 personnes âgées à un stade léger à modéré, ont rapporté un maintien du score MMSE du groupe entraîné après 6 mois d'EATC (marche) tandis que celui du groupe contrôle a diminué (respectivement -13 % vs -47 % ; $p < 0,05$). Dans une autre étude randomisée et contrôlée incluant 31 personnes présentant la MA, Kemoun *et al.*, (293) ont montré que 15 semaines de marche à raison de 3 séances de 60 minutes par semaine, ont permis d'améliorer significativement le score EFRC ($p < 0,01$), du groupe entraîné tandis que le score du groupe contrôle a diminué. À noter également que les patients étaient à un stade léger à sévère de la MA tout comme ceux inclus dans l'étude de Rolland *et al.*, (277). Ainsi, les résultats de cette étude non contrôlée incluant un petit groupe de 23 personnes âgées vivant en EHPAD ont montré une amélioration du MMSE ($p < 0,001$) après 5 à 12 semaines d'EATC (Marche, Cycloergomètre).

D'autres études n'ont pas observé d'effet bénéfique sur la cognition globale des personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA. En autres, Yu *et al.*, (290) dans une étude non contrôlée n'ont pas observé d'amélioration du score ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) après 6 mois d'EATC tout comme l'étude randomisée et contrôlée de Bosser *et al.*, (320) qui n'a pas observé d'effet sur le MMSE après 9 semaines de marche. Cette étude a néanmoins montré un effet bénéfique sur le MMSE après un programme d'entraînement combiné (c.à.d. exercice aérobie et exercice de résistance) comparativement à un groupe contrôle ($p < 0,01$).

- **Capacité attentionnelle**

L'effet de l'EA sur la capacité attentionnelle a été évalué par 3 études (285, 289, 315) et aucune d'entre elles n'a montré d'effet (300). Les tests qui ont été utilisés pour évaluer l'attention sont le test de Stroop color et le symbol-digit modalities. Ainsi, dans une étude randomisée et contrôlée incluant un groupe entraîné de 77 personnes âgées de 70 à 80 ans et présentant un TNC léger associé à la MA, Van Uffelen *et al.*, (315) n'ont pas observé d'effet sur le test de Stroop color et Symbol-digit modalities après 8 semaines d'EATC (marche) à une intensité modérée. Chez les personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA, Hoffman *et al.*, (289) n'ont pas observé d'effet sur le score du symbol-digit modalities après 16 semaines d'EATC sur bicyclette à une intensité modérée tout comme l'étude d'Arcoverde *et al.*, (285) sur le score du Stroop color test après également 16 semaines d'EATC sur tapis roulant.

- **Fonctions exécutives**

L'effet de l'EA sur les fonctions exécutives a été évalué par 7 études (285, 288, 300, 316, 319–321) et 2 d'entre elles ont trouvé un effet positif mais modeste (300, 320). Les tests qui ont été utilisés sont : le test de la fluence verbal, le test EXIT-25, le trail making test A et/ou B (TMT A ; TMT B), le test de l'horloge, le test de Stroop avec interférence, behavioral Dyscontrol Scale (BDS), le test COWAT et l'empan mnésique. Chez les personnes âgées présentant un TNC léger, Baker *et al.*, (300) dans une étude randomisée et contrôlée incluant 29 personnes, ont observé une amélioration des scores du TMT B, de la fluence verbale et de STROOP interférence dans le groupe entraîné après 6 mois d'EATC sur bicyclette. Dans une étude non contrôlée incluant un petit groupe de 28 personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA à un stade léger à modéré, Yu *et al.*, (321) ont rapporté un maintien des

performances au test EXIT-25, COWAT, BDS, et du Stroop, après 6 mois d'EATC sur bicyclette à une intensité modérée. Toutefois, Arcoverde *et al.*, (285) n'ont pas observé d'effet sur les scores du *TMT A* et du test de l'horloge, après un programme de 16 semaines. De façon similaire, Morris *et al.*, (288) ont montré que 26 semaines d'EATC sur bicyclette n'ont pas eu d'effets sur un score composite comprenant l'empan mnésique, la fluence verbale, le Delis-Kaplan test, Executive Function System test, Letter Number Sequencing et le Stroop avec interférence. La seule étude qui a montré une amélioration des fonctions exécutives chez les personnes présentant un TNC majeur est l'étude menée par Bosser *et al.*, (320). Les résultats de cet essai randomisé et contrôlé ont montré que 9 semaines de marche ont amélioré les scores des tests du « visual memory span backward test », du « Groningen Intelligence Test », de l'empan mnésique envers, du test de STROOP avec interférence, du test de la fluence verbale, et TMT-A ($p < 0,001$). Après 6 semaines d'EATC, l'étude randomisée et contrôlée de Scherder *et al.*, (316) et d'Eggermont *et al.*, (319) n'ont également pas montré d'effets sur les fonctions exécutives des personnes âgées entraînées.

○ *La mémoire*

Neuf études ont évalué l'effet d'un EA sur la mémoire explicite et 3 ont trouvé une amélioration de la mémoire épisodique (313, 315, 317). La mémoire épisodique était évaluée par le test du RAVLT, Visual Memory Span, Verbal Learning and Memory Test, Rivermead Behavioural, et la mémoire de travail par le test de l'empan mnésique. Dans une étude randomisée et contrôlée incluant des personnes présentant un TNC léger réparties en 4 groupes (EA, résistance, équilibre et contrôle), Nagamatsu *et al.*, (313) ont trouvé une amélioration du score RAVLT après 26 semaines d'EA, comparé à celui du groupe contrôle. Une amélioration de la mémoire épisodique a été observée par Van Uffelen *et al.*, (315) après 8 semaines d'EATC mais uniquement chez les hommes entraînés. Cependant, Scherder *et al.*,

(316) n'ont pas observé d'amélioration de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail, évaluées respectivement par les tests du Visual Memory Span, Verbal Learning and Memory Test, Rivermead Behavioural et de l'empan de chiffre, après un programme court de 6 semaines de marche. Dans une autre étude, Baker *et al.*, (300) n'ont également pas observé d'amélioration du test Verbal declarative memory après 6 mois d'entraînement sur bicyclette. Chez les personnes présentant un TNC majeur associé à la MA, l'étude de Palleschi *et al.*, (317) est la seule étude à avoir montré une amélioration des scores du Verbal Span test et Supra Verbal test après 3 mois d'entraînement sur bicyclette. Toutes les autres études n'ont pas montré d'effets sur la mémoire épisodique (285, 288, 319, 320) et la mémoire de travail (285) après EA.

- ***Le langage***

Seules deux études ont évalué l'effet d'EA sur les capacités de communication de personnes atteintes de TNC majeur associé à la MA (297, 318). L'étude randomisée et contrôlée de Friedman *et al.*, (318) incluant un petit groupe de 30 personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA à un stade modéré à sévère, a montré une amélioration de la capacité du langage verbal mesuré par le test Cognitively Impaired Scale du groupe entraîné comparativement à celui du groupe contrôle après 10 semaines d'EATC (marche) associé à de la discussion. Tandis que Cott *et al.*, (297) après un programme de 16 semaines d'EATC (marche) associé ou non à de la discussion n'ont pas observé d'effets sur les capacités du langage, évaluées par le test Functionnal Assessment of Communication Skills for Adults, dans un petit groupe 30 personnes présentant un TNC majeur associé à la MA, à un stade modéré à sévère .

Table 6 résumé des études ayant analysé l'effet d'un entraînement aérobie sur les performances cognitives chez les personnes âgées présentant un TNC.

a. Personnes présentant un TNC léger associé à la MA

| Etude (première auteur, année) | Type d'étude | Caractéristiques | Domaine cognitif évalué | | | | | Type d'entraînement | Protocole d'entraînement | Résultats |
|---------------------------------|--------------|---|-------------------------|-----|----|----|-----|---------------------|--|--|
| | | | CG | ATT | FE | ME | LAN | | | |
| Nagamatsu et al. (2013) (313) | ERC | TNC léger Entraînement aérobie : n=30 Age 75,6 ± 3,6 Entraînement en résistance : n=28 Age : 73,9 ± 3,4 Groupe contrôle : n=28 Age : 75,1 ± 3,6 | | | | X | | EATC | Entraînement aérobie (Marche) : 70–80% de la FCR Entraînement en résistance : 2 séries de 7 à 8 répétitions par exercice. (Ensemble du corps) Groupe contrôle : Étirement et exercice d'équilibre Fréquence : 2 /semaine Temps : 60 minutes Durée : 26 semaines | Amélioration de la mémoire spatiale (p<0,05) (2 groupes entraînés) comparé au groupe contrôle. Amélioration du score du RAVLT interférence (groupe aérobie) |
| Varela et al.(2012) (314) | ERC | TNC léger Groupe entraînement A : n=17 Age : 79,3±10,1 Groupe entraînement B : n=16 Age : 76,44±11,38 Groupe contrôle C : n=15 Age : 79,40 ± 6,72 | X | | | | | EATC | Entraînement A : Ergocycle : 40% FCR Entraînement B : Ergocycle 60% FCR Groupe C : Activité récréative Fréquence : 3 / semaine Temps : 30 minutes Durée : 26 semaines | Pas de changement significatif du MMSE |
| Baker et al. (2010) (300) | ERC | TNC léger Groupe entraînement : n=19 Femmes : n=10 Age : 65,3±9,4 Hommes : n= 9 Age : 70,9±6,7 Groupe étirement : n=10 Femmes : 5 Age : 74,6±11,1 Hommes : n=5 Age : 70,6±6,1 | | | X | X | | EATC | Groupe entraînement (Tapis roulant, ergocycle, elliptique) : 75–85% de la FCR Groupe étirement : 50% de la FCR Fréquence : 4 /semaine Temps : 45-60 minutes Durée : 6 mois | Amélioration des capacités d'attention sélective et des fonctions exécutives. (p<0,04), mais pas d'amélioration de la mémoire (p=0,33) |
| Van Uffelen et al. (2008) (315) | ERC | TNC léger ; Age (70 – 80) Groupe entraînement : n=77 Age 75±2,9 Groupe contrôle : n =75 Age 75±2,8 Groupe vitamine : n=78 Age 75±2,8 Groupe placebo : n=74 75±2,9 | | X | | | | EATC | Groupe entraînement : Marche : modérée Groupe contrôle : Marche : Faible Groupe vitamine : B6/B12/acide folique Groupe placebo : placebo Fréquence : 5 / semaine Temps : 35 minutes Durée : 8 semaines | Pas d'amélioration des capacités attentionnelles. |
| Scherder et al. (2004) (316) | ERC | TNC léger Entraînement aérobie : n=15 Age 84 ± 6.4 Interaction sociale : n=13 Age : 89 ± 2.4 Groupe contrôle : n=15 Age : 86 ± 5.1 | | | X | X | | EATC | Entraînement aérobie (Marche) : Inconnue Fréquence : 3 /semaine Temps : 30 minutes Durée : 6 semaines Interaction sociale : Fréquence : 3 /semaine Temps : 15 minutes Durée : 6 semaines Groupe contrôle : Routine habituelle | Pas de changement significatif dans l'ensemble des domaines. |

Table 6 (Suite)

b. Personnes présentant un TNC majeur associé à la MA

| Etude (première auteur, année) | Type d'étude | Caractéristiques | Domaine cognitif évalué | | | | | Type d'entraînement | Protocole d'entraînement | Résultats |
|--------------------------------|--------------|--|-------------------------|-----|----|----|-----|---------------------|---|--|
| | | | CG | ATT | FE | ME | LAN | | | |
| Yu et al (2018) (290) | ENC | <u>MA</u> Groupe entraînement : n=28 Age 78,1 ± 8,4 | | | X | | | EATC | Groupe entraînement (Ergocycle) : 65–75% de la FCR Fréquence : 3 /semaine Temps : 60 minutes Durée : 6 mois | Pas de changement significatif dans l'ensemble des domaines. |
| Morris et al.(2017) (288) | ERC | <u>MA (Stade léger)</u> Groupe entraînement : n=39 Age : 74,4 ± 6,7 Groupe contrôle : n=37 Age 71,4 ± 8,4 | | | X | X | | EATC | Groupe entraînement (Ergocycle) : 60–75% de la FCR Groupe contrôle : Etirement et exercice d'équilibre Fréquence : 3 - 5 /semaine Temps : 150 minutes / semaine Durée : 16 semaines | Pas de changement significatif dans l'ensemble des domaines. |
| Hoffman et al.(2015) (289) | ERC | <u>MA (Stade léger à modérée)</u> Groupe entraînement : n=102 Age : 69,8±7,4 Groupe contrôle : n=93 Age : 71,3±7,3 | | X | | | | EATC | Groupe entraînement : Ergocycle : 70 – 80 % FCMT Groupe contrôle : Routine habituelle Fréquence : 3 / semaine Temps : 60 minutes Durée : 16 semaines | Pas d'amélioration des capacités attentionnelles |
| Arcoverde et al.(2013) (285) | ERC | <u>MA (Stade léger à modéré) + TNC léger</u> Groupe entraînement : n=10 Age : 78,5 (64 – 81,2) Groupe contrôle : n=10 Age : 79 (74,7 – 82,2) | X | X | X | X | | EATC | Groupe entraînement (Tapis roulant) : 40–60% de la VO ₂ max Groupe contrôle : Routine habituelle Fréquence : 2 /semaine Temps : 30 minutes Durée : 16 semaines | Amélioration de la cognition globale comparé au groupe contrôle au test CAMCOG (p<0.01), pas de changement significatif dans les autres tests. |
| Venturelli et al.(2011) (292) | ERC | <u>MA (Stade modéré à sévère)</u> Groupe entraînement : n=11 Age : 83±6 Groupe contrôle : n=10 Age : 85±5 | X | | | | | EATC | Groupe entraînement : Marche : modérée Groupe contrôle : Inconnue Fréquence : 4 / semaine Temps : 30 minutes Durée : 24 semaines | Pas de changement significatif du MMSE dans les deux groupes. Effet groupe en faveur de l'entraînement (p<0,05). |
| Kemoun et al.(2010) (293) | ERC | <u>MA (Stade léger à sévère)</u> Groupe entraînement : n=16 Age : 82±5.8 Groupe contrôle : n=15 âges : 81,7±5,1 | X | | | | | EATC | Groupe entraînement : Marche, ergocycle et danse : 60 – 70 % FCR Groupe contrôle : Routine habituelle Fréquence : 3 / semaine Temps : 60 minutes Durée : 15 semaines | Amélioration du score ERFC du groupe entraînement comparé au contrôle (p<0,01) |

Table 6 (suite)

b. Personnes présentant un TNC majeur associé à une MA (suite).

| Etude (première auteur, année) | Type d'étude | Caractéristiques | Domaine cognitif évalué | | | | | Type d'entraînement | Protocole d'entraînement | Résultats |
|--------------------------------|--------------|---|-------------------------|-----|----|----|-----|---------------------|---|--|
| | | | CG | ATT | FE | ME | LAN | | | |
| Cott et al.(2002)(297) | ERC | <u>MA</u> Entraînement et discussion : n=30 Age : 83,2 ± 8,3 Discussion seule : n=25 Age : 81,7 ± 7,4 Groupe contrôle : n=19 Age 79,8 ± 8,3 | | | | | X | EATC | Entraînement aérobic (Marche) Groupe contrôle : Discussion Fréquence : 5 /semaine Temps : 30 minutes Durée : 16 semaines | Pas de changement significatif de la communication |
| Rolland et al.(2000)(277) | ENC | <u>MA (Stade léger à très sévère)</u> Groupe entraînement : n= 23 Age : (71-92) | X | | | | | EATC | Groupe entraînement : Marche, ergocycle Fréquence : Temps : Durée : 5 – 12 semaines | Amélioration du MMSE (p<0,01) |
| Palleschi et al.(1996) (317) | ENC | <u>MA</u> Hommes: n=15 Age: 74±1,5 Training group: n=15 | X | | | X | | EATC | Entraînement : Ergocycle : 70 % FCM Fréquence : 3 / semaine Temps : 20 minutes Durée : 3 mois | Amélioration du MMSE, Verbal span test, supravébal span test, test of attentional matrix. (P<0,001) |
| Friedman et al.(1991) (318) | ERC | <u>MA</u> Age : 72,8 (60 -87) Groupe entraînement avec discussion : n=15 Groupe contrôle : n=15 | | | | | X | EATC | Entraînement aérobic (Marche) : 70–80% de la FCR Groupe contrôle : Discussion Fréquence : 3 /semaine Temps : 30 minutes Durée : 10 semaines | Amélioration de la communication comparée au groupe contrôle. (p=0,024) |
| Bosser et al.(2015) (320) | ERC | <u>TNC majeur</u> Entraînement aérobic : n=36 Age : 85,4±5,4 Entraînement Combiné B : n=37 Age : 85,7±5,1 Interaction sociale : n=36 Age : 85,4± 5,0 | X | | X | X | | EATC | Entraînement aérobic : Marche Entraînement combiné : Marche + résistance Interaction sociale : stimulation cognitive Fréquence : 4 / semaine Temps : 30 minutes Durée : 9 semaines | Amélioration des FE du groupe entraînement aérobic comparé au groupe interaction sociale mais pas de MMSE ni des performances mnésiques. |
| Eggermont et al.(2009) (319) | ERC | <u>TNC majeur (Stade léger à sévère)</u> Age moyen : 85,4 ans Entraînement aérobic : n=51 Interaction sociale : n=46 | | | X | X | | EATC | Entraînement aérobic (Marche) : 70–80% de la FCR Groupe interaction sociale Fréquence : 5 /semaine Temps : 30 minutes Durée : 6 semaines | Pas de changement significatif dans l'ensemble des domaines. |

Abréviations: ATT : Attention ; CG : Cognition globale ; EATC : Entraînement Aérobic Type Continu ; ENC : Etude non contrôlée ; ERC : Etude randomisée et contrôlée ; FE : Fonction exécutive ; LAN : Langage ; MA : Maladie d'Alzheimer ; ME : Mémoire ; MMSE : Mini Mental State Examination ; TNC : trouble neurocognitif

En conclusion, il semblerait que l'EA ait un effet bénéfique sur les capacités cognitives et plus précisément sur les performances cognitives globales et les fonctions exécutives chez des personnes âgées présentant un TNC léger associé à la MA. Toutefois, chez les personnes présentant un TNC majeur, les études présentent des résultats hétérogènes et modestes sur les performances cognitives globales et plutôt faibles dans les autres domaines. La longueur, la fréquence et l'intensité des programmes ne semblent pas être des facteurs déterminants pour influencer les performances cognitives. Ainsi, il serait intéressant dans des études futures d'inclure des effectifs plus importants de patients présentant un TNC majeur associé à la MA et d'analyser les facteurs physiologiques pouvant influencer les performances cognitives après EA. Parmi ces facteurs, les neurotrophines et particulièrement le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF - Brain derived neurotrophic factor) semble occuper un rôle important.

7. Brain Derived Neurotrophic factor (BDNF)

Le BDNF est un membre de la famille des neurones neurotrophines, qui sont d'importants facteurs de survie, du développement, du fonctionnement et de la plasticité des neurones centraux et périphériques (322). La première neurotrophine, le facteur de croissance nerveux (NGF - nerve growth factor) a été découverte au début des années 1950 et ces effets trophiques sur les neurones sensoriels et moteurs ont ainsi été décrits (323). En 1982, le BDNF, est la seconde neurotrophine à avoir été caractérisée. Elle a été purifiée par Barde *et al.*, (324) à partir de cerveau de porc en tant que facteur de survie de neurones sensitifs. Depuis, d'autres membres de la famille des neurotrophines telles que la neurotrophine 3 (NT-3) et la neurotrophine-4/5 (NT-4/5) ont été décrits, chacun présentant un effet trophique distinct sur des sous populations de neurones des systèmes nerveux, périphérique et central (325–327). L'étude du BDNF suscite un grand intérêt depuis quelques années car celui-ci semble occuper un rôle fondamental dans l'apprentissage et la mémoire (328, 329) De plus, l'hypothèse selon laquelle, la MA pourrait être associée à une synthèse insuffisante de BDNF a été à l'origine de travaux de recherche (330, 331).

7.1 Structure du BDNF

La structure de BDNF partage environ 50% des acides aminés du NGF du NT3 et du NT4/5. Chaque neurotrophine est un homodimère lié de façon non covalente avec un peptide signal après le codon d'initiation et la région « pro » contenant un site de glycosylation N-lié. Chez le rat, le gène BDNF est situé sur le chromosome 11 et est contrôlé par de plusieurs promoteurs de tissus spécifiques ; I, II, III, IV. Chez la souris, le gène BDNF situé sur le chromosome 2, à 8 exons, contenant des promoteurs séparés en amont de chaque exon et un exon3', encode le BDNF mature que nous décrirons par la suite. Situé au niveau du chromosome 11 chez l'humain, la structure du BDNF humain ressemble étroitement à celle

du rat et de la souris. Chez l'humain, huit Acides Ribonucléiques Nucléiques messagers (ARNm) distincts sont transcrits et les transcrits contenant les exons I, II et III sont majoritairement exprimés dans le cerveau. L'exon IV est quant à lui exprimé dans le poumon et le cœur (332). Les facteurs de transcriptions clés nécessaires à l'activation des promoteurs du BDNF humain sont : la protéine de liaison aux éléments de réponses de l'AMPc (CREB), le facteur de stimulation $\frac{1}{2}$ (USF-1/2) ainsi que le facteur de transcription sensible au calcium (CaRF) (333).

7.2 Localisation cellulaire

L'étude de Kawamoto *et al.*, (334) ont montré, par technique histochimique, que l'expression du codage du BDNF était principalement située dans les neurones, au niveau du soma et des neurites, avec une expression élevée au niveau du cerveau, du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle épinière. L'hippocampe et le cortex sont les régions où l'expression du BDNF sont les plus accrues (335). Le BDNF est également présent dans de nombreux tissus périphériques tels que les muscles squelettiques des rats (336). Chez l'humain, il est présent dans le cœur (337), dans les testicules (338), les cellules endothéliales vasculaires (339) mais avec des concentrations plus faibles que dans le système nerveux central (SNC) (340). Le LCR contient également un faible taux de BDNF (341). Cependant, l'origine et le rôle du BDNF dans le LCR restent encore à déterminer.

7.3 Synthèse et sécrétion

Le BDNF est un peptide synthétisé sous forme d'un précurseur de haut poids moléculaire (pré-proBDNF) qui sera successivement clivé en pro-BDNF (35 kDa) et en BDNF mature (BDNFm) (14 kDa) (342) (figure 5).

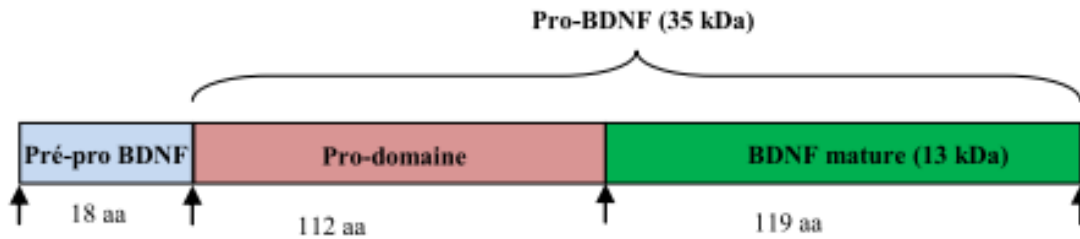


Figure 5 : Structure du Pro-BDNF et du BDNF mature. Les flèches indiquent les sites de clivage des protéases impliquées dans le processus menant vers BDNF mature. Le Pré-pro BDNF est composé de 18 acides aminés (aa) ; le Pro-domaine est composé de 112 aa et le BDNF mature de 119 aa.

De façon plus détaillée : (i) L'ARNm BDNF est traduit par le réticulum endoplasmique rugueux des neurones en pré-pro-BDNF ; (ii) Le pré-pro BDNF qui est constitué d'une séquence de 249 acides aminés est à son tour adressé au réticulum sarcoplasmique lisse où il sera clivé en pro-BDNF (112 acides aminés) ; (iii) Le pro-BDNF chemine dans l'appareil de Golgi où il s'accumule dans les vésicules du réseau transgolgien ; (iv) Le pro-BDNF est ensuite clivé en BDNFm (119 acides aminés) dans le milieu intracellulaire, soit dans les vésicules transgolgiennes par la furin (endoprotéase membranaire) ou soit par la suite dans les granules de sécrétion du réseau transgolgien par la pro-protéine convertase (PC1/7) (334). Le pro-BDNF peut également être clivé en BDNFm dans le milieu extracellulaire par les composants de la cascade protéolytique de plasmine tissulaire (tPA/plasmin) et par les métalloprotéases matricielles MMP2 et MMP9 (figure 6).

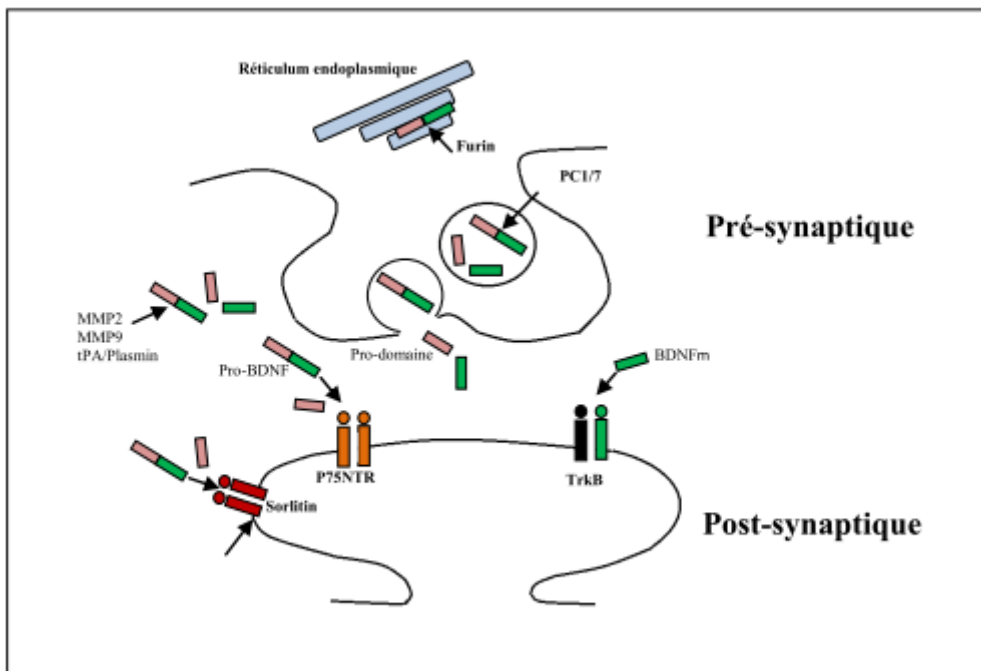


Figure 6 : Représentation schématique des différentes protéases impliquées dans le clivage du BDNF par les mécanismes extracellulaires et intracellulaires. Le pro-BDNF peut être clivé intra-cellulairement dans le réticulum endoplasmique par la furin et dans les vésicules du réseau transgolgien par les enzymes proprotéines convertases (PC1/7). Le pro-BDNF peut également être clivé extra-cellulairement par la cascade tPA/plasmin et les métalloprotéases MMP2, MMP9.

7.4 Le polymorphisme du BDNF – Val66Met

Chez l'humain, une mutation du gène BDNF appelé polymorphisme mono nucléotidique a été identifiée, provoquant une substitution de l'acide aminé valine (Val) par la méthionine (Met) au niveau du codon 66 (Val66Met) dans le pro-domaine. Les porteurs Met, hétérozygotes (BDNF Val/Met) et homozygotes (Met/Met) auront une modification structurelle du gène du BDNF (343, 344). Bien que cette action ne semble pas modifier nécessairement l'activité biologique du BDNFm, elle a pour conséquence de provoquer une augmentation de la sécrétion de Pro-BDNF au détriment de la sécrétion du BDNFm. Plusieurs études cliniques ont montré que cela pourrait avoir comme conséquence d'altérer les performances cognitives (344–346). Cependant ces résultats doivent être confirmés car d'autres études présentent des

résultats contradictoires, ou des variations du pourcentage des porteurs du polymorphisme du BDNF selon les régions (347). En effet, les personnes hétérozygotes représentent environ 30 % à 50 % des populations de race blanche dans des cohortes étudiées (ex. États-Unis (31,6%), Croatie (35,8%) Italie (51,30%)) tandis que près de 70% de la population asiatique serait concernée (ex. Chine (69,5%), Japon (66,20%) Corée (69,30%)) (348). Dans la population afro-caribéenne, ce pourcentage reste à étudier.

7.5 Les récepteurs et du BDNF

Les deux récepteurs membranaires du BDNF sont le TrkB (Tropomyosin related kinase B) qui présente une forte affinité pour le BDNFm et les récepteurs p75^{NRT} (pan 75 neurotrophin receptor) qui montrent une forte affinité pour le pro-BDNF. Le pro-domain va, quant à lui, se fixer sur la sorlitin qui semble agir comme un co-récepteur du p75^{NRT}.

○ *Tropomyosin-related Kinase (Trk)*

Le récepteur TrkB appartient à la famille des récepteurs Tropomyosin related kinase (Trk) constitué de trois membres TrkA, TrkB, TrkC. Le récepteur TrkB est une protéine transmembranaire qui présente trois isoformes : une forme entière TrkB- Full length (TrkB-FL) et deux formes tronquées : TrkB-T1 et TrkB-T2. La fixation du BDNFm sur le TrkB-FL, va induire l'activation de 3 voies de signalisation importantes dans le développement neuronal : (i) La voie des PI3-kinases, qui active la sérine/thréonine kinase Akt, est une enzyme impliquée dans la transcription des gènes favorisant la croissance et la survie neuronales; (ii) La voie de la phospholipase C gamma 1, est impliquée dans la plasticité et la survie neuronales ainsi que dans l'inhibition de gènes pro-apoptotiques; (iii) La voie des MAP kinases est impliquée dans l'activation et la translocation du facteur de transcription CREB. Le CREB a une action prépondérante dans la transcription des gènes qui favorisent la

prolifération et la survie cellulaire, la différenciation des neurones et l'élongation axonale (349). Les isoformes tronquées TrkB-T1 et TrkB-T2 ont également une affinité avec le BDNFm mais leur fonction est encore mal comprise (350).

○ *p75^{NTR} et sorlitin*

Le récepteur p75^{NTR} est une glycoprotéine transmembranaire de type 1 appartenant aux récepteurs « Tumor necrosis factor » (TNF). Les récepteurs p75^{NTR} et sorlitin sont également connus pour se lier aux pro-neurotrophines comme le pro-BDNF et activer des voies de signalisation parfois opposées à celle du TrkB (351). Ainsi, le complexe de la liaison pro-BDNF / p75^{NTR} / Sorlitin initie des cascades de signalisation qui conduisent à l'activation de la kinase amino-terminale c-jun (JNK), du Ras homolog (RhoA) et le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B). Les implications fonctionnelles qui résultent de ces cascades de signalisation aboutissent à des effets différents. La voie associée à JNK déclenche l'apoptose neuronale (352). L'activation de la signalisation RhoA régulerait le développement et la motilité de la croissance neuronale (353), enfin l'activation du (NF- κ B) dépendante du p75^{NTR} favorise le processus de survie du neurone (353). Il est à noter que les neurones contenant un taux élevé de Pro-BDNF ou un faible taux de BDNFm sembleraient être éliminés (354).

7.6 Transport axonal

Au niveau des neurones, le BDNF est transporté dans l'axone le long des microtubules de façon rétrograde et antérograde dans des vésicules, où il aura un effet autocrine ou paracrine (355). Le transport rétrograde fait référence au mécanisme de l'endocytose de BDNF extracellulaire. Ainsi, le BDNF provenant du milieu extracellulaire va se fixer sur le récepteur TrkB situé sur les terminaisons synaptiques. Le complexe récepteur TrkB-BDNF est ensuite internalisé et les vésicules d'endocytose sont transportées jusqu'au soma. Ainsi se déclenche

la transcription des gènes responsables de la survie des neurones exprimant les récepteurs du BDNF. Le transport antérograde fait référence au BDNF synthétisé dans le réticulum endoplasmique (RE). Le BDNF va passer dans l'appareil de golgi puis sera transporté dans des vésicules golgiennes vers les terminaisons axonales, d'où il sera sécrété par exocytose (Voir figure 7).

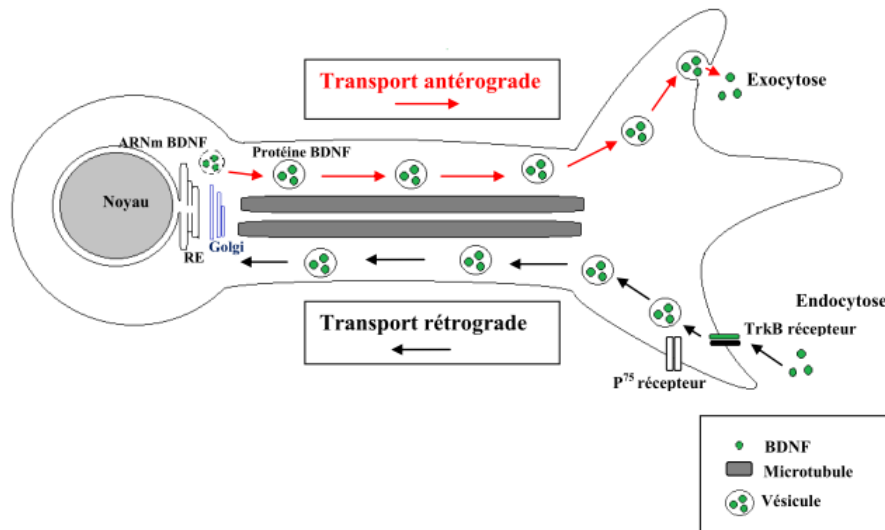


Figure 7. Schéma comparatif du transport antérograde en rouge et du transport rétrograde en noir. Lors du transport antérograde, le BDNF est synthétisé dans le réticulum endoplasmique (RE). Il va ensuite passer dans l'appareil de golgi puis sera transporté dans des vésicules golgiennes vers les terminaisons axonales, d'où il sera sécrété par exocytose. Lors du transport rétrograde, les cellules ciblent sécrètent du BDNF qui se fixe sur les récepteurs TrkB situés sur les terminaisons axonales. Le complexe récepteur TrkB-BDNF est ensuite internalisé (endocytose) et les vésicules d'endocytose sont transportées jusqu'au soma où ils activeront la transcription des gènes qui favorise la survie des neurones exprimant les récepteurs du BDNF.

7.7 Origine du BDNF dans le sang circulant

Le BDNF dans la circulation sanguine proviendrait à la fois de sources cérébrales et périphériques (356, 357). Il est présent à la fois dans le plasma où il est transporté librement et dans les plaquettes sanguines où il est stocké. En effet, bien que les plaquettes soient dépourvues de noyau et ne peuvent pas produire de BDNF, elles pourraient cependant capter le BDNF provenant du plasma par un mécanisme encore méconnu (358). Ainsi, le taux de BDNF sérique (BDNFs) serait 100 à 200 fois plus élevé que le taux du BDNF plasmatique

(BDNFp), une différence qui reflèterait la quantité de BDNF stockée dans les plaquettes sanguines et libérée dans le sérum lors de la coagulation du sang (358). L'origine du BDNF dans le sang demeure encore mal comprise mais les études semblent indiquer qu'il proviendrait principalement du SNC et des cellules vasculaires endothéliales (339, 357, 359–362).

- *Le système nerveux central*

La synthèse et la libération de BDNF seraient proportionnelles à leur activité (356, 363). Des études animales ont montré que le BDNF est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) de façon bidirectionnelle, grâce à un système de transport saturable de grande capacité (356, 359, 363). De plus, d'autres études chez l'humain, ont évalué le taux de BDNF dans le sang artériel et dans le sang veineux jugulaire et ont conclu que la source principale du BDNF dans le sang proviendrait du cerveau (359–361). Plus précisément, Krabbe *et al.*, (359) ont observé que la différence entre le taux de BDNF de la veine jugulaire et artériel périphérique était proche de 500 pg/ml dans une étude non contrôlée incluant 7 jeunes adultes âgés de 26,7ans. Dans une autre étude randomisée et contrôlée incluant 12 jeunes adultes, Rasmussen *et al.*, (361) ont rapporté que le BDNFp était 5 fois plus élevé dans le sang veineux jugulaire que dans le sang artériel (442 pg/ml vs 95 pg/ml) au repos. Ainsi ces résultats cités par de nombreux auteurs suggèrent que le BDNF sanguin proviendrait principalement du cerveau et plus globalement du SNC. Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution car ces études sont peu nombreuses, ne comprennent pas de personnes âgées ou de personnes présentant une pathologie neurologique (ex. MP, atteinte cérébrovasculaire en autres), et n'ont pas évalué la différence veineuse-artérielle en BDNF

dans d'autres organes. De plus, les plaquettes sanguines pourraient libérer du BDNF dans le plasma au sein du SNC et ainsi augmenter le taux de BDNF dans le plasma veineux jugulaire.

- *Les cellules endothéliales vasculaires*

L'endothélium vasculaire et plus précisément de la micro-vascularisation cérébrale serait une autre source principale du BDNF dans le sang (339, 357, 362). Les cellules endothéliales sont les composants cellulaires les plus importants de la BHE et leur propriété de barrière semble être plus largement exprimée dans les capillaires que dans d'autres vaisseaux sanguins (364). Les cellules endothéliales expriment les récepteurs TrkB et leur activation par le BDNF augmente l'activité de l'oxyde nitrique synthase endothélial (eNOS) stimulant ainsi la production d'oxyde nitrique (NO) mais également la production de BDNF dans la micro-vascularisation cérébrale (365, 366).

7.8 Fonction du BDNF

- *Neurogenèse*

Les études semblent montrer que le BDNF pourrait sensiblement améliorer la survie des neurones dans le cerveau de sujets victimes de traumatisme ou chez des personnes souffrant de maladies neurodégénératives (367). Des études animales ont également montré que le BDNF est impliqué dans la neurogenèse de la région de l'hippocampe (368, 369). D'autres études semblent indiquer que le BDNF intervient lors des derniers stades de la neurogenèse, lui attribuant ainsi un rôle plus important dans la différenciation neuronale (370). Autre élément, le déficit en BDNF pourrait inhiber l'arborisation dendritique et entraîner une altération de la plasticité neuronale (370). Ainsi, il semble actuellement admis que le BDNF soit impliqué dans la neurogenèse.

○ *Plasticité neuronale et mémoire*

Le BDNF est également impliqué dans la régulation de la plasticité synaptique (371). Cette plasticité est mesurée par la potentialisation à long terme (*Long Term Potentialisation- LTP*) qui désigne une augmentation et une facilitation de la transmission d'éléments chimiques pré et post-synaptique, qui peut durer pendant des heures, des semaines et des mois, favorisant la mémorisation d'informations (372). Il existe une première phase appelée phase précoce de la LTP pendant laquelle est observée une augmentation rapide des concentrations de calcium intracellulaire et une activation ultérieure du complexe des récepteurs NMDA (373). Une seconde étape appelée phase tardive de la LTP impliquant la protéine CREB, va entraîner une modification durable de la structure et des fonctions des synapses de l'hippocampe (15). Dans les deux phases, le BDNF va permettre de moduler les transmissions synaptiques et la plasticité neuronale dans l'hippocampe, en augmentant le niveau d'ARNm de la protéine CREB et de la synapsin I impliquées respectivement dans l'élongation axonale et la modulation de la neurotransmission (373, 374). Bien que le BDNF semble avoir un effet à court terme sur la fonction synaptique, Alonso *et al.*, (375) ont montré que l'action du BDNF dans l'hippocampe est nécessaire pour la création de la mémoire dans des tâches d'apprentissage chez les rats, suite à l'activation en cascade des enzymes ERK1/2 (Protéase jouant un rôle dans la division et prolifération cellulaires). Dans cette même étude, les perfusions bilatérales d'anticorps anti-BDNF bloquant ainsi la fonction du BDNF dans la région CA1 de l'hippocampe dorsal, diminuaient l'activation de la kinase 2 régulée par le signal extracellulaire ERK2 et CREB. Cela avait pour conséquence d'altérer la plasticité synaptique et les performances mnésiques.

○ ***Métabolisme énergétique et homéostasie.***

Il semblerait que le BDNF soit également impliqué dans le métabolisme énergétique. Des études chez des souris dépourvues en BDNF après la naissance, ont montré que celles-ci présentaient une obésité caractérisée par une prise de poids linéaire assez conséquente (+80 % à +150 %) et des taux sériques de leptine, d'insuline, de glucose et de cholestérol élevés (376–378). De plus, d'autres essais suggèrent des actions régulatrices supplémentaires et plus directes du BDNF sur les voies neuroendocrines et les organes impliqués dans le métabolisme énergétique. En effet, l'administration de BDNF dans le SNC de souris déficiente du récepteur de la leptine, abaisse les taux de glucose dans le sang et augmente la dépense énergétique de celle-ci (379). Les mécanismes par lesquels l'induction de BDNF dans le SNC améliore le métabolisme du glucose en périphérie comprennent la régulation de la voie de signalisation de l'insuline. De ce fait, l'administration de BDNF diminuerait significativement la glycémie en augmentant la quantité d'insuline produite au niveau du pancréas (380–382). Dans une autre étude animale Chaldakov *et al.*, (383) ont montré que les taux plasmatiques de BDNF étaient inversement proportionnels à la glycémie à jeun ce qui suggèrent qu'un taux de glucose élevé pourrait réduire la quantité de BDNF libérée dans le sang.

Chez l'humain, la déficience héréditaire de BDNF semble également provoquer une obésité sévère chez l'homme (384, 385). L'exemple d'une fillette de 8 ans est assez souvent cité dans les études de cas. En effet, elle présentait une anomalie chromosomique affectant le gène BDNF qui a entraîné une haplo-insuffisance du BDNF. Cela aurait entraîné une hyperphagie, une obésité et une altération importantes de ces fonctions cognitives (384). Des réductions du BDNF ont également été associées à une altération du métabolisme du glucose. L'étude randomisée contrôlée de Krabbe *et al.*, (359) incluant 233 personnes diabétiques, a montré que le taux de BDNF plasmatique était corrélé négativement avec le taux de glucose plasmatique à jeun.

- *Fréquence cardiaque.*

Le contrôle de la FC est assuré par des neurones cholinergiques parasympathiques cardio - inhibiteurs situés dans le tronc cérébral et des neurones sympathiques qui augmentent la FC. Le BDNF aurait également un effet, en influant sur la régulation du rythme cardiaque via le système nerveux autonome (386). Yang *et al.*, (387) dans une étude animale, a montré que l'administration de BDNF au niveau de la fente synaptique des neurones myocardiques avait entraîné une diminution significative de la FC chez des souris. Une autre étude sur des souris « modèle de maladie de Huntington » a observé que le taux de BDNF de ces dernières était diminué avec une FC de repos élevée. Après perfusion de BDNF dans les ventricules cérébraux des souris malades, le rythme cardiaque de repos est revenu à un niveau normal (388). Dans une autre étude Wan *et al.*, (389) ont montré que les souris présentant une haplo-insuffisance en BDNF avaient une FC_{repos} élevée. Chez ces souris, la perfusion de BDNF dans les ventricules cérébraux ont réduit la FC. Ainsi, il semblerait que le BDNF pourrait être impliqué dans la régulation de FC mais cela reste à démontrer chez l'humain.

8. BDNF et maladie d'Alzheimer

8.1 BDNF et prévention de la MA ?

Bien que le taux de BDNF ne constitue pas un biomarqueur en tant que tel de la MA, un taux élevé chez des personnes âgées en bonne santé, pourrait être associé à une diminution du risque de développer la MA incidente, comme cela a pu être observé dans l'étude Framingham de Weinstein *et al.*, (390). En effet, après avoir suivi près de 2131 personnes âgées de 72 ans durant 10 ans, cette étude a montré qu'un taux sérique de BDNF élevé diminuait le risque de développer la MA de 33% ($p=0,01$). Concernant les performances cognitives, Gunstad *et al.*, (391) dans une étude non contrôlée incluant 35 personnes sans TNC, ont trouvé qu'un taux de BDNFs plus élevé était associé à une meilleure performance au MMSE et au test de Boston (test de la mémoire explicite). Néanmoins, le nombre d'étude étant faible, l'hypothèse selon laquelle un taux de BDNF élevé permettrait de prévenir de la MA n'est pas confirmée à ce jour.

8.2 BDNF et déclin cognitif dans la MA.

En ce qui concerne la relation entre le taux de BDNF et le déclin cognitif chez les personnes présentant un TNC, les études semblent montrer des résultats divergents, ne permettant pas d'établir une conclusion claire. Les raisons de ces divergences ne sont pas connues mais pourraient être attribuées aux différences dans le recrutement des patients, le stade de la MA et d'autres facteurs méconnus (392). Ainsi, dans une étude non contrôlée incluant 40 personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA, Laske *et al.*, (17) ont trouvé que les sujets ayant un déclin cognitif rapide avait un taux de BDNFs initial plus bas que les sujets ayant un déclin cognitif lent ($21,3 \pm 6$ vs $27,8 \pm 8,9$ ng/ml ; $p=0,026$) et cela après un an de suivi. Dans une autre étude Laske *et al.*, (393) avaient rapporté que le score MMSE était associé positivement au taux de BDNFs dans un groupe de 30 personnes âgées présentant la

MA (TNC majeur) à un stade léger à modéré. En revanche, d'autres études n'ont pas trouvé de relation entre le taux de BDNF périphérique et les performances cognitives chez des personnes âgées présentant la MA (TNC léger ou majeur) (341,394,395). Dans une étude randomisée et contrôlée incluant 98 personnes présentant la MA à un stade léger à modéré et 98 personnes sans TNC, O'Bryant *et al.*, (395) n'ont pas observé de relation entre le taux de BDNFs et les scores du MMSE et de la CDR.

De ce fait, il n'existerait pas de relation entre le taux de BDNF périphérique et les performances cognitives des personnes âgées présentant la MA.

8.3 Taux de BDNF dans la MA

o BDNF central dans la MA.

La première étude post-mortem datant de 1991, a constaté que l'ARNm de BDNF était diminué dans l'hippocampe de personnes présentant la MA (396). Par la suite d'autres études ont montré que l'expression de la protéine BDNF chez les personnes présentant la MA était diminuée dans l'hippocampe, le cortex frontal, pariétal et temporal, comparativement à des personnes âgées sans TNC (397, 398). Dans une autre étude randomisée et contrôlée post-mortem incluant 54 personnes âgées, Peng *et al.*, (399) ont observé que la diminution du taux de BDNF pouvait apparaître dès la phase d'un TNC léger associé à la MA. Comparativement à un groupe de personnes âgées sans TNC, les auteurs ont rapporté que les niveaux de BDNFm étaient diminués de 34 % et 62 % dans les groupes de personnes âgées présentant un TNC léger et TNC majeur associé à la MA respectivement, ainsi que les niveaux de pro-BDNF (- 21 %) et (-30 %). Une association positive entre les niveaux de BDNF (BDNFm et pro-BDNF) et les performances cognitives globales a également été observée. Cependant, des études, notamment animales, n'ont pas trouvé de diminution du niveau d'ARNm de BDNF voire même une tendance à une augmentation (400). Ainsi Burbach *et al.*, (401) ont observé un taux d'ARNm 6 fois plus élevés dans les régions proches des plaques séniles et une

augmentation du taux de BDNF 10 fois supérieurs chez des souris transgéniques APP23. En résumé, les résultats des études montrant une diminution du BDNF central dans la MA restent controversés. Les raisons de ces divergences pourraient être en rapport avec l'hétérogénéité des études en termes d'âge, de sévérité de la MA et du nombre de sujet notamment.

○ ***BDNF périphérique dans la MA.***

L'hypothèse selon laquelle le taux de BDNF serait diminué dans le cerveau des personnes présentant la MA a suscité l'intérêt pour le BDNF en tant que biomarqueur périphérique possible de la MA. Ainsi, Yasutake *et al.*, (402) dans une étude comparative, incluant des personnes âgées présentant la MA (n=60) ; un TNC majeur mixte (n=60) et des personnes âgées sans TNC (n=33); ont trouvé que les personnes présentant la MA avait un taux de BDNFs inférieur aux personnes ayant un TNC majeur mixte ou sans TNC. Dans une autre étude comprenant une cohorte de 116 personnes, O'Bryant *et al.*, (395) ont rapporté des résultats contradictoires. Dans cette étude, les personnes présentant la MA avaient des taux de BDNFs qui n'étaient pas différents, comparativement à des personnes sans TNC du même âge. L'étude d'Angelutti *et al.*, (394) a rapporté une augmentation du BDNFs chez les personnes présentant un TNC léger et un TNC majeur associé à la MA indépendamment de la sévérité de la MA. Balietti *et al.*, (403) dans une autre étude, ont montré que le taux de BDNFp était supérieur chez les personnes présentant la MA à un stade modéré, comparativement à des personnes sans TNC. La récente méta-analyse de Ted *et al.*, (404) suggère que le taux de BDNFs peut être diminué chez les personnes présentant la MA (TNC majeur), comparativement à des personnes âgées sans TNC ; tandis qu'il serait inchangé chez des personnes âgées présentant un TNC léger. En conclusion, les résultats hétérogènes entre les études n'ont pas permis de montrer que le taux de BDNF périphérique était diminué dans

la MA et donc de conclure que le taux de BDNF périphérique était un biomarqueur possible de la MA.

8.4 BDNF et le peptide A β

Plusieurs études ont montré une interaction négative entre le peptide A β et l'expression du BDNF dans la MA (405, 406). Dans les modèles animaux, l'étude de Zheng *et al.*, (407) a montré que la présence d'oligomère A- β pourrait réduire la synthèse de BDNF dans le cerveau de tortues. Une autre étude *in vitro*, a montré que le peptide A- β_{42} diminue de façon significative l'expression du BDNF dans les cellules dendritiques de personnes présentant la MA mais pas de personnes sans TNC (405). Le peptide A- β_{42} en grande quantité, pourrait également provoquer une modification de l'équilibre des récepteurs TrkB en augmentant l'ARNm des formes tronquées et en diminuant l'isoforme full-length qui a le plus d'affinité avec le BDNFm (408). Ainsi, la réduction de l'expression du BDNF, qui pourrait être constatée dans certaines études, serait une conséquence et non une cause du dépôt anormalement élevé de peptide A- β_{42} dans le cortex. Il se pourrait également que la relation entre le peptide A- β_{42} et l'expression du BDNF soit également dépendante du temps d'accumulation du peptide A- β_{42} . En effet le BDNF peut réduire l'accumulation anormale de peptide A- β_{42} et réparer la dégradation neuronale induite (367, 401). Cela pourrait se traduire par une augmentation transitoire du BDNF en réponse à une activation du système immunitaire (409). Ces données soulèvent l'hypothèse selon laquelle, le taux de BDNF pourrait être élevé chez certaines personnes présentant la MA, de façon à compenser et lutter contre l'effet toxique des plaques séniles et des DNF.

8.5 BDNF Val66Met et MA

Le rôle du polymorphisme BDNF dans diverses maladies neurodégénératives du SNC ont fait l'objet d'analyses approfondies (410). Les études animales ont mis en évidence que l'allèle Met du BDNF (BDNF^{Met}) avait un effet délétère sur le volume hippocampique, la plasticité synaptique et diminuait de façon significative la neurotransmission des récepteurs NMDA (411). Chez l'humain, Lim *et al.*, (412) ont également suggéré que le polymorphisme BDNF Val66Met pouvait avoir un effet délétère sur la mémoire et le volume de l'hippocampe chez les personnes présentant un TNC léger associé à la MA. Cette étude a montré que comparativement aux porteurs homozygotes Val / Val, une atrophie plus importante de l'hippocampe et une diminution de la mémoire épisodique étaient observées chez les porteurs de BDNF^{Met}. Une étude cas-témoins menée dans une population japonaise a observé une fréquence de BDNF^{Met} supérieure chez les personnes qui présentent la MA, par rapport aux personnes sans TNC. Malgré ces résultats, qui tendent à montrer que le polymorphisme du BDNF à un rôle dans la pathogenèse de la MA, les données actuelles ne permettent pas de conclure cela, en raison de la distribution du BDNF Val66Met qui varie selon les régions étudiées et l'origine ethnique (413). Par ailleurs, plusieurs études ayant étudié la relation entre les porteurs polymorphismes du BDNF et la MA n'ont pas observé de liens (414, 415). En résumé, il semble actuellement que le polymorphisme du BDNF ne soit pas directement impliqué dans la MA.

8.6 Facteurs pouvant influencer le taux de BDNF périphérique.

Des études réalisées chez l'animal et l'humain, se sont intéressées aux facteurs susceptibles d'influencer et de modifier les taux circulants de BDNF. Parmi ces facteurs que nous avons schématisés dans la figure 8 on peut citer :

- ***Le genre***

Le genre semble avoir un effet sur la synthèse de BDNF (416). En effet Iommatzsch *et al.*, (417) dans une étude incluant 140 personnes âgées de 20 à 60 ans sans TNC, ont montré que les femmes avaient un taux de BDNF dans les plaquettes sanguines inférieur à celui des hommes, ce qui pourrait ainsi influencer le taux de BDNFs.

- ***L'âge***

Le vieillissement pourrait entraîner une diminution du taux de BDNF périphérique (417). A titre d'exemple, l'étude de Ziegenhorn *et al.*, (418) incluant 516 personnes âgées de 70 ans et plus, ont rapporté une association négative entre l'âge et le taux de BDNFs.

- ***La dépression***

Les personnes présentant un syndrome dépressif ont un taux de BDNF diminué par rapport à des personnes indemnes de syndrome dépressif (419). Les antidépresseurs comme le fluoxétine semblent augmenter la production de BDNF chez les personnes suivies en rapprochant les taux de BDNF vers des valeurs normales (420). Ainsi, les résultats de l'étude animale de Sun *et al.*, (421) ont montré qu'après 3 semaines de traitement par fluoxétine, l'expression de la protéine BDNF a augmenté dans l'hippocampe de souris traitées comparativement aux souris non traitées.

- ***Facteurs de risque cardiovasculaire***

L'étude menée par Golden *et al.*, (422) incluant 496 sujets d'âge moyen et de sujets âgés, a montré que les taux plasmatiques de BDNF étaient corrélés positivement avec plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires. Chez les femmes, le taux de BDNF était associé positivement avec l'IMC, la masse grasse, la pression artérielle diastolique (PAD), le CT et le

LDL-C. Chez les hommes le taux de BDNF était associé positivement à la PAD et au taux de triglycérides. D'autres études s'intéressant au DT2 et au syndrome métabolique, ont observé que les personnes atteintes pouvaient avoir un taux de BDNF périphérique élevé comparativement à des personnes en bonne santé (423).

- *Les facteurs environnementaux*

Dans une étude conduite au Pays bas, incluant 1168 personnes, d'un âge compris entre 18 et 65 ans, Bus *et al.*, (424) ont rapporté que le tabagisme et le fait de vivre en zone urbaine entraînaient une augmentation du taux de BDNF. Mais ces résultats doivent être confirmés.

Quelques études ont également montré que les interactions sociales et les activités cognitives pouvaient augmenter le taux de BDNF (425, 426). Un environnement socialisant, pourrait également favoriser la synthèse de BDNF. Dans une étude longitudinale, Salinas *et al.*, (427) après avoir suivi 3294 seniors âgés durant près de 20 ans, ont rapporté que les personnes qui étaient socialement actives (ex., activité associative, groupe d'amis etc.) avaient un taux de BDNFs plus élevé que celles qui étaient socialement isolées.

- *Alcool*

L'exposition à l'alcool pourrait favoriser une augmentation du taux de BDNF. Cela pourrait refléter un mécanisme de neuroprotection visant à lutter contre l'effet neurotoxique et délétère de l'alcool sur la fonction neuronale (428).

- *Le polymorphisme Valine66Methionine (Val66Met)*

Le polymorphisme Val66Met pourrait être à l'origine d'une diminution de la production de BDNF (410).

- ***Méthodologie d'analyse***

Il a été constaté que : les tubes dans lesquelles les échantillons de sang ont été conservés (héparine ou Ethylenediaminetetraacetic acide – EDTA), la durée et la température de conservation de ces tubes pourraient avoir une influence sur le taux de BDNF périphérique (429). Ainsi, Trajkovska *et al.*, (430) ont montré que le taux de BDNF dans le sang total restait stable jusqu'à 5 ans à -20° tandis que le taux sérique diminuait. Bus *et al.*, (424) ont montré qu'une conservation du BDNFs à -85° atténuait cet effet.

- ***Les traitements pharmacologiques***

Plusieurs médicaments administrés aux patients présentant la MA ont une influence sur le taux de BDNF périphérique. Parmi eux, on peut recenser les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les anxiolitiques. Ainsi, Leyhe *et al.*, (431) ont montré que l'administration de donepezil durant 15 mois chez 19 patients présentant de MA avait augmenté de 22,9 % la concentration de BDNFs. Dans une cohorte de 624 personnes présentant une maladie neurodégénérative, Ventriglia *et al.*, (330) ont également montré que les personnes traitées par benzodiazépines avaient un taux de BDNFs diminué par rapport aux personnes non-traitées.

- ***L'activité physique***

Chez l'humain, les études ont montré que le taux circulant de BDNF pouvait augmenter après un exercice aigu (432, 433) L'entraînement chronique permettrait également d'augmenter le taux de BDNF circulant notamment chez les personnes âgées (19, 434).

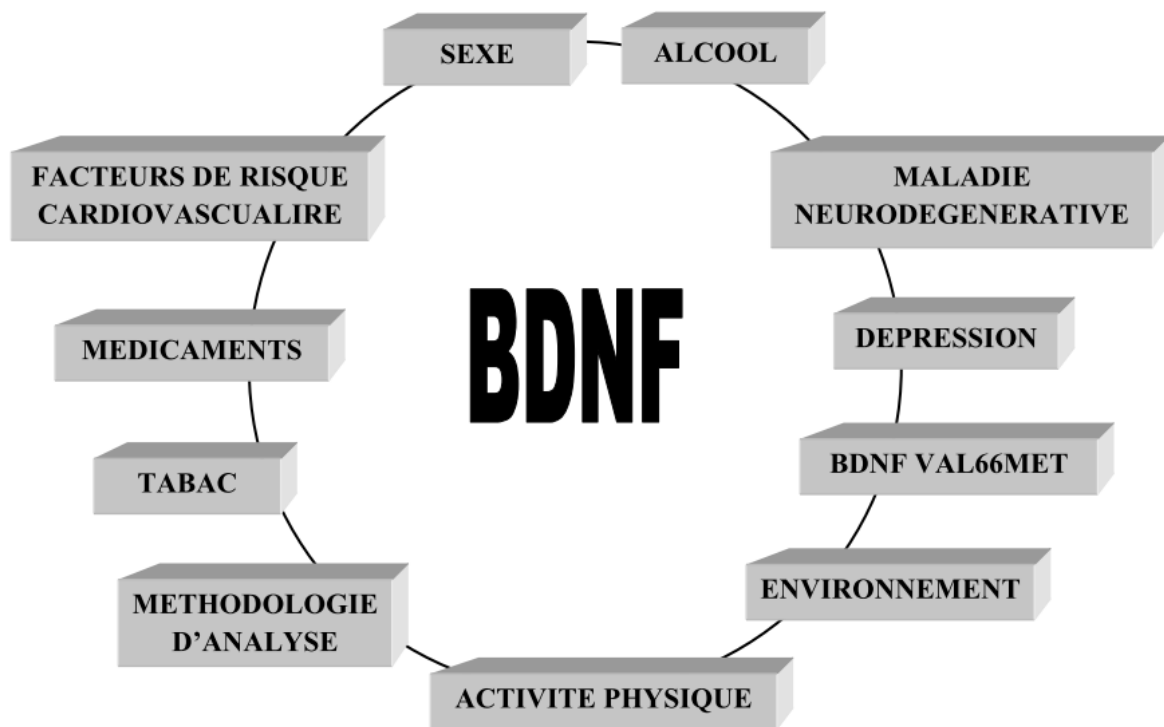


Figure 8 : Principaux facteurs pouvant influencer le taux de BDNF périphérique.

9. BDNF et entraînement aérobic

La pratique d'EA est un facteur susceptible d'augmenter le taux de BDNF circulant. La première étude à évoquer un tel résultat a été menée par Neeper *et al.*, (435) en 1995. Il s'agit d'une étude animale qui a montré que les rats qui pratiquaient du tapis roulant, (accès libre) ont augmenté l'expression de l'ARNm du BDNF dans la région de l'hippocampe après deux, quatre et sept jours d'entraînement. Depuis les études chez l'humain se sont multipliées.

9.1 Mécanisme de synthèse du BDNF et EA

La synthèse du BDNF dans le sang circulant, après la pratique d'EA, se réalise par des voies de signalisation cellulaire. Ces mécanismes ont été décrits pour la première fois dans l'étude menée par Wrann *et al.*, (436) en 2013. Les résultats de cette étude animale ont montré que l'EA avait entraîné dans un premier temps une augmentation de l'expression du peroxysome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) qui se lie au récepteur nucléaire orphelin (ERR α) dans le muscle strié squelettique. Le PGC-1 α est une protéine régulatrice de la biogenèse mitochondriale et est impliqué dans l'adaptation mitochondriale (volume et nombre de mitochondrie) et dans le métabolisme énergétique (437,438). L'augmentation de l'expression du PGC-1 α a entraîné dans un second temps une production de la protéine fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5). La forme sécrétée de FNDC5 contient 112 acides aminés appelés irisine. Cette dernière est générée par clivage protéolytique puis libérée dans la circulation sanguine. Elle a pour finalité de transformer la graisse blanche en graisse brune (439). Dans un troisième temps, cette étude a montré que la libération de l'irisine dans le sang était associée à une augmentation significative de l'expression de l'ARNm du BDNF dans l'hippocampe (voir figure 9). Par ailleurs ; les souris qui avaient une expression du FNDC5 plus élevée dans l'hippocampe avaient une expression plus importante du BDNF ; tandis que celles qui avaient une expression du FNDC5 diminué

avaient également une expression du BDNF réduite après EA. Ces résultats ont ainsi suggéré, que cette voie biochimique peut être physiologiquement pertinente pour expliquer le lien entre la pratique d'un EA et l'augmentation l'expression du BDNF dans l'hippocampe.

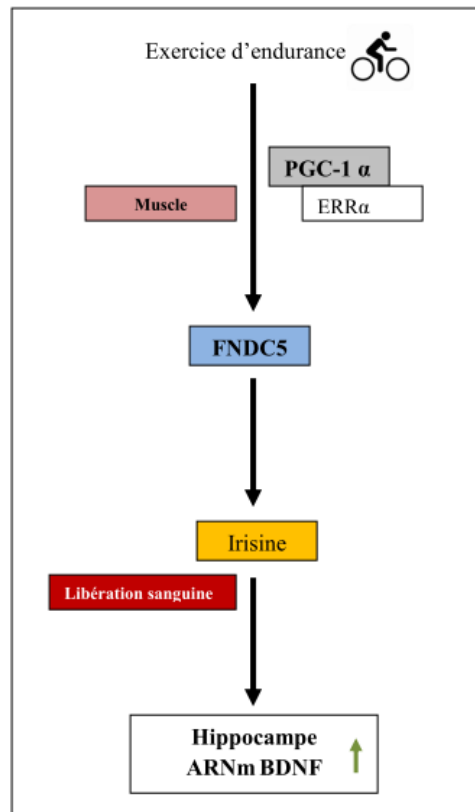


Figure 9 : Représentation schématique de l'augmentation de l'expression d'ARNm du BDNF dans l'hippocampe lors d'un exercice d'endurance. L'exercice d'endurance va libérer le PGC1- α et ERR α dans le muscle, ce qui va activer la production du FNDC5. Cette action va à son tour entraîner la libération de l'irisine dans le sang par clivage. L'irisine va ainsi entraîner une augmentation de l'expression de l'ARNm_r du BDNF dans l'hippocampe (436).

9.2 Effet d'un EATC et d'un EATI sur le taux de BDNF périphérique chez les personnes âgées avec et sans maladies neurodégénératives.

Revue de la littérature

Cette partie recense spécifiquement les études qui se sont intéressées à l'effet d'un EA sur le taux de BDNFs ou BDNFp au repos, chez les personnes âgées avec ou sans maladies

neurodégénératives (Voir annexe 2). Quatre revues systématiques ont rapporté les effets positifs de l'activité physique (aiguë ou chronique) sur les concentrations sanguines de BDNF dans le modèle animal, chez des jeunes adultes en bonne santé ou avec d'autres problèmes de santé spécifiques. Toutefois, aucune n'a porté sur la concentration basale de BDNF après EA (434, 440–442). Ainsi nous avons réalisé une revue de la littérature des études qui ont évalué l'effet d'un EA sur le taux de BDNF périphérique chez les personnes âgées avec ou sans maladies neurodégénératives.

Les bases de données PubMed, PEDro and Science Direct ont été consultées dans le cadre de cette revue de littérature. Les mots clés suivants : entraînement aérobie, BDNF et personnes âgées (exercise, training, aerobic, BDNF and elderly) ont été utilisés. La recherche a inclus des études publiées jusqu'au 31 juillet 2017. Les études sélectionnées dans cette revue répondaient aux critères d'inclusion suivants : Etudes randomisées contrôlées ou non contrôlées, personnes âgées en moyenne de 60 ans et EA comme principale source d'intervention. Les articles non rédigés en anglais étaient exclus.

Au total, nous avons trouvé 14 études incluant 967 personnes âgées de 58,1 à 77 ans portant sur l'effet d'un EA sur le taux de BDNF périphérique (19). Un protocole de type intermittent a été réalisé dans 5 études (443–447) tandis que 9 ont utilisé un protocole de type continu (14, 264, 299, 300, 448–452). Les études ont inclus des personnes âgées présentant un TNC léger, ou des symptômes dépressifs, une MP, une intolérance au glucose ou sans TNC.

➤ **Programme d'EATC**

Une étude a montré une augmentation significative de la concentration de BDNF au repos après un EATC tandis que 8 études n'ont pas rapporté de différence significative. Chez les personnes âgées en bonne santé, Leckie *et al.*, (449) après un entraînement de 52 semaines ont rapporté une augmentation du taux de BDNFs (Avant entraînement: $21,736,91 \pm$

9768,31pg/ml, Après entraînement: 24,067,78 ± 7814,90 pg/ml). Erickson *et al.*, (451) après 12 mois d'entraînement, n'ont pas observé d'augmentation du taux de BDNFs comparé à un groupe contrôle. Ruscheweyh *et al.*, (452) ont également observé que 6 mois d'entraînement n'ont pas modifié le taux de BDNFs de personnes âgées sans TNC. Des résultats similaires ont été rapportés par l'étude de Voss *et al.*, (14) après 7 semaines de marche et par l'étude de Schega *et al.*, (448) après 4 semaines d'entraînement en hypoxie normobarique, dans des conditions d'altitude simulées.

Chez les personnes âgées présentant un TNC léger Allard *et al.*, (299) dans une étude randomisée et contrôlée ont observé une augmentation du BDNFs après un programme d'étirement (+46,29 %) et un EATC (+15,12 %) mais qui n'a pas atteint le seuil de significativité. Baker *et al.*, (264, 300) ont également trouvé des résultats qui sont restés significativement inchangés avant et après entraînement, chez des personnes âgées présentant un TNC léger ou intolérante au glucose.

Pereira *et al.*, (450) n'ont pas observé de changement significatif après 10 semaines d'entraînement, chez des femmes présentant des symptômes dépressifs. L'ensemble des résultats sont présentés dans le tableau 7.

➤ **Programme d'EATI**

Une augmentation significative a été rapportée dans 4 études sur 5 (voir tableau 6). Le taux de BDNFs a été mesuré dans 2 études. Les autres ont examiné la concentration plasmatique. Zoladz *et al.*, (447) chez 12 patients parkinsoniens, ont rapporté que 8 semaines d'entraînement (24 séances au total) avait augmenté significativement le taux de BDNFs (Avant entraînement: 10,977 ± 756 pg / ml, Après entraînement: 14,206 ± 1256 pg / ml - $p = 0,03$). Également chez des personnes présentant la MP, Marusiak *et al.*, (444) ont observé une augmentation du taux de BDNFs de 34% ($p = 0,035$).

Nascimento *et al.*, (445) ont mesuré une augmentation significative entre les valeurs avant entraînement et après-entraînement (Respectivement : $2,85 \pm 1,9$ vs $3,43 \pm 2,2$ pg / dl et $2,81 \pm 1,5$ vs $3,56 \pm 1,8$ pg / dl - $p < 0,001$) chez des personnes présentant un TNC léger et des personnes sans TNC. Dans une seconde étude, Nascimento *et al.*, (453) ont également trouvé un bénéfice similaire après EA ($2,44 \pm 0,98$ vs $3,07 \pm 1,06$ pg / dl - $p = 0,01$).

Maass *et al.*, (443) n'ont pas notée de différences significatives après entraînement chez des personnes âgées sans TNC, que ce soit au niveau du BDNFs ou du BDNFp après 4 semaines de marche sur un tapis roulant,

Tableau 7. Résumé des études ayant analysé l'effet d'un entraînement aérobie de type continu ou intermittent sur le taux de BDNF périphérique au repos.

| <i>Etude (première auteur, année)</i> | <i>Type d'étude</i> | <i>Caractéristiques</i> | <i>Analyse du BDNF</i> | <i>Mode d'exercice</i> | <i>Protocole d'entraînement</i> | <i>Résultats</i> |
|---------------------------------------|---------------------|--|------------------------|------------------------|---|---|
| Maass et al. (2016) (443) | ERC | <u>Personnes âgées</u> Groupe entraîné : n=21 Groupe contrôle : n=19 Age : 68.4±4.3 | SERUM/ PLASMA | INTERMITTENT | Groupe entraîné : Tapis roulant 65 % FCR (Marche et course par intermittent) Fréquence : 3 x semaine Temps : 30 minutes Durée : 4 semaines Groupe contrôle : relaxation/stretching : 45 minutes | Pas de changement significatif du taux de BDNF dans le groupe entraînement ou dans le groupe contrôle. |
| Marusiak et al. (2015) (444) | ERC | <u>Personnes âgées présentant la maladie de Parkinson</u> Groupe entraînement (parkinson) : n=11 Age : 71±10 Groupe entraînement (personnes âgées) : n=11 Age:77±8 | SERUM | INTERMITTENT | Groupe entraînement : Vélo Intensité : (Base) 42 tours minute/24watts/62%FCmax/ 2minutes (Pic) 67 tours minute / 42watts/68%FCmax / 3minutes Temps : 40 minutes Fréquence : 3 x semaine (24 sessions) Durée : 8 semaines | Augmentation significative du taux de BDNF (+34%) dans le groupe entraînement (Parkinson) (p=0.032) Pas de changement significatif dans le groupe entraîné (personnes âgées) |
| Nascimento et al. (2015) (453) | ERC | <u>Personnes âgées présentant un TNC léger</u> Groupe entraînement : n=24 Age : 67,6±6,1 Groupe contrôle : n=21 Age : 67,5±4,9 | PLASMA | INTERMITTENT | Groupe entraînement : Multimodal 60%-80% FCMT Fréquence : 3 x semaine Temps : 1 heure Durée : 16 semaines Groupe contrôle : questionnaire de sédentarité | Augmentation significative du taux de BDNF après entraînement (p=0,013) |
| Zoldaz et al. (2014) (447) | ENC | <u>Personnes âgées présentant la maladie de Parkinson</u> Groupe entraînement : n=12 Age :70±3 | SERUM | INTERMITTENT | Groupe entraînement : Vélo Intensité : 60-75% FCmax (base) à 60 tours minute / 2minutes Pic : 80-90 tour minute / 3minutes Temps : 40 minutes Fréquence : 3 x semaine Durée : 8 semaines | Augmentation significative du taux de BDNF (+34%) après entraînement (p=0,03) |
| Nascimento et al. (2014) (445) | ERC | <u>Personnes âgées sans TNC et avec TNC léger</u> Groupe entraînement (âgée) : n=15 Age :66,6±7,9 Groupe entraînement (TNC léger) : n=20 Age :67,3±5,3 Groupe contrôle (âgée) : n=15 Age : 68,1±5,7 Groupe contrôle (TNC léger) : n=17 Age :68,5±5,9 | PLASMA | INTERMITTENT | Groupe entraînement : Multimodal 60%-80% FCMT Fréquence : 3 x semaine Temps : 1 heure Durée : 16 semaines Groupe contrôle : questionnaire de sédentarité | Augmentation significative du taux de BDNF dans les deux groupes d'entraînement (p<0,001) |
| Allard et al. (2017) (299) | ERC | <u>Personnes âgées présentant un TNC léger</u> Groupe entraînement : n=13 Age :73,1±7,6 Groupe contrôle : n=9 Age : 70,4 ±6,3. | SERUM | CONTINU | Groupe entraînement : Marche 50 – 70% VO2max Fréquence : 3 x semaine Temps : 45 – 60 minutes Durée : 6 mois Groupe contrôle : 40 minutes d'étirement. | Pas de changement significatif de taux de BDNF dans le groupe entraînement ou dans le groupe étirement. |
| Schega et al. (2016) (448) | ERC | <u>Personnes âgées sans TNC</u> Groupe entraînement (hypoxie) : n=18 Age :66,4±3,3 Groupe entraînement contrôle : n=18 Age :67,9±4,4 | SERUM | CONTINU | Groupe (hypoxie) : Vélo 65% à 75% FCmax Fréquence : 3 x semaine Temps : 30 minutes Durée : 4 semaines Groupe entraînement contrôle : air ambiant | Pas de changement significatif de taux de BDNF dans le groupe entraînement (hypoxie) ou air ambiant |

Tableau 7. (Suite)

| <i>Etude (première auteur, année)</i> | <i>Type d'étude</i> | <i>Caractéristiques</i> | <i>Analyse du BDNF</i> | <i>Mode d'exercice</i> | <i>Protocole d'entraînement</i> | <i>Résultats</i> |
|---------------------------------------|---------------------|---|------------------------|------------------------|---|--|
| Leckie et al. (2014) (452) | ERC | <u>Personnes âgées en bonne santé</u> Groupe entraînement : n=47 Age :67,23±5.39 Groupe contrôle étirement : n=45 Age :66,38±5.83 | SERUM | CONTINU | Groupe entraînement : Marche 50 à 60% FCR Fréquence : non communiqué Temps : 40 minutes Durée : 1 an Groupe contrôle : Exercice d'étirement | Augmentation significative du taux de BDNF après entraînement |
| Pereira et al. (2013) (450) | ERC | <u>Femmes âgées avec symptômes dépressifs</u> Groupe entraînement aérobic : n= 167 Age :70,33±4,5 Groupe résistance : n= 181 Age : 71,03±4,8 | PLASMA | CONTINU | Groupe entraînement aérobic : Marche 65 à 80% FCmax Fréquence : 3 x semaine Temps : 40 minutes Durée : 10 semaines Groupe résistance : 75% d'une RMV | Augmentation significative du taux de BDNF dans le groupe résistance mais pas dans le groupe entraînement aérobic. |
| Voss et al. (2013) (14) | ERC | <u>Personnes âgées sans TNC</u> Groupe entraînement : n= 30 Age : 67,3± 5,8 Groupe contrôle étirement : n= 35 Age : 65,4± 5,2 | SERUM | CONTINU | Groupe entraînement : Marche 50 to75 % FCR Fréquence : non répertorié Temps : 40 minutes Durée : 7 semaines Groupe contrôle : yoga, équilibre, exercice de gainage | Pas de changement significatif de taux de BDNF dans le groupe entraînement ou dans le groupe étirement. |
| Erickson et al.(2011) (451) | ERC | <u>Personnes âgées sans TNC</u> Groupe entraînement : n= 60 Age : 67,6± 5.81 Groupe étirement : n= 60 Age : 65,5± 5.44 | SERUM | CONTINU | Groupe entraînement : Marche Intensité : 50–60% FCR (1–7 semaines) à 60–75% FCR Fréquence : 3 x semaine (36 séances) Temps : 40 minutes Durée : 12 mois Groupe étirement : stretching et exercice de gainage | Pas d'amélioration du taux de BDNFs du groupe entraîné comparé au GC. |
| Ruscheweyh et al. (2011) (452) | ERC | <u>Personnes âgées sans TNC</u> Groupe marche nordique : n=20 Age : 60,1± 6,2 Groupe gymnastique : n=21 Age : 62,5± 6,4 Groupe contrôle : n=21 Age : 58,1± 6,7 | SERUM | CONTINU | Marche nordique : Intensité : 50–60% FCmax Gymnastique : Intensité : 30–40% FCmax Fréquence : 5 x semaine Temps : 50 minutes Durée : 6 mois | Augmentation du taux de BDNF dans les deux groupes mais qui n'atteint pas le seuil de significativité. |
| Baker et al. (2010) (264) | ERC | <u>Personnes âgées intolérante au glucose</u> Groupe entraînement : n=19 Age :71±7.5 Groupe étirement : n=9 Age : 66±6 | PLASMA | CONTINU | Groupe entraînement (Tapis roulant, vélo ou elliptique) : Intensité : 75–85% FCR Groupe étirement Intensité : 50% FCR Fréquence : 4 x semaine Temps : 45-60 min Durée : 6 mois | Pas de changement significatif de taux de BDNF dans le groupe entraînement ou dans le groupe étirement. |
| Baker et al. (2010) (300) | ERC | <u>Personnes âgées présentant un TNC léger</u> Groupe entraînement : n=19 Femme : n=10 Age : 65,3±9.4 Homme : n= 9 Age :70,9±6.7 Groupe étirement : n=10 Femme : n=5 Age :74,6±11.1 Homme : n=5 Age :70,6±6.1 | PLASMA | CONTINU | Groupe entraînement (Tapis roulant, vélo ou elliptique) : Intensité : 75–85% FCR Groupe étirement Intensité : 50% FCR Fréquence : 4 x semaine Temps : 45-60 min Durée : 6 mois | Pas de changement de taux de BDNF dans le groupe entraînement ou dans le groupe étirement. |

Abréviations : BDNF Brain derived neurotrophic factor ; ENC : Etude non contrôlée ; ERC : Etude randomisée contrôlée ; FCmax : Fréquence cardiaque maximale ; FCMT : Fréquence cardiaque maximale théorique ; FCR : Fréquence cardiaque de réserve ; TNC : Trouble neurocognitif ; VO_{2max} : Consommation maximale d'oxygène.

9.3 Facteurs pouvant influencer la synthèse de BDNF après EA chez les personnes âgées.

L'EA a été décrit comme pouvant augmenter le taux de BDNF circulant. Lorsque nous analysons les résultats des études présentées dans la revue de littérature ci-dessus, 43 % d'entre elles rapportent un changement significatif du taux de BDNF périphérique après EA. Ces observations sont en accord avec la méta-analyse de Dinoff *et al.*, (454). Ces derniers ont montré que parmi les 29 études sélectionnées, 31 % d'entre elles ont rapporté une augmentation significative du taux de BDNF basal après exercice physique. Même si l'AP favorise la production de BDNF périphérique, plusieurs facteurs pourraient influencer son taux (392). Parmi les facteurs liés à l'entraînement : le type, l'intensité, la fréquence, la durée des séances pourraient avoir un effet spécifique (455). De manière générale, l'intensité de l'exercice est considérée comme un facteur essentiel dont le niveau optimal est fréquemment débattu. Elle est également considérée comme un principal régulateur sous-jacent des résultats sur la santé physique et mentale (455). Chez des sujets jeunes, Saucedo *et al.*, (456) ont montré que l'exercice à haute intensité de type intermittent (HIT) entraînait une augmentation plus élevée du taux de BDNF qu'un exercice continu à une intensité plus faible. Toutefois, les résultats significatifs rapportés par Erickson *et al.*, (451) et Leckie *et al.*, (449) après un EATC suggèrent qu'un entraînement à une intensité modérée serait suffisant pour augmenter la synthèse de BDNF chez les personnes âgées sans TNC. Les résultats des études d'Erickson *et al.*, (451) ont également montré une amélioration de la taille de l'hippocampe et des fonctions mnésiques après entraînement. Chez les personnes présentant un TNC léger, l'étude d'Allard *et al.*, (299) menée auprès d'une population afro-américaine a souligné l'importance de la relation entre le gène $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine et le taux de BDNF après EA. Ces auteurs ont observé que les sujets non-porteurs de l'Apo $\epsilon 4$ présentaient une hausse significative des niveaux de BDNF au bout de six mois d'entraînement, comparativement aux sujets porteurs

de l'ApoE ϵ 4. Nascimento *et al.*, (446) incluant des personnes âgées présentant un TNC léger, ont rapporté une augmentation significative du taux BDNF après entraînement mais uniquement chez des sujets non-porteurs du polymorphisme du BDNF Val66Met. Il est également à noter que les améliorations des performances cognitives globales et des fonctions exécutives étaient constatées chez l'ensemble des personnes avec ou sans polymorphisme du BDNF Val66Met après entraînement. Au total, ces résultats suggèrent que le type d'EA, l'intensité des EA et l'état de santé des sujets sont des facteurs susceptibles d'influencer le taux de BDNF périphérique. Ainsi ces données pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats rapportés par les études (434, 454).

10. Entraînement aérobie et qualité de vie chez des personnes âgées présentant la MA

La QdV d'une personne se définit par « la perception qu'à un individu de sa place dans son existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec les objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes » (457). On comprend ainsi que la QdV englobe de manière complexe la santé physique et psychologique, l'indépendance, la qualité des relations sociales, mais aussi les croyances d'un individu. Des études ont montré que dans les premières phases de la MA, les déficits cognitifs n'étaient pas associés à une diminution de la QdV des patients, mais que l'évolution de la dégénérescence neuronale pourrait influencer celle-ci et affecter également celle des aidants du patient (458).

10.1 Questionnaire QoL-AD

Demander à une personne vulnérable un jugement de valeur sur sa QdV pourrait être un bon moyen de lui redonner de l'importance en tant que personne utile intégrant la société. Plusieurs questionnaires existent pour évaluer la QdV de personnes ayant un TNC mais la seule validée en français est l'échelle « Quality of Life of Alzheimer disease (QoL-AD) initialement conçue par Logsdon *et al.*, (459) en 1999.

La QoL-AD est une échelle instrumentale simple de 13 items visant à évaluer la QdV des personnes présentant la MA avec un score au MMSE ≥ 10 . Il se compose d'un questionnaire patient et d'un questionnaire aidant. Ainsi, le patient est interrogé sous la forme d'un entretien et l'aidant doit compléter un questionnaire ayant comme objectif de mesurer la QdV du patient. Les items sont évalués à l'aide d'une échelle ordinale à 4 points allant de '1' = mauvais à '4' = excellent. Lorsque l'on observera 1 ou 2 données(s) manquante(s), on les

remplacera par la moyenne obtenue par les autres items. Le score global de QdV, du patient et de l'aidant va de 13 à 52 points. Ce test inclut l'évaluation :

- Des rapports du patient avec sa famille et amis.
- De la condition physique perçue.
- De la mémoire
- De l'humeur
- De l'état de santé générale.

10.2 Effet de l'EA sur la qualité de vie chez des personnes âgées présentant la MA.

Chez les personnes présentant la MA, le maintien d'une « bonne » QdV est un objectif central (22). Nous avons effectué une revue de la littérature des études qui ont évalué l'effet d'un EA sur la QdV chez des personnes présentant une MA. Les bases de données PubMed, Science Direct, Google Scholar ont été consultées dans le cadre de cette revue de la littérature. Les mots clés suivants ont été utilisés : entraînement aérobie, activité physique, qualité de vie, maladie d'Alzheimer (aerobic exercise, physical activity, quality of life, Alzheimer disease). La recherche a été effectuée en juillet 2015 puis en Février 2019. Les études sélectionnées dans cette revue répondaient aux critères d'inclusion suivants : (i) Etudes randomisées contrôlées ou non contrôlées, (ii) Personnes âgées présentant la MA et (iii) EA devant être la principale source d'intervention. Les articles non rédigés en anglais étaient exclus.

Au total, nous avons trouvé 6 études portant sur l'effet de l'EA sur la QdV de personnes présentant la MA. L'étude longitudinale d'Arrieta *et al.*, (460) s'est intéressée à la QdV de personnes âgées dépendantes, vivant en institution. Durant cette étude, 114 personnes ont été évaluées sur le plan physique, cognitif, de la thymie et de la QdV. Les résultats ont montré que les personnes qui pratiquaient le plus d'AP par semaine et notamment des exercices

aérobies avaient un score total au QoL-AD supérieur, comparativement à celles qui en pratiquaient peu. Chez les personnes présentant un TNC léger, Van uffelen *et al.*, (461) dans une étude randomisée et contrôlée incluant 304 participants, ont observé une amélioration de la QdV des personnes les plus observantes, après 12 mois d'EA à raison de 2 séances par semaine. La QdV avait été évaluée grâce à plusieurs échelles. Dans une autre étude randomisée et contrôlée incluant 138 personnes âgées présentant un TNC léger, Lautenschlager *et al.*, (462) n'ont pas observé d'effet sur la QdV après 18 mois d'EA à raison de 150 minutes par semaine. La QdV avait été évaluée par la Short Form-36 (SF-36). Dans une étude randomisée et contrôlée incluant 40 personnes présentant la MA, Abd El-Kader *et al.*, (463) ont observé que 2 mois d'entraînement sur tapis roulant, à raison de 2 séances par semaine, à une intensité comprise entre 60 % à 70 % de la FCMT ont amélioré tous les scores des sous-échelles du questionnaire SF-36 mais également l'humeur des patients. L'étude de Yu *et al.*, (464) a évalué l'effet d'un programme de 6 mois d'EA sur bicyclette à raison de 3 séances de 45 minutes par semaine sur la QdV d'un petit groupe de 11 patients présentant la MA à un stade léger à modéré. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration du score QoL-AD n'ayant cependant pas atteint le seuil de significativité. Les auteurs soulignent néanmoins que le score de départ était élevé, ce qui a pu limiter l'effet. L'étude randomisée et contrôlée d'Hoffman *et al.*, (289) incluant un groupe de 102 personnes âgées entraînées, a également rapporté que 16 semaines d'EA à raison de 3 séances de 45 minutes par semaine n'ont pas eu d'effet sur le score de QdV (évalué par le questionnaire « european quality of life – 5 dimensions).

Au total, peu d'études ont analysé l'effet d'un EA sur la QdV de personnes âgées présentant la MA. Globalement les résultats semblent hétérogènes et ne permettent pas d'établir une conclusion claire. Cela suggère que d'autres études sont encore nécessaires pour évaluer l'effet d'un EA sur la QdV de personnes âgées présentant la MA. Les facteurs tels qu'un score

de QdV élevé au départ, le fardeau des aidants ou encore les SCPD pourraient influencer les scores des tests de QdV et expliquer la discordance des résultats observés (465).

11. Synthèse des effets de l'EA chez les personnes âgées présentant la MA.

Notre travail tend à montrer la faisabilité de l'EATC chez les personnes présentant la MA. Ce type d'EA apparaît également bénéfique sur les paramètres cardiorespiratoires maximaux ou sous maximaux. L'effet d'un EA sur les capacités cognitives paraît plus discutable au stade du TNC majeur. En effet il semble que l'EA a un effet positif sur les performances cognitives globales et les fonctions exécutives à la phase d'un TNC léger, mais ces bénéfices semblent moins évidents à la phase d'un TNC majeur. L'EA paraît également avoir peu d'effet sur des domaines cognitifs spécifiques telle que la mémoire chez les personnes présentant la MA.

Concernant l'effet d'un EA sur la synthèse de BDNF, les personnes âgées, sans TNC ou présentant une maladie neurodégénérative, sont les plus étudiées. Globalement, ces études trouvent des résultats divergents, sans conclusion définitive possible (454). Ces résultats suggèrent également l'importance de poursuivre les recherches dans ce domaine afin d'identifier les facteurs favorisant la synthèse de BDNF périphérique et les avantages cliniques que cette synthèse pourrait apporter. De plus nous n'avons pas trouvé d'études ayant évalué l'effet de l'EA sur le taux de BDNF périphérique, chez des personnes âgées présentant la MA. Il nous paraît alors intéressant d'analyser l'effet d'un EA sur le taux de BDNF dans cette population spécifique.

L'effet de l'EA sur la QdV est en encore peu étudiée ; cependant cette dernière représente un véritable enjeu pour le patient présentant la MA. Les études rapportent des résultats qui demeurent discordants, ce qui ne permet pas de conclure sur l'effet de l'EA sur la QdV des personnes âgées présentant la MA.

Concernant le type d'EA, l'EATC paraît être le mode d'exercice le plus utilisé chez les personnes âgées présentant la MA. L'EATI, qui a pourtant montré des effets bénéfiques sur la santé des personnes âgées ou de personnes souffrant de maladie chronique n'a pas encore été étudié dans la MA.

Notre travail de recherche vise ainsi à compléter les données existantes de la littérature. Il s'est intéressé à la faisabilité d'un programme d'EATC et d'un programme d'EATI incluant 2 séances de 30 minutes par semaine durant 9 semaines mais aussi à l'effet de ces deux types d'entraînement sur le taux de BDNFp, l'endurance cardiorespiratoire, les performances cognitives et la QdV chez des personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA à un stade léger à modéré.

Objectifs de la recherche

1. Objectifs principaux

Les objectifs principaux de ce travail de recherche sont d'une part d'étudier la faisabilité d'un programme d'EATC et d'un programme d'EATI chez des personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré et d'autre part de comparer l'effet de ces deux types de programme d'EA sur le taux de BDNFp.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de comparer chez ces mêmes personnes âgées, l'effet de ces deux types de programme d'EA sur l'endurance cardiorespiratoire, les performances cognitives et sur la QdV.

3. Hypothèses

L'EATC et l'EATI standardisés, individualisés et supervisés présentent une bonne faisabilité chez des personnes âgées d'au moins 60 ans, présentant un TNC majeur associé à la MA à un stade léger à modéré.

Par ailleurs, l'EATC et l'EATI permettent :

- D'améliorer le taux de BDNFp.
- D'améliorer l'endurance cardiorespiratoire.
- De maintenir les performances cognitives.
- D'améliorer la QdV.

Deuxième partie – Matériels et méthodes

Cette partie présente l'unique protocole expérimental de ce travail de recherche. Elle décrit la méthodologie qui a été utilisée afin répondre aux objectifs principaux et secondaires et ainsi vérifier les hypothèses émises.

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un projet de recherche interne (15/B/03 MARAE) auprès de la direction de la recherche clinique et d'investigation du Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (CHUM) et a été acceptée le 07/04/2015. Le protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) SUD-OUEST ET OUTRE MER III, le 29/04/2015 ; numéro d'enregistrement 2015-A00567-42, et de l'agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM) le 28/05/2015 ; référence 150448-B-31. Le premier patient a été inclus le 18 Avril 2016 et le dernier le 03 juillet 2017. L'étude a été enregistrée sur clinicalTrials.gov le 07 septembre 2016, numéro d'enregistrement : NCT02968875.

1. La population

1.1 Critères d'inclusion

Pour participer à cette étude, les personnes ont dû satisfaire à différents critères d'inclusion listés ci-dessous :

- Personne ayant la démence de type Alzheimer diagnostiquée par une consultation mémoire selon les critères du DSM-IV, réévaluée en TNC majeur associé à la MA selon les critères du DSM-5.
- Personne ayant un score au test du MMSE supérieur à 15
- Personne âgée d'au moins 60 ans.
- Personne pouvant réaliser le mouvement de pédalage.
- Personne ne pratiquant pas d'activité physique structurée.

- Personne ayant donné son consentement libre et éclairé, écrit par elle et par une personne de confiance ou une personne de l'entourage familial.
- Personne affiliée à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

1.2 Critères de non-inclusion

- Refus du patient de signer le consentement écrit
- Incapacité à pédaler
- Ne possède pas d'aidant fiable, en contact fréquent avec lui (défini comme au moins 10 heures par semaine).
- Syndrome coronaire aigu datant de moins de 3 mois.
- Rétrécissement aortique
- Insuffisance cardiaque non compensée.
- Trouble du rythme ventriculaire.
- Embolie pulmonaire récente.
- Coxarthrose, gonarthrose, arthrose de cheville sévère.
- Patient non affilié à un régime de sécurité sociale.
- Patient participant déjà à une autre recherche biomédicale.

1.3 Recrutement des patients

Un appel à recrutement a été réalisé sur l'ensemble de la région Martinique à l'aide du réseau de gériatrie et de gérontologie de la Martinique et du service de consultation mémoire (SCM) du CHUM. Une visite d'examen clinique préliminaire a été réalisée par les 9 médecins gériatres investigateurs, rattachés au SCM du CHUM pour les patients intéressés. Cet examen clinique avait pour objectifs de vérifier si les personnes remplissaient les critères médicaux

d'inclusion de l'étude et comprenait un interrogatoire sur les antécédents médicaux, les traitements en cours et toutes autres informations pertinentes. Finalement, 79 patients ont été intéressés et évalués pour éligibilité à l'étude, après que celle-ci leur ait été présentée. Parmi eux, 10 personnes avaient un résultat au test MMSE inférieur à la limite requise, 2 personnes n'avaient pas le diagnostic de la MA, 1 personne a présenté une arythmie détectée lors de l'électrocardiogramme de repos précédant le test d'effort initial, 3 personnes présentaient une gonarthrose sévère empêchant le mouvement de pédalage et 9 personnes n'ont pas donné suite. Ainsi, 54 patients ont été inclus dans l'étude. L'ensemble des patients et aidants ont bénéficié d'un temps d'explication concernant le protocole de l'étude avant de signer le consentement. Ils avaient également la possibilité de contacter et de rencontrer le doctorant en charge de la recherche afin de visiter les installations et d'avoir des informations complémentaires sur le déroulement de l'étude avant de donner leur consentement.

Nombre de sujets nécessaires et randomisation

L'étude MARAE était une recherche biomédicale, contrôlée et randomisée en trois groupes. La liste de randomisation et les confections d'enveloppes numérotées ont été établies par le méthodologiste et le « data-manager » de la direction de recherche clinique et d'innovation du CHUM permettant l'attribution des patients dans l'un des trois groupes. Les investigateurs et les évaluateurs impliqués dans l'étude étaient tenus à l'insu du contenu de ces enveloppes et ne connaissaient pas le groupe dans lequel les patients étaient attribués. Les patients randomisés étaient alors considérés comme inclus dans l'étude. Dans le but de détecter une différence significative du taux de BDNF (critère de jugement principale de l'étude) après la période d'entraînement, avec un risque α de 5 % et une puissance $(1-\beta)$ de 90 %, le calcul du nombre de sujets nécessaire pour une augmentation significative (test bilatéral) du taux de BDNF moyen de 10 à 13 pg/ml (+30 %) avec un écart-type de 2 nécessite un effectif de 22 personnes par groupe, soit 66 personnes au total, en prenant en compte les possibles perdus de

vue (c.-à-d., 2 personnes par groupe). Ce calcul était basé sur une étude précédente qui avait évalué l'effet d'un programme d'exercice d'endurance sur le taux de BDNFp au repos, chez des sujets jeunes en bonne santé (466). Une fois inclus, les patients étaient randomisés soit dans le groupe entraînement soit dans le groupe contrôle (GC) avec un ratio de 2 :1. Par la suite, les patients attribués dans le groupe entraînement étaient secondairement randomisés avec un ratio de 1 : 1 soit dans le groupe EATC ou dans le groupe EATI. La randomisation entre les 3 groupes a été effectuée par bloc de 12.

Données additionnelles

Les caractéristiques sociodémographiques de chaque patient ainsi que des données médicales concernant l'état de santé, la prise de médicaments et la dépendance comprenant les AVQ et les IADL ont également été évalués au départ. De plus, le dépistage d'un trouble dépressif a été systématiquement réalisé selon l'échelle des symptômes dépressifs gériatriques (GDS – Geriatric disease scale).

1 Protocole expérimental

1.1 Séances de suivis réalisées dans un EHPAD

L'ensemble des séances d'entraînement en endurance pour les groupes EATC et EATI ainsi que les séances interactives pour le GC, ont été réalisées dans un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD « Résidence l'Orchidée »). Les séances d'intervention étaient réalisées dans une salle dédiée à l'AP et ont eu lieu les lundis et les jeudis matins, en présence des médecins traitants et coordonnateurs respectivement. Un service de transport a été nécessaire afin de faciliter l'accessibilité des patients aux différents temps d'évaluations et aux séances d'entraînement. Elles provenaient de leur domicile ou d'autres EHPAD. Sur les 54 patients inclus, 53 ont pu bénéficier de ce service de transport

durant l'étude, soit 98 %. Le patient n'ayant pas eu besoin de ce service, a été véhiculé par son proche aidant.

1.2 Descriptions de l'EATC et de l'EATI

Les programmes d'EA ont été effectués sur une bicyclette ergométrique à freinage électronique (Kettler GmbH & Co KG E5, Kleinblittersdorf, Allemagne) (figure 10). Ils consistaient à réaliser un entraînement de 30 minutes deux fois par semaine (18 séances au total) durant 9 semaines. L'ensemble des séances a été supervisé par des professionnels d'activité physique adaptée pour la santé (APAs). Chaque séance commençait avec environ 2 minutes d'échauffement et se terminait par 1 minute de récupération. La FC a été monitorée par un cardiofréquencemètre (Polar 5 khz, Allemagne) (figure 11). Elle était mesurée continuellement de façon automatique et était relevée toutes les 5 minutes. Les valeurs de FC mesurées aux 28^{ème} et 30^{ème} minutes ont été prises comme "valeurs cibles" pour l'ensemble du programme d'entraînement. La pression artérielle systolique (PAS) et la PAD étaient également recueillies (Omron M3 V4, kyoto, Japon) avant et après chaque séance. Les patients qui devaient s'absenter étaient autorisés à rattraper la séance manquée lors de la semaine en cours ou lors de la semaine suivante. Après chaque séance d'entraînement, les participants ont été sensibilisés aux différentes méthodes de prévention des blessures musculaires et d'amélioration de la récupération. Ils leur étaient demandés de surélever leurs jambes et de placer des poches de glace sur leurs cuisses afin de favoriser la récupération (467).



Figure 10 : Bicyclettes ergométriques Ketler E5 utilisées pour l'EATC et l'EATI



Figure 11 : Cardiofréquencemètre (Polar 5 Khz, Allemagne)

L'entraînement aérobic de type continu (EATC)

L'EATC consistait à effectuer 30 minutes de pédalage à un niveau de puissance équivalent à 70% de la FCMT. Cette puissance était déterminée lors d'une épreuve d'effort (EE) initiale. Si le participant n'atteignait pas plus de 85 % de sa FCMT lors de cette EE, il devait alors pédaler à une puissance équivalente à 50 % de la Puissance Maximale Tolérée (PMT), mesurée lors de l'EE initiale (voir figure 12). Pendant les séances, lorsque le professionnel d'APAs observait, pour une même charge de travail, une diminution de la FC de 5 à 10 battements ou de l'effort perçu de 1 point via l'évaluation de l'échelle de Borg (échelle 6-20) sous l'effet de l'entraînement, la puissance de pédalage était réévaluée la séance suivante et était augmentée entre 5 à 10 watts selon la tolérance du participant, et cela dès la seconde séance (187, 468).

L'entraînement aérobic de type intermittent (EATI)

L'EATI consistait à alterner sur la bicyclette ergométrique, 6 x 5 minutes (pour une durée totale de 30 minutes), à une charge en watts équivalente à 60 % de la FCMT durant 4 minutes,

nommé « Base », puis à une charge équivalente en watts à 80 % de la FCMT ou PMT – 10 watts (si le patient n’atteignait pas plus de 85 % de sa FCMT lors de l’EE initiale), durant 1 minute, nommé « Pic » (voir figure 12). Ces différentes puissances étaient mesurées lors de l’EE initiale. Toute diminution sous l’effet de l’entraînement, de la FC de 5 à 10 battements par minute ou de l’effort perçu de 1 point via l’évaluation de l’échelle de Borg (6-20), entraînait un réajustement de l’intensité de la base et/ou du pic de 5 à 10 watts selon la tolérance du participant (187, 468).

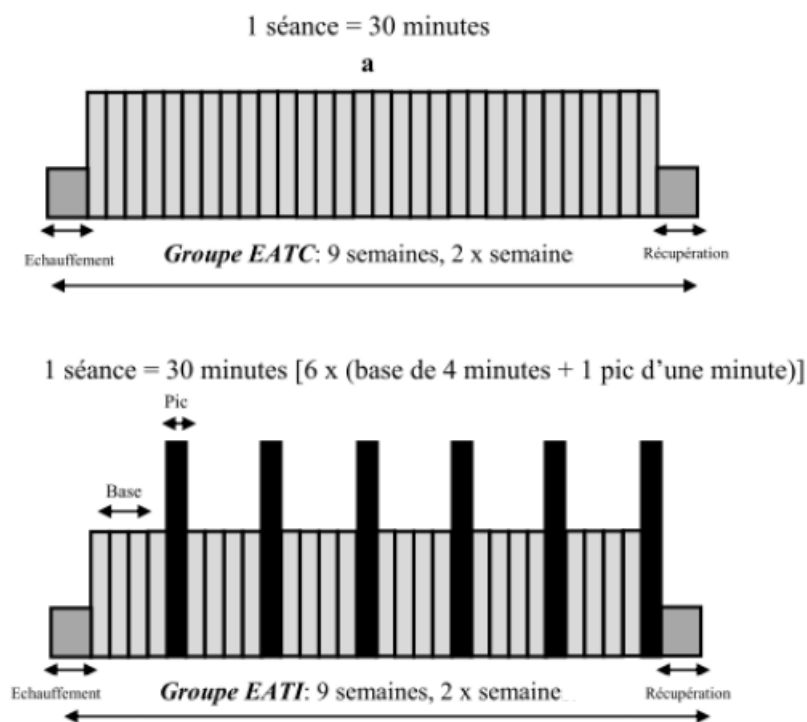


Figure 12 : Présentation visuelle du programme EATC et EATI. **a** = watts équivalent à 70% de la FCMT ou à 50% de PMT. Base = watts équivalent à 60% de la FCMT. Pic = watts équivalent à 80% de FCMT ou PMT - 10 watts.

1.3 Description du programme du groupe contrôle

Dans le but de maintenir leur motivation, les patients randomisés dans le CG ont été invités à participer à des séances interactives basées sur les bienfaits de l'AP pour la santé. Les séances étaient prévues une fois par semaine durant 9 semaines. Chaque session durait 30 minutes avec un thème différent. Les sessions ont été animées par des professionnels d'APAs autour d'un questionnaire à choix multiples et les participants ont été invités à répondre tour à tour (voir annexe 1).

1.4 Les évaluations

Quel que soit le groupe attribué, les patients ont été évalués avant et après 9 semaines de suivi (10^{ème} semaine). Les évaluations ont porté sur le taux de BDNp, l'endurance cardiorespiratoire, les performances cognitives et la QdV. Uniquement le taux de BDNF était évalué une 3^{ème} fois, 4 semaines après désentraînement (14^{ème} semaine), pour l'ensemble des patients.

2.4.1 Evaluation de la faisabilité de l'EATC et de l'EATI

La faisabilité des programmes d'entraînement a été évaluée à travers (i) Le taux d'adhésion thérapeutique définie comme le nombre de séances effectuées par rapport au nombre de séances planifiées pour l'ensemble des patients, (ii) Le niveau d'intensité atteint lors des séances d'EA (c.-à-d. Watts, FC et effort perçu), et (iii) L'amélioration progressive de la charge de travail durant les entraînements. Celle-ci était mesurée en comparant la puissance développée de la séance d'EA n°1 à la puissance développée de la séance d'EA n°18. Tous

les EI en lien avec les EA et durant la durée de l'étude, tels que des blessures musculaires, des myalgies et arthralgies ; le nombre d'abandons des participants et les raisons pour lesquelles ils ont abandonné ont également été recueillis. De manière systématique, au début de chaque séance, tous les participants étaient interrogés sur la survenue d'événements intercurrents depuis la dernière séance et ce jusqu'à la fin du programme.

2.4.2 Dosage du taux de BDNF plasmatique

Des prélèvements sanguins ont été collectés le matin à jeun dans des tubes anticoagulants EDTA avant et après 9 semaines mais aussi 4 semaines après désentraînement. Une fois le prélèvement sanguin effectué, les tubes ont été placés sur de la glace pour le transport jusqu'au laboratoire du Centre de Référence Caraïbéen des maladies neuromusculaires et neurologiques rares du CHUM. Ils y ont été centrifugés pendant 20 minutes à 3000 tr / min à 8 ° C. Le plasma a été recueilli dans des micro-tubes stériles de 500 µL et congelé à -80 ° C. Les analyses des taux de BDNFp ont été réalisées du 05 octobre 2017 au 30 novembre 2017, soit un mois après la fin de l'étude. Ces taux ont été mesurés par dosage immuno-enzymatique (ELISA) en utilisant le système ImmunoAssay BDNF Emax® (Promega, Madison, WI, USA) selon les instructions du fabricant. Globalement 6 étapes sont nécessaires pour mesurer les taux de BDNFp.

Etape 1 : Les microplaques de polystyrène à fond plat de 96 puits (Nunc-Immune™ MaxiSorp™, numéro de catalogue 439454, Thermo Scientific Incorporated, Danemark) étaient recouvertes d'un anticorps monoclonal anti-BDNF de 100 µL dilué à 1/1000 dans du tampon carbonate (25 mM de NaHCO₃, 25 mM de Na₂CO₃, pH 9,7), puis scellées et incubées pendant une nuit à 4 ° C.

Etape 2 : Les microplaques étaient lavées avec du tampon de lavage TBST (Tris-HCl 20 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM, Tween® 20 0,05%) et 200 µL de tampon « Block & Sample 1 x »

étaient ajoutés à chaque puit. La plaque a été scellée, incubée à température ambiante pendant 1 heure puis lavée 3 fois.

Etape 3 : Les échantillons de plasma (dilution 1/2 dans le tampon block & Sample 1 x) et la courbe standard BDNF (dilutions en série 1/2 allant de 500 à 0 pg BDNF / ml) ont été ajoutés dans chaque puit (100 µL / puit) et les dépôts ont été faits en double. Les plaques étaient scellées et incubées pendant 2 heures à température ambiante sous agitation.

Etapes 4 : Après avoir lavé les microplaques 5 fois avec le tampon de lavage TBST, 100 µL d'anticorps anti-BDNF polyclonaux humain (dilués à 1/500 dans un tampon Block & Sample 1 x) ont été ajoutés à chaque puit et les microplaques ont été scellées et incubées pendant 2 heures à température ambiante avec agitation.

Etape 5 : Après cette étape, les microplaques ont été lavées 5 fois. L'anticorps anti-IgY « Horseradish » couplé à la peroxydase et dilué à 1/200 dans du tampon « block & Sample 1 x » a été ajouté (100 µL / puits). Les plaques ont été scellées et incubées pendant 1 heure à température ambiante sous agitation et à l'abri de la lumière.

Etape 6 : Les microplaques ont été lavées 5 fois de plus puis incubées sous agitation à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 10 min pour le développement de la couleur (100 µL de solution « TMB One » par puit ont été ajoutés). La réaction a été interrompue en ajoutant 100 µL de HCl 1 N par puit et l'absorption a été mesurée à 450 nm sur l'instrument Biorad EVOLIS®.

Tous les échantillons des patients et les échantillons standards ont été mesurés en double. Les valeurs qui sortaient de la gamme d'échantillonnage ont été réévaluées avec une dilution plus importante au ¼. La moyenne des doubles a été utilisée pour les analyses statistiques. Une

courbe standard a été réalisée pour chaque plaque. Chaque courbe standard avait un coefficient de détermination d'environ $r^2=0,999$.

2.4.3 Evaluation de l'endurance cardiorespiratoire

A. L'épreuve d'effort

A partir de 14h00, tous les patients ont effectué une EE incrémentale sur un vélo ergomètre à freinage électromagnétique (Ergo-Line GmbH & Co KG 800s, Bitz, Allemagne) dans une salle climatisée ($22,0 \pm 0,5$ C). Les EE étaient réalisées au sein du département de cardiologie du CHUM. Avant de débiter l'examen, la FC de repos ainsi que la PA étaient mesurées. Après une période d'échauffement de 2 minutes à une résistance comprise entre 10 watts et 25 watts selon les patients, les charges étaient progressivement augmentées de 10 watts par minute pour une durée totale d'effort comprise entre 6 et 12 minutes, jusqu'à épuisement. L'épuisement s'évaluait par : une FC maximale supérieure à 85 % de la FCMT, une perception de l'effort supérieur à 17 sur l'échelle de Borg de 6 à 20 et/ou une fatigue musculaire ne permettant plus aux patient de pédaler (198, 469, 470). Les surveillances électrocardiographiques et de la PA ont été réalisées tout au long de l'épreuve. La FC a été continuellement surveillée avec un tensiomètre, Cardiovit CS-200 (Schiller AG, Baar, Suisse). L'EE a permis de mesurer à la fin du test l'endurance cardiorespiratoire via :

- Les paramètres maximaux évalués par :
- Les MET_s selon la formule suivante : $MET_s = \frac{[(12,3 \times \text{Watts}) + (3,5 \times \text{poids})]}{(\text{Poids} \times 3,5)}$ (167)
- La puissance maximale tolérée (PMT) à la fin de l'EE.
- La fréquence cardiaque maximale atteinte (FC_{pic}).

Le paramètres sous maximaux évalués par :

- La puissance en watts équivalente au premier seuil ventilatoire estimé à 70 % de la FCMT ($\sim SV_1$) (171).
- La FC à $\sim SV_1$ ($FC \sim SV_1$) avant entraînement.

A noter que l'EE initiale permettait de détecter les contre-indications à la pratique de l'EA (167) (ex. anomalies du segment ST, troubles du rythme, profil tensionnel inadapté etc.) mais également de programmer les charges de travail en watts de la première séance des patients des groupes EATC et EATI.

B. Le test de marche de 6 minutes (TDM6)

L'objectif du TDM6 est de réaliser la plus grande distance en marchant durant 6 minutes. Le TDM6 évalue les réponses globales et intègre tous les systèmes impliqués pendant l'exercice : le système pulmonaire, cardiovasculaire, la circulation systémique, la circulation périphérique, les systèmes neuromusculaires et le métabolisme musculaire. Il permet à la fois d'évaluer les capacités fonctionnelles et d'endurance des patients (471). Il a été effectué dans un couloir du service de gériatrie d'une longueur de 40 mètres marqué tous les 3 mètres. Les points de retournement ont été marqués avec un cône (tel un cône de signalisation orange). Une ligne de départ, qui marque le début et la fin de chaque tour (80 mètres), a également été marquée sur le sol à l'aide d'un plot de couleur. Des encouragements normalisés ont été donnés chaque minute avec un rappel de la progression dans le temps mais aussi du but du test. Durant le test, la saturation en oxygène et la fréquence cardiaque ont été mesurées par oxymétrie pulsée transcutanée EDAN H10 (communauté européenne). Les informations fournies par le TDM6 ont été considérées comme complémentaires à l'EE. La distance réalisée en mètre a été retenue comme critère d'évaluation de l'endurance cardiorespiratoire.

2.4.4 Evaluation neuropsychologique : Les performances cognitives

A. Test d'évaluation globale des fonctions cognitives : le Mini Mental State Examen (MMSE)

Ce test consiste à évaluer les capacités cognitives globales des patients et englobe l'évaluation des capacités d'orientation temporelle et spatiale, d'apprentissage, de l'attention et de calcul, du rappel différé, du langage, et des praxies constructives (92). Chaque item possède un sous score et la somme de ceux-ci définissent un score total sur 30. Les scores des sous items sont notés de la manière suivante : orientation score/10, apprentissage score/3, attention et calcul score/5, rappel score/3, langage score/8, praxie constructive score/1.

B. Test de la mémoire verbal épisodique : Rey auditory-verbal learning Test (RAVLT)

L'épreuve originale des 15 mots de Rey permet d'étudier un processus d'acquisition de savoirs évocables verbalement. Elle évalue la mémoire épisodique. Le test du RAVLT peut être utilisé de deux méthodes et nous avons choisi dans ce travail de thèse, d'utiliser la méthode qui n'évalue pas le score d'interférence pour des raisons de temps et de moyens humains (472). Ce test se déroule entièrement à l'oral et aucun indice n'est donné à la personne évaluée. L'examen consiste à lire et à faire répéter à la personne évaluée une série de 15 mots, cela à 5 reprises (évocation ou rappel libre), puis à la suite de la lecture d'une histoire, de les reconnaître (recognition) (472). La durée de passation est d'environ 15 minutes. À la fin du test, un score total du nombre de mots en rappel libre (RAVLT-T), additionnant les scores des 5 temps d'évocation (score sur 75) et un score total du nombre de mots reconnus (RAVLT-R) dans l'histoire (score sur 15), sont notés. Le score RAVLT-T permet d'évaluer la capacité d'encodage et de récupération d'informations tandis que le score du RAVLT-R permet d'évaluer la capacité de récupération d'informations. Nous avons réalisé un score composite (RAVLT-C) qui est la moyenne du score total du rappel libre et du score de recognition afin

d'évaluer la mémoire épisodique dans son ensemble (473). Ce score a servi comme variable principale pour évaluer la mémoire épisodique.

C. Test de la mémoire de travail : Empan de chiffres (endroit et envers)

L'empan de chiffres évalue la mémoire de travail appelée également mémoire à court terme. Ce test s'effectue de façon auditivo-verbale en impliquant les capacités attentionnelles (474). Le test consiste à faire répéter aux patients des séries de chiffres à l'endroit (9 séries) et à l'envers (8 séries). Les consignes données par l'examineur sont les suivantes : (i) Pour l'empan endroit : « Répétez une série de chiffres, si vous entendez 5-8, vous devez répéter 5-8 », (ii) Pour l'empan envers : « Répétez une série de chiffres, si vous entendez 5-8, vous devez répéter 8-5 ». Le patient a droit à 2 essais par série de chiffres, s'il échoue au bout des 2 essais le test est arrêté. L'empan sera ainsi déterminé par la dernière série de chiffres que pourra restituer la personne évaluée. Ainsi, il est composé de deux scores : Le score du rappel des chiffres à l'endroit noté sur 9 et le score de rappel des chiffres à l'envers noté sur 8. Un score total élevé signifie une meilleure mémoire de travail.

2.4.5 Evaluation de la qualité de vie

La QdV a été mesurée par l'échelle Quality of life Alzheimer disease (QoL-AD) version française (465). Cette échelle instrumentale simple de 13 items vise à évaluer la QdV des personnes présentant la MA avec un score au MMSE ≥ 10 . Il est composé d'un questionnaire pour le patient (QoL-AD patient) et d'un questionnaire pour l'aidant (QoL-AD aidant).

Le patient est interrogé sous la forme d'un entretien et l'aidant doit compléter son questionnaire, ayant comme objectif d'évaluer la qualité de vie du patient vu par lui. Les items sont évalués à l'aide d'une échelle ordinaire à 4 points allant de '1' = mauvais à '4' = excellent. Lorsque qu'il y a 1 ou 2 donnée (s) manquante (s), l'examineur la ou les remplace

par la moyenne obtenue par les autres items. Le score global de QdV, par patient et aidant va de 13 à 52. Ainsi sont obtenus deux scores à l'issue des questionnaires, celui du patient et celui de l'aidant. Dans l'hypothèse d'avoir une évaluation plus équilibrée de la QdV du patient, un score composite combinant les évaluations du patient et de l'aidant a été calculé en multipliant le score du patient par 2, en additionnant le score de l'aidant et en divisant la somme par 3 selon, les instructions de l'auteur (465, 475). Ce score composite a été retenu comme critère de jugement de la QdV du patient. Les 13 items du QoL-AD ont également été analysés. (Voir annexe 3)

2.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA (version 15.0) et le logiciel R (version 3.3.2) avec un seuil de significativité des tests fixés à 0,05. Les analyses descriptives des variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes \pm déviations standards (moyenne \pm SD) et/ou de médianes (rang interquartile 1^{er} et 3^{ème}) selon les variables. Pour les variables qualitatives, les données ont été présentées sous forme de nombre et de pourcentage. Les caractéristiques des patients avant la période d'intervention ont été comparées selon le groupe (EATC, EATI et GC). Puis deux types d'analyses comparatives ont été réalisés : une comparaison des critères de jugement entre les 3 groupes (EATC, EATI et GC) avant et après la période d'intervention respectivement et également au sein de chaque groupe d'étude avant et après la période d'intervention.

Les critères de jugement principaux étaient la faisabilité d'un EATC et d'un EATI (le taux d'adhésion, la FC, la puissance développée en watts) et le taux de BDNFp (pg/ml). Les critères de jugement secondaires étaient : (i) L'endurance cardiorespiratoire (MET_s, PMT, \sim SV¹, FC_{pic}, FC \sim SV¹, la distance parcourue au TDM6), (ii) Les performances cognitives mesurées par : le score total du MMSE mais aussi les sous-scores ; les scores du RAVLT

(RAVLT-T, RAVLT-R et RAVLT-C), le score de l'Empan de chiffres (endroit et envers) et (iii) Le score du questionnaire QoL-AD (c.-à-d., patients, aidants et composites) ainsi que les items de ce dernier.

Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé pour vérifier la distribution gaussienne des données. Les variables quantitatives ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney (différence entre les groupes) et le test non paramétrique de Wilcoxon pour les échantillons appariés (différence intra-groupes). Les variables qualitatives ont été comparées avec le test exact de Fisher.

Dans le but d'analyser l'impact propre des variables pouvant influencer le taux de BDNF avant intervention (le sexe, l'âge, le score MMSE, les scores du RAVLT, le score de l'empan de chiffres, les METs, les traitements spécifiques de la MA et les antidépresseurs), une analyse de covariance a été réalisée (ANCOVA). Nous avons effectué une analyse de régression linéaire entre le taux de BDNFp et les performance cognitives (MMSE, RAVLT, Empan). Nous avons également réalisé une seconde analyse de régression linéaire, entre d'une part les METs et le TDM6 et d'autre part les METs et le QoL-AD patient et QoL-AD composite. Ces analyses ont été effectuées en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson.

2.6 Schéma général du protocole expérimental

L'étude comprend globalement 5 phases résumées dans la figure 13.

1. La première consiste à l'inclusion des patients après avoir vérifié les critères indispensables à celle-ci.
2. La seconde phase se définit comme une évaluation initiale et comprend : une EE qui a permis d'établir les charges de travail des EA des patients des groupes entraînés (EATC ou EATI) et d'éliminer des contre-indications éventuelles au programme d'EA

; un TDM6 ; un dosage du taux de BDNFp ; une évaluation des performances cognitives et de la QdV.

3. La troisième phase consiste à la réalisation concrète des séances d'entraînement pour les groupes EATC et EATI et des séances interactives pour le GC après randomisation.
4. La quatrième phase consiste à évaluer à nouveau les participants après 9 semaines de suivi, lors de la 10^{ème} semaine. Les évaluations réalisées sont identiques à celles de départ.
5. La cinquième phase consiste à réaliser un dosage du taux de BDNF plasmatique pour l'ensemble des patients à la 14^{ème} semaine, soit 4 semaines après désentraînement

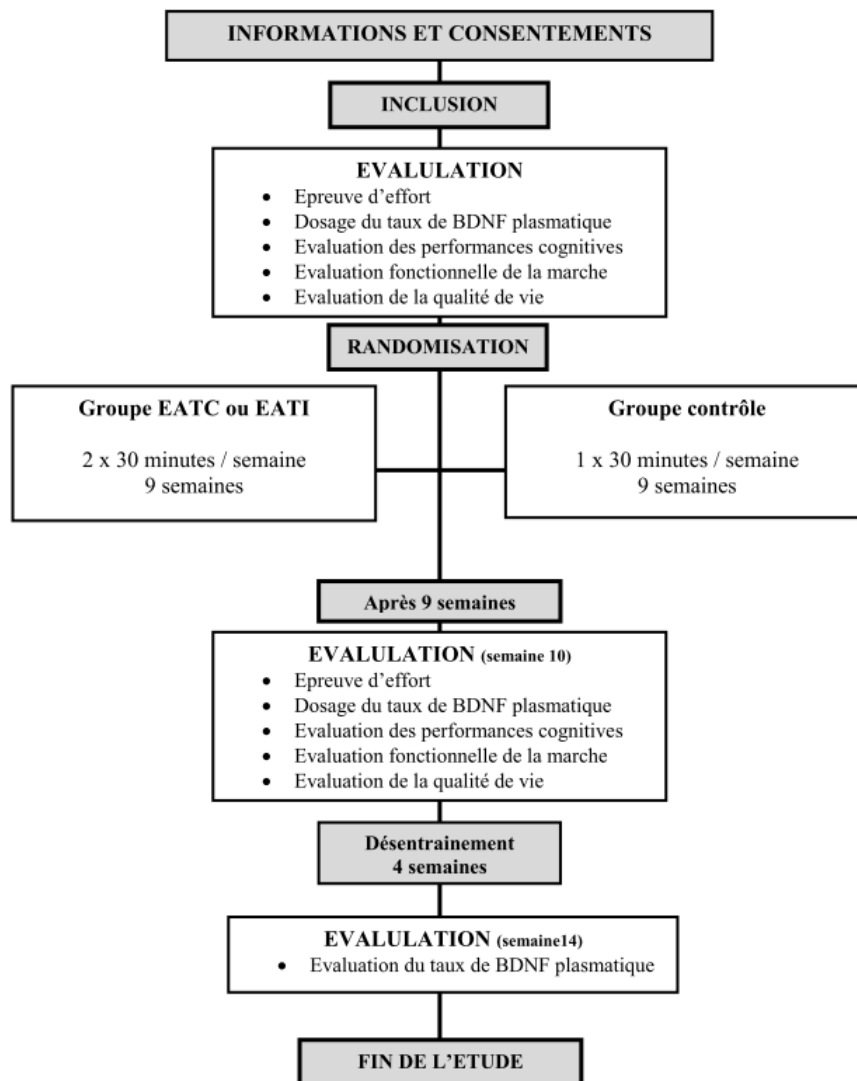


Figure 13. Organigramme de l'étude

Troisième partie – Résultats

1. Caractéristiques des patients

Le recrutement des patients s'est réalisé au fur et à mesure, d'avril 2016 à juillet 2017.

Soixante-dix-neuf patients ont été intéressés par l'étude et 54 d'entre eux, après vérification des critères d'inclusion, ont pu être inclus et randomisés. Ainsi, 52 personnes âgées de $77,6 \pm 7,6$ ans (Min : 62 ; Max : 96 ans) dont 33 femmes et de 19 hommes ont terminé le protocole et deux personnes ont dû abandonner. Les raisons d'abandon des deux patients sont présentées dans la figure 14.

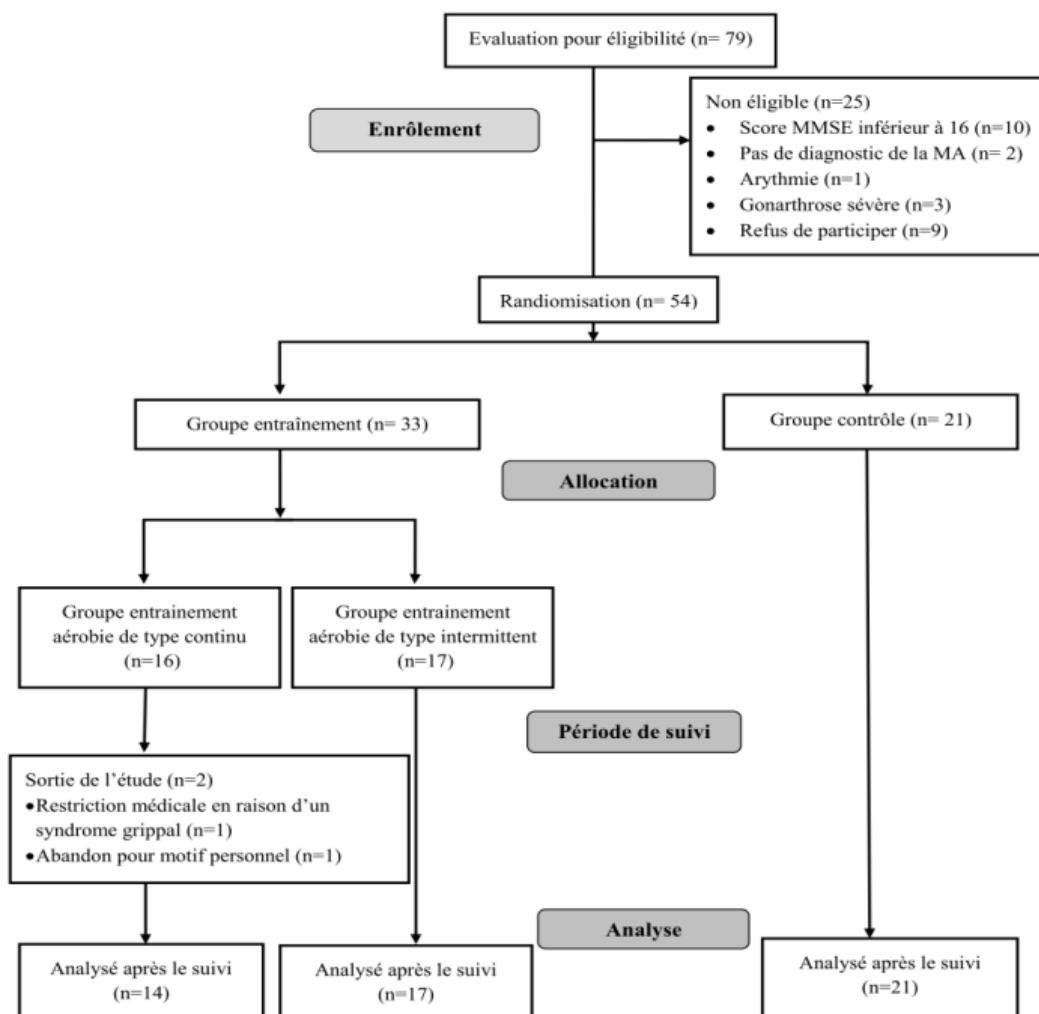


Figure 14 : Diagramme des flux : d'inclusion, de randomisation et de la période de suivi, incluant les raisons de sortie de l'étude.

Le groupe EATC était composé de 14 personnes âgées de $75,7 \pm 9,6$ ans, le groupe EATI de 17 personnes âgées de $77,8 \pm 7$ ans et le GC de 21 personnes âgées de $79,4 \pm 6,5$ ans. Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le tableau 8. Aucune différence significative n'a été mesurée entre les 3 groupes de l'étude, sauf pour deux variables : i) Les patients du groupe EATI avaient un poids corporel inférieur à ceux du GC en raison d'une prévalence plus élevée de patients présentant une insuffisance pondérale ($p = 0,05$), ii) Les METs du groupe EATI étaient supérieurs à ceux du GC ($p = 0,03$).

Table 8 : Caractéristiques des patients par groupe de randomisation.

| Caractéristiques | Groupe EATC, n=14 | Groupe EATI, n=17 | Groupe control, n=21 |
|---|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| Age (années) | 75,7 ± 9,6 | 77,8 ± 7 | 79,4 ± 6,5 |
| Femme, n (%) | 11 (33,3) | 11 (33,3) | 11 (33,3) |
| Homme, n (%) | 3 (16) | 6 (31,5) | 10 (52,5) |
| Taille (cm) | 166,9 ± 7 | 165,5 ± 11 | 168,8 ± 7,8 |
| Poids (kg) | 64,8 ± 10,6 | 60,6 ± 11,8 ^a | 68,6 ± 11,4 ^a |
| Masse grasse (%) | 28,4 ± 8,5 | 24,4 ± 8,8 | 27,9 ± 8,7 |
| IMC (kg/m ²) | 23,2 ± 3,1 | 22 ± 3,2 | 24 ± 3,5 |
| IMC par catégorie | | | |
| Insuffisance pondérale, n (%) | 1 (34) | 2 (66) | 0 |
| Poids normal, n (%) | 9 (25,8) | 13 (37,1) | 13 (37,1) |
| Surcharge pondérale, n | 4 (36,3) | 1 (9,2) | 6 (54,5) |
| Obese classe 1, n (%) | 0 | 1 (34) | 2 (66) |
| EHPAD, n (%) | 2 (18,3) | 4 (36,4) | 5 (45,3) |
| Domicile, n (%) | 12 | 13 | 16 |
| Niveau d'éducation (année) | 9,1 ± 2,1 | 8 ± 2 | 8 ± 1,9 |
| Diagnostic de la MA (année) | 2,4 ± 1,9 | 2,1 ± 1,3 | 4,2 ± 3,3 |
| Niveau de sévérité de la MA | | | |
| MMSE score, médiane (IQ) | 18 (16 - 21) | 18 (17 - 19) | 21 (17 - 23) |
| Léger ≥ 21, n (%) | 5 (26,3) | 2 (15,9) | 11 (57,8) |
| Modérée < 21, n (%) | 9 (26,4) | 15 (44,1) | 10 (29,5) |
| Score GDS | 0,2 ± 0,4 | 0,6 ± 1,1 | 0,7 ± 1 |
| Score AVQ | 5,7 ± 0,6 | 5,7 ± 0,6 | 5,1 ± 1,2 |
| Score IADL | 4,4 ± 2,1 | 4,1 ± 1,7 | 3,4 ± 2,4 |
| Traitements | | | |
| Antihypertenseur, n (%) | 8 (24,4) | 12 (36,3) | 13 (39,3) |
| Statine, n (%) | 2 (25) | 4 (50) | 2 (25) |
| Antidiabétique oraux, n (%) | 2 (20) | 4 (40) | 4 (40) |
| Antidépresseur, n (%) | 0 | 3 (37,5) | 5 (62,5) |
| Anxiolytique, n (%) | 1 (20) | 2 (40) | 2 (40) |
| Neuroleptique, n (%) | 1 (50) | 0 | 1 (50) |
| Traitement spécifique MA | | | |
| Inhibiteurs acétylcholinestérase, n (%) | 6 (30) | 8 (40) | 6 (30) |
| Antagoniste NMDA, n (%) | 2 (28,6) | 2 (28,6) | 3 (42,8) |
| Comorbidités | | | |
| Score de Charlson | 1,5 ± 1,3 | 2 ± 1,7 | 1,6 ± 0,8 |
| Hypertension, n (%) | 8 (24,4) | 12 (36,3) | 13 (39,3) |
| Diabète, n (%) | 2 (25) | 4 (50) | 2 (25) |
| Hypercholestérolémie, n (%) | 3 (33,6) | 4 (44,3) | 2 (22,1) |
| BDNF (pg/ml), médiane (IQ) | 194,9 (95,1 - 315) | 353,8 (109 - 452,7) | 254 (128,5 - 542,2) |
| Epreuve d'effort | | | |
| METS _s | 3,8 ± 1,1 | 4,3 ± 1 ^a | 3,6 ± 1,1 ^a |
| PMT | 51 ± 21,2 | 57,2 ± 21,1 | 50,7 ± 24,9 |
| ~SV ₁ | 27,3 ± 17,2 | 30,3 ± 18,8 | 31 ± 23,2 |
| FC _{pic} (battements par minute) | 125,8 ± 20,5 | 120,9 ± 14,1 | 113 ± 16,9 |
| Mesure FC _{pic} / FCMT (%) | 87 | 85 | 81 |
| FC~SV ¹ | 105,7 ± 13,2 | 99,7 ± 8,7 | 97,6 ± 6,1 |
| PE à FC _{pic} | 17,6 ± 0,9 | 17,5 ± 0,6 | 17,3 ± 0,9 |
| TDM6 (mètres) | 431,1 ± 128,4 | 427,1 ± 108,1 | 401,4 ± 94,3 |
| Evaluation cognitive | | | |
| MMSE | 19,2 ± 4,1 | 18,3 ± 1,9 | 20 ± 4,2 |
| RAVLT-T | 21 ± 9,9 | 20,2 ± 5,5 | 20 ± 6,1 |
| Empan endroit | 5,1 ± 1,6 | 5,6 ± 1,7 | 4,5 ± 1,7 |
| Empan envers | 3,3 ± 2,1 | 2,8 ± 1,0 | 2,3 ± 1 |
| Qualité de vie | | | |
| QoL-AD composite | 34,2 ± 3,4 | 33 ± 3,7 | 31,9 ± 3,8 |
| QoL-AD patient | 35,3 ± 4,7 | 32,1 ± 4,4 | 33,2 ± 4,3 |
| QoL-AD aidant | 32,1 ± 4,4 | 31,8 ± 5,6 | 29 ± 4,3 |

Moyenne ± déviation standard sont présentés sauf indication contraire. ^a: Différence entre les groupes (p < 0,05)

Abréviations: AVQ = Activité de la vie quotidienne, score entre 0 et 6, un score élevé indique plus d'autonomie; AIVQ = Activité instrumentale de la vie quotidienne, score entre 0 et 8, un score élevé indique plus d'autonomie; BDNF: Brain derived neurotrophic factor; EHPAD: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes; FC = Fréquence cardiaque; FCMT: Fréquence Cardiaque Maximale Théorique; GDS = Geriatric disease scale (échelle de dépression gériatrique - en français); Score entre 0 et 4, score > 1 risque élevé de dépression; IMC= Indice de masse corporel; Insuffisance pondérale IMC < 18,5; Poids normal IMC = 18,5-24,9; Surcharge pondérale IMC = 25-29; Obese classe 1 IMC = 30 - 34,9; IQ: Interquartile; MET = Metabolic equivalent task (Equivalent métabolique - en français); MMSE = Mini-Mental State Examen (score maximum = 30); n = Nombre; NMDA = N-methyl-D-aspartate; PE = Perception de l'effort (Echelle de Borg 6 - 20); PMT = Puissance Maximale Tolérée; QoL-AD = Quality of Life in Alzheimer's Disease, score entre 13 et 52, un score élevé indique une meilleure qualité de vie RAVLT: Rey Auditory Verbal learning Test, score entre 0 et 7, un score élevé indique une meilleure capacité mnésique; ~SV₁: Premier seuil Ventilatoire estimé; TDM6 = Test De 6 Minutes de Marche; Equation: FCMT = 220 - âge.

2. Critères de jugements principaux

2.1 Faisabilité d'un EATC et d'un EATI

Adhésion thérapeutique

Sur les 52 patients ayant complété le programme, l'adhésion globale a été de 99,2 %. Dix-huit séances d'EA ont été réalisées dans lesquelles 28/31 participants ont présenté une adhésion totale à l'étude (100 %). Trois patients n'ont pas effectué 1 à 3 séances d'EA. Dans le groupe EATC, un patient n'a pas effectué une séance et un second patient n'a pas réalisé trois séances ; soit 248 séances réalisées par rapport aux 252 séances prévues. Cela correspond à un taux d'adhésion de 98,4 % pour le groupe EATC. Dans le groupe EATI un patient n'a pas réalisé deux séances ; soit 304 séances réalisées par rapport aux 306 séances prévues. Cela correspond à un taux d'adhésion de 99,3 % pour le groupe EATI. Les patients du GC contrôle ont montré une adhésion de 100%.

Intensité et progression

Comme présenté dans le tableau 9, l'intensité moyenne de l'EATC a représenté 76 % de la FCMT et la charge de travail moyenne est passée de 23 ± 14 watts lors de la première séance à 48 ± 18 watts lors de la dernière séance, soit une différence de 25 watts. Cette différence correspond à une amélioration de 108,7 % ($p=0,002$).

Dans le groupe EATI, l'intensité des EA a représenté 75 % de la FCMT et la charge de travail moyenne est passée de 21 watts (base) / 43 watts (pic) lors de la première séance d'EA à 27 watts (base) / 77 watts (pic) lors de la dernière séance. L'augmentation observée de la charge de travail de la base n'était pas significative, cependant celle du pic l'était (+34 watts ; $p=0,0007$) Cette augmentation correspond à une amélioration de 79,1 %.

La charge de travail de la base du groupe EATC a été augmentée significativement à 8 reprises ($p < 0,05$) tandis que le pic a été augmenté à 9 reprises dans le groupe EATI (voir tableau 9). La FC moyenne du groupe EATC est restée inchangée durant l'ensemble du programme. La FC moyenne du groupe EATI était significativement augmentée lors des séances 15 et 17 comparativement à la séance 1 (respectivement $p = 0,05$ et $p = 0,03$).

Coût énergétique des programmes d'entraînement.

Dans le but d'estimer le coût énergétique procuré par l'EATC et EATI, une analyse secondaire de la dépense énergétique moyenne a été réalisée pour chacun des groupes par l'intermédiaire des METs. Un score composite de puissance en watts (P com) a été calculé pour chaque séance :

$$P_{com} = \frac{[(4 \times \text{watts base } x) + \text{watts pic}]}{5}$$
 (voir tableau 12). La charge de travail moyenne pour l'ensemble des séances était de 35 ± 17 watts après EATC tandis qu'elle était de 31 ± 13 watts après EATI. Cette différence n'était pas significative ($p = 0,13$).

Rapporté en équivalent métabolique :
$$\text{METs} = \frac{[(12,3 \times \text{Watts}) + (3,5 \times \text{poids})]}{(\text{Poids} \times 3,5)}$$
 ; le coût énergétique moyen pour 30 minutes de pédalage était de $91,5 \pm 13,6$ METs pour l'EATC et de $81,6 \pm 5,7$ METs pour l'EATI, soit une différence significative de 10 METs ($p = 0,04$). Les données des 18 séances de l'EATC et l'EATI sont présentées dans le tableau 12.

Evènements indésirables (EI) et abandons

Aucun EI n'a été signalé. Les deux patients qui ont abandonné faisaient partie du groupe EATC. L'un a dû abandonner en raison d'un état grippal et l'autre pour des raisons personnelles

Tableau 9 : Evolution de l'intensité et de la charge de travail en watts et de l'intensité, des deux groupes entraînés durant les séances.

| N° de La séance | Groupe EATC, n=14 | | | | Groupe EATI, n=17 | | | | | |
|--------------------|-------------------|---------------------|----------|------------|-------------------|---------------------|-----------------|----------------|------------|------------|
| | FC (moyenne) | Intensité % FCMT | Watts | METs (min) | FC (Moyenne) | Intensité % FCMT | Watts (Base) | Watts (pic) | P (Com) | METs (min) |
| Séance 1 | 107 ± 15 | 74% | 23 ± 14 | 2,3 ± 1,8 | 105 ± 15 | 74% | 21 ± 10 | 43 ± 10 | 26 ± 10 | 2,4 ± 1,6 |
| Séance 2 | 105 ± 18 | 73% | 26 ± 13 | 2,5 ± 1,8 | 105 ± 17 | 74% | 22 ± 11 | 45 ± 24 | 26 ± 14 | 2,4 ± 1,8 |
| Séance 3 | 108 ± 19 | 75% | 27 ± 14 | 2,6 ± 1,8 | 106 ± 17 | 74,5% | 22 ± 11 | 46 ± 24* | 27 ± 14 | 2,5 ± 1,8 |
| Séance 4 | 107 ± 18 | 74% | 28 ± 16* | 2,6 ± 1,9 | 106 ± 15 | 74,5% | 23 ± 10 | 49 ± 25* | 28 ± 13 | 2,6 ± 1,8 |
| Séance 5 | 109 ± 18 | 75,5% | 28 ± 15 | 2,6 ± 1,9 | 105 ± 14 | 74% | 23 ± 10 | 51 ± 24* | 29 ± 13 | 2,6 ± 1,8 |
| Séance 6 | 109 ± 18 | 75,5% | 29 ± 15* | 2,7 ± 1,9 | 104 ± 14 | 72,5% | 23 ± 9 | 51 ± 24 | 29 ± 12 | 2,6 ± 1,7 |
| Séance 7 | 105 ± 17 | 73% | 31 ± 16* | 2,8 ± 1,9 | 103 ± 13 | 72,5% | 24 ± 10 | 50 ± 28 | 29 ± 14 | 2,6 ± 1,8 |
| Séance 8 | 110 ± 18 | 76% | 33 ± 18* | 2,9 ± 2 | 107 ± 12 | 75% | 24 ± 10 | 56 ± 26* | 30 ± 13 | 2,7 ± 1,8 |
| Séance 9 | 108 ± 15 | 75% | 33 ± 18 | 2,9 ± 2 | 106 ± 15 | 74,5% | 24 ± 10 | 57 ± 25 | 30 ± 13 | 2,7 ± 1,8 |
| Séance 10 | 108 ± 17 | 75% | 36 ± 17* | 3,1 ± 2 | 104 ± 13 | 72,5% | 25 ± 8 | 57 ± 26* | 32 ± 12 | 2,8 ± 1,7 |
| Séance 11 | 109 ± 16 | 75,5 % | 38 ± 19 | 3,2 ± 2,1 | 106 ± 15 | 74,5% | 25 ± 8 | 59 ± 26* | 32 ± 12 | 2,8 ± 1,7 |
| Séance 12 | 112 ± 18 | 77% | 40 ± 17* | 3,3 ± 2,1 | 105 ± 15 | 74% | 25 ± 8 | 61 ± 30* | 33 ± 12 | 2,8 ± 1,7 |
| Séance 13 | 113 ± 16 | 78,5% | 41 ± 20 | 3,4 ± 2,2 | 108 ± 13 | 76% | 26 ± 6 | 63 ± 28* | 33 ± 10 | 2,8 ± 1,6 |
| Séance 14 | 114 ± 16 | 79 % | 41 ± 18* | 3,4 ± 2 | 108 ± 14 | 76% | 25 ± 8 | 68 ± 29 | 34 ± 12 | 2,9 ± 1,7 |
| Séance 15 | 110 ± 18 | 76% | 43 ± 20 | 3,5 ± 2,2 | 109 ± 15* | 76,5% | 26 ± 9 | 69 ± 29 | 34 ± 13 | 2,9 ± 1,8 |
| Séance 16 | 115 ± 17 | 79,5 % | 44 ± 19 | 3,6 ± 2,1 | 110 ± 17 | 77,5% | 25 ± 8 | 70 ± 31 | 34 ± 13 | 2,9 ± 1,8 |
| Séance 17 | 114 ± 16 | 79% | 47 ± 17* | 3,7 ± 2 | 110 ± 16 | 77,5% | 25 ± 9 | 72 ± 32* | 34 ± 14 | 2,9 ± 1,8 |
| Séance 18 | 113 ± 17 | 78,5 % | 48 ± 18 | 3,8 ± 2 | 112 ± 16* | 79% | 27 ± 8 | 77 ± 34 | 37 ± 13 | 3,1 ± 1,8 |

Abréviations :FC=Fréquence cardiaque ; FCMT= Fréquence Cardiaque Maximale théorique

Equation : Intensité % FCMT = 100 x FC moyenne / FCMT

*différence significative p<0,05

2.2 Effet de l'EATC de l'EATI et du désentraînement sur le taux de BDNF plasmatique

A. Analyse initiale

L'ensemble des résultats est présenté sous forme de médianes et d'interquartiles, selon les groupes, avant et après 9 semaines d'entraînement mais également après 4 semaines de désentraînement (voir figure 15 A, B, C). Après 9 semaines, aucun changement significatif du taux de BDNF n'a été mesuré quel que soit le groupe, ni à la semaine 14. Il n'a pas été trouvé de différences significatives entre les groupes à la semaine 10 et à la semaine 14. L'ANCOVA n'a montré aucun effet significatif des facteurs de confusions potentiels sur le taux de BDNFp (c.-à-d., l'âge, le sexe, le score MMSE, le RAVLT, l'empan de chiffres, les traitements spécifiques de la MA et la prise d'antidépresseurs).

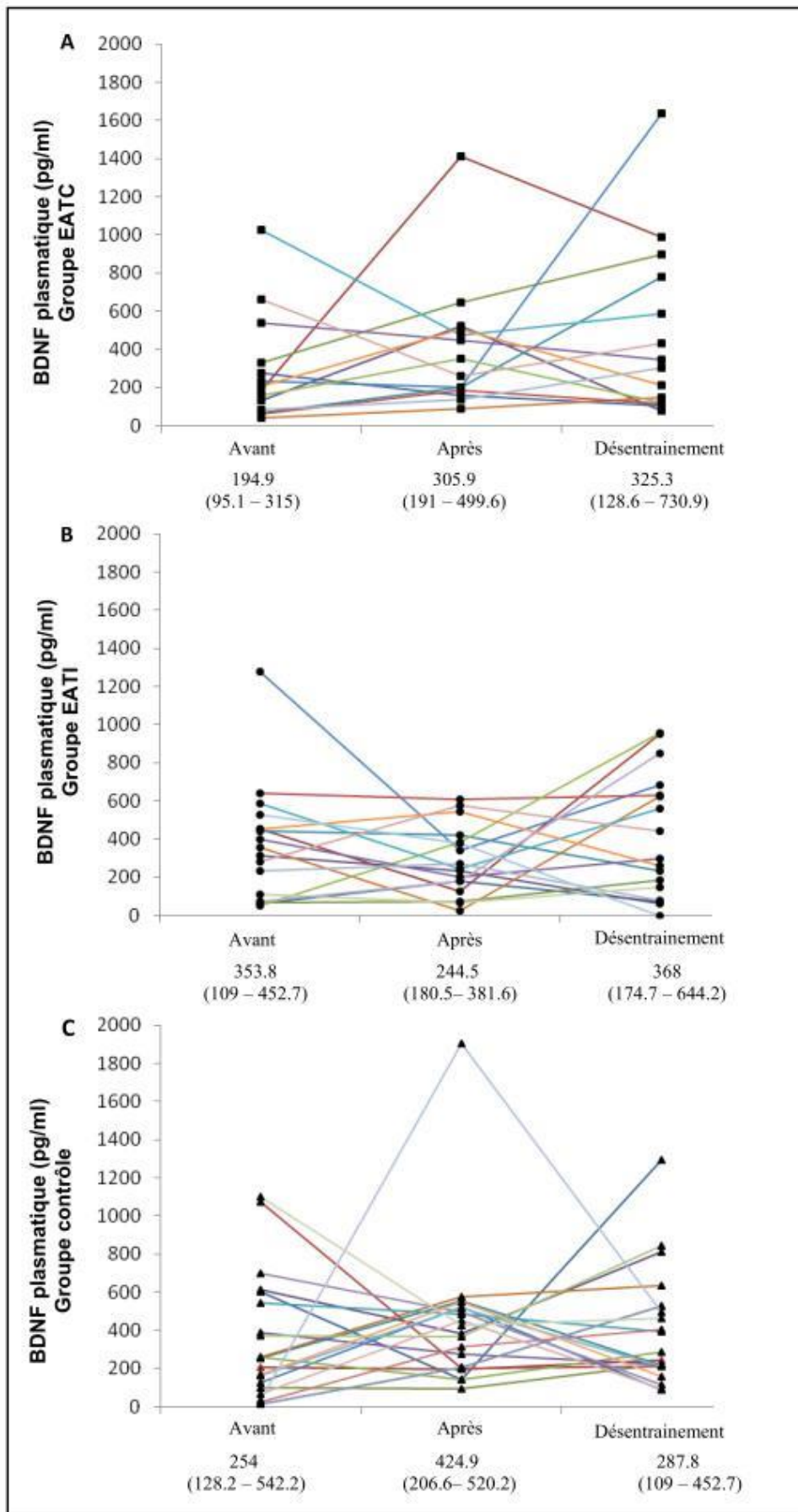


Figure 15 : Tableau en dessous : Le taux de BDNF plasmatique avant et après 9 semaines et après 4 semaines de désentrainement pour les groupes EATC (n=14) **A**, EATI (n=17) **B** et control (n=21) **C**. Les données sont présentées sous forme de médianes et de rangs interquartiles 1 et 3. Figure au-dessus : L'évolution des valeurs du taux de BDNF par participants selon les groupes.

B. Analyses individuelle et exploratoire secondaires du taux de BDNF plasmatique.

Une grande variabilité individuelle des taux de BDNFp a été observée au sein des groupes. Elle a conduit à une analyse secondaire individuelle et exploratoire de l'évolution du taux de BDNF afin de déterminer le profil des patients ayant augmenté la synthèse de BDNFp après EATC et EATI. Il a été rapporté que l'augmentation du taux de BDNF périphérique au repos, après activité physique, peut être hétérogène et avoir un effet de petite taille chez l'humain (454). Un seuil d'augmentation de 10 % du taux de BDNFp à la semaine 10 a donc été défini pour classer les patients en tant que « répondeurs », si ce seuil était atteint ou en tant que « non répondeurs » s'il ne l'était pas (442, 476). Ainsi, 16 patients « répondeurs » et 15 patients « non-répondeurs » ont été identifiés pour les personnes entraînées (EATC + EATI). Dix patients « répondeurs » ont été identifiés sur les 21 patients du GC.

Après l'EA, le taux de BDNF des patients « répondeurs » a augmenté de 193 % ($p < 0,001$) et est resté supérieur au taux de départ 4 semaines après désentraînement ($p = 0,02$). Le taux de BDNF des patients « non-répondeurs » a diminué de 45,9 % après 9 semaines ($p < 0,001$) puis a augmenté sans atteindre le seuil de significativité 4 semaines après désentraînement ($p = 0,06$) (Voir figure 16 A). Sur les 16 patients « répondeurs » entraînés, seulement 7 étaient encore « répondeurs » à la semaine 14.

Dans le GC, le taux de BDNF des patients « répondeurs » a augmenté de 268% après 9 semaines ($p < 0,001$) puis a diminué 4 semaines plus tard ($p = 0,03$). Le taux de BDNF des patients « non-répondeurs » a diminué de 49,4 % après 9 semaines ($p < 0,001$), sans changement significatif 4 semaines plus tard ($p = 0,14$) (Voir figure 16 B). Sur les 10 patients « répondeurs » 3 d'entre eux l'étaient encore à la semaine 14. Les facteurs déterminant les profils des patients « répondeurs » et des « non-répondeurs » n'ont pas été identifiés. Cependant, il a été observé que le taux initial de BDNFp des patients « non-répondeurs » était plus élevé comparativement à celui des « répondeurs », qu'il s'agisse des personnes entraînées

(EATC+EATI), ou de celles du GC ($p = 0,007$). Les caractéristiques des patients « répondeurs » et « non-répondeurs » sont présentées dans le tableau 10.

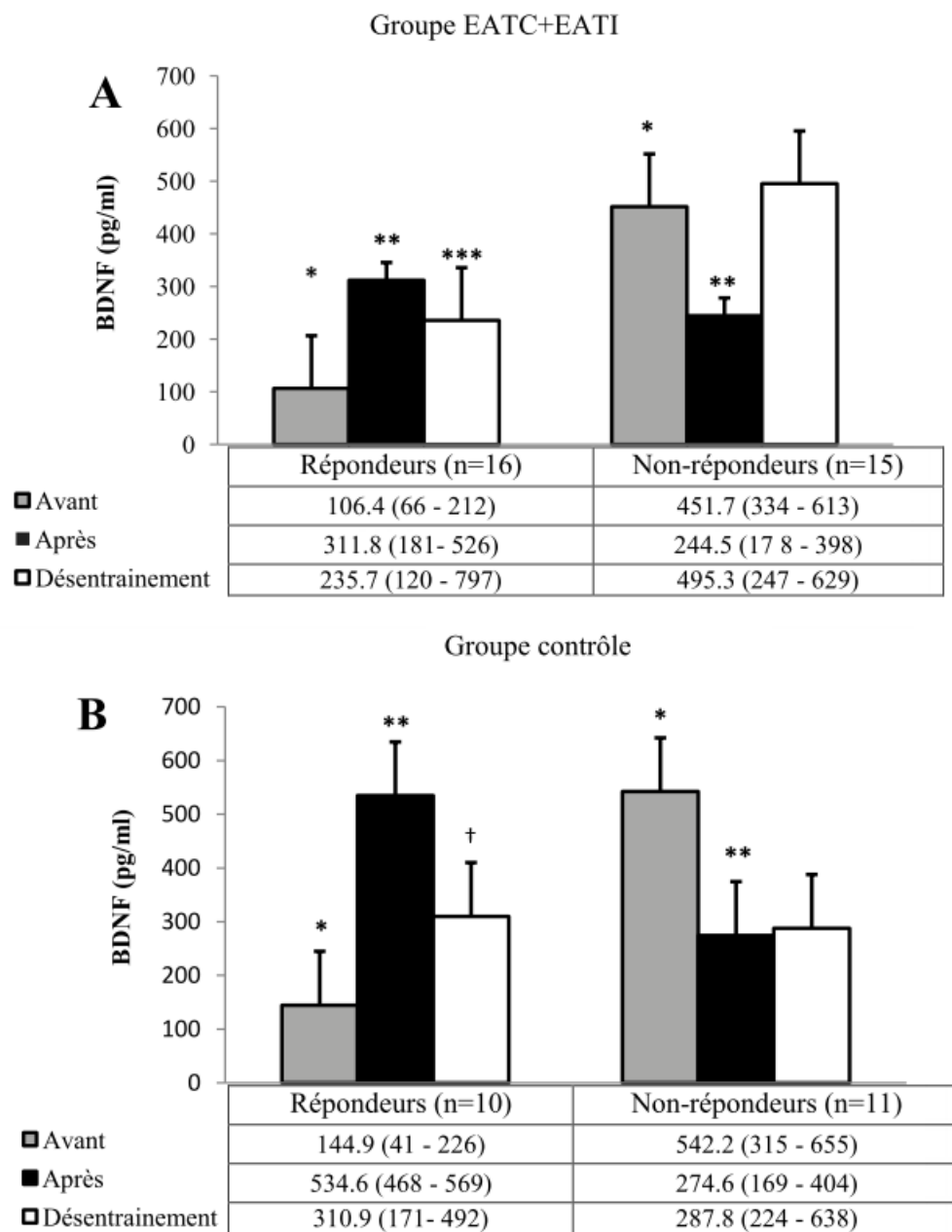


Figure 16. Analyse exploratoire du taux BDNF plasmatique après 9 semaines (semaine 10) d'entraînement et 4 semaines de désentraînement (semaine 14) pour les groupes entraînés **A** et le groupe contrôle **B**. Les données sont présentées sous formes de médianes et de rangs interquartiles. * Différence significative entre « répondeurs » et « non-répondeurs » avant entraînement ($p < 0,05$) ; **Différence significative avant et après 9 semaines d'entraînement ($p < 0,05$) ; *** Différence significative entre l'évaluation avant entraînement et après désentraînement ($p < 0,05$). †Différence significative entre l'évaluation à 10 semaines et l'évaluation à 14 semaines ($n < 0,05$).

Tableau 10. Caractéristiques des patients « répondeurs » et des patients « non répondeurs » selon le groupe.

| Caractéristiques | Groupe (EATC + EATI), n=31 | | GC, n=21 | |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| | Répondeur n=16 | Non-répondeur n=15 | Répondeur n=10 | Non-répondeur n=11 |
| Age (années) | 78,3 ± 8,2 | 75,4 ± 8,2 | 78,7 ± 4,7 | 80 ± 8 |
| Femme, <i>n</i> | 13 | 10 | 5 | 6 |
| Homme, <i>n</i> | 3 | 5 | 5 | 5 |
| Poids (kg) | 62,7 ± 9,8 | 62,2 ± 13 | 69,4 ± 10,1 | 67,9 ± 12,9 |
| Taille (cm) | 166,1 ± 7,8 | 166 ± 11,2 | 169,8 ± 7,9 | 167,9 ± 7,9 |
| IMC (kg/m ²) | 22,7 ± 3,2 | 22,5 ± 3,4 | 24,1 ± 3,9 | 23,9 ± 3,3 |
| Niveau d'éducation (année) | 8,6 ± 2,2 | 8,7 ± 2,3 | 7,7 ± 1,7 | 8,8 ± 1,5 |
| Diagnostic de la MA (année) | 3 ± 2,3 | 2,5 ± 2,1 | 2,2 ± 1,6 | 4,9 ± 5 |
| EHPAD, <i>n</i> | 2 | 1 | 2 | 4 |
| Domicile, <i>n</i> | 14 | 14 | 8 | 6 |
| Sévérité de la MA | | | | |
| MMSE score, médiane (IQ) | 18,5 | 18 | 19,5 | 21 |
| Léger ≥ 21, <i>n</i> | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Modérée < 21, <i>n</i> | 13 | 11 | 5 | 5 |
| Traitements | | | | |
| Antihypertenseur, <i>n</i> | 10 | 9 | 7 | 6 |
| Traitement spécifique MA | 9 | 10 | 6 | 3 |
| Antidiabétique oraux, <i>n</i> | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Antidépresseur, <i>n</i> | 1 | 2 | 3 | 2 |
| Statine, <i>n</i> | 2 | 4 | 0 | 2 |
| PMT | 53,2 ± 21,3 | 55,7 ± 21,5 | 59 ± 22,5 | 43,2 ± 25,6 |
| MET _s | 4 ± 1,2 | 4,2 ± 1,0 | 4,0 ± 1,2 | 3,2 ± 1 |
| TDM6 | 414,4 ± 100,3 | 444,4 ± 131,9 | 412,4 ± 106,9 | 391,4 ± 85,4 |
| Intensité des séances (bpm) | 108,1 ± 19,5 | 109,5 ± 12,6 | NA | NA |
| Intensité des séances (%FCMT) | 77 % | 76 % | NA | NA |
| MMSE | 18,9 ± ,8 | 18,4 ± 2,1 | 19 ± 4,2 | 20,4 ± 3,2 |
| RAVLT - T | 22,2 ± 9 | 18,8 ± 5,4 | 21,2 ± 3,5 | 19 ± 7,8 |
| RAVLT - R | 6,5 ± 4,5 | 6,1 ± 3,3 | 6,7 ± 4,3 | 6,4 ± 5,8 |
| RAVLT - C | 14,4 ± 6,8 | 12,5 ± 4,4 | 14 ± 3,9 | 12,7 ± 6,8 |
| Empan endroit | 4,8 ± 1,7 | 4,6 ± 1,5 | 5,3 ± 1,9 | 5,6 ± 1,8 |
| Empan envers | 2,8 ± 1,9 | 2,6 ± 0,9 | 3,1 ± 1,6 | 2,6 ± 1,2 |

Abréviations : IMC : Indice de masse corporelle ; EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; MMSE : Mini Mental State Examination ; MA ; Maladie d'Alzheimer ; NA : Non applicable ; PMT : Puissance maximale tolérée, MET : Equivalent énergétique ; RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test; RAVLT – T : Score total rappel libre; RAVLT – R : Score de reconnaissance; RAVLT – C : Score composite ; TDM6 : Test de 6 Minutes de Marche.

3. Critères de jugement secondaires

3.1 Comparaison de l'EATC et de l'EATI sur l'endurance cardiorespiratoire.

A. Les équivalents métaboliques (METs)

Comparaison intra-groupe

Concernant le groupe EATC, les METs étaient de $3,8 \pm 1,1$ avant EA puis de $4,8 \pm 1,1$ après EA, soit une différence de 1 MET. Cette différence correspond à une amélioration significative de 26,3 % ($p=0,01$). Concernant le groupe EATI, les METs étaient de $4,3 \pm 1$ avant EA puis de $5,4 \pm 1$ METs après EA, soit une différence de 1,1 METs. Cette différence correspond à une amélioration significative de 25,6 % ($p=0,001$). Concernant le GC, les METs étaient de $3,6 \pm 1,1$ avant EA puis de $3,9 \pm 1,2$ après EA. Cette différence n'était significative (+8,3 % ; $p=0,42$).

Comparaison entre les groupes

Les METs des groupes EATC et EATI après EA, étaient significativement supérieurs à ceux du GC, respectivement (+26,3 % vs + 8,3 % - $p=0,03$) et (+ 25,6 % vs +8 % - $p=0,002$).

Aucune différence entre les groupes EATC et EATI n'a été observée ($p=0,27$) (voir figure 17)

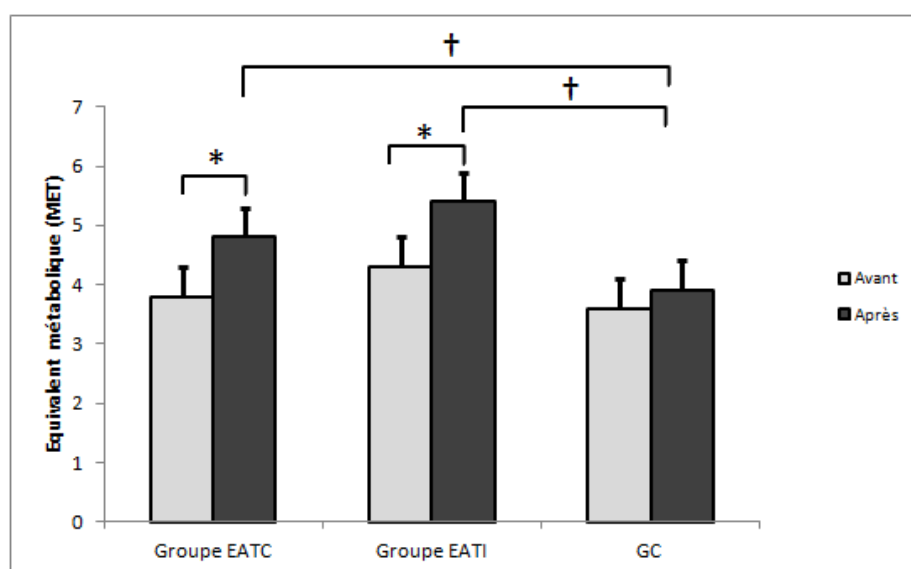


Figure 17 : Comparaison des équivalents métaboliques (METs) avant et après entraînement selon les groupes. * Différence significative après entraînement ; † Différence significative entre les groupes entraînements (EATC et EATI) et le GC (groupe contrôle) après 9 semaines.

B. La puissance maximale tolérée

Comparaison intra-groupe

Concernant le groupe EATC, la PMT était de 51 ± 21 watts avant EA puis de 69 ± 21 watts après EA, soit une différence de 18 watts. Cette différence correspond à une amélioration significative de 35,3 % ($p=0,009$). Concernant le groupe EATI, la PMT était de 57 ± 21 watts avant EA puis de 76 ± 21 watts après EA, soit une différence de 19 watts. Cette différence correspond à une amélioration significative de 33,3 % ($p=0,004$). Concernant le GC, la PMT était de $50,7 \pm 24,9$ avant EA et de $53,8 \pm 21,2$ après EA (+6,1 %). Cette différence n'était pas significative (+ 3,1 watts ; $p=0,67$).

Comparaison entre les groupes

Après EA, les PMT des groupes EATC et EATI étaient significativement supérieures à celles du GC, respectivement (+35,3 % vs +6,1 % – $p = 0,04$) et (+33,3 % vs +6,1 – $p=0,009$). Aucune différence entre les groupes EATC et EATI n'a été mesurée ($p= 0,60$) (voir figure 18).

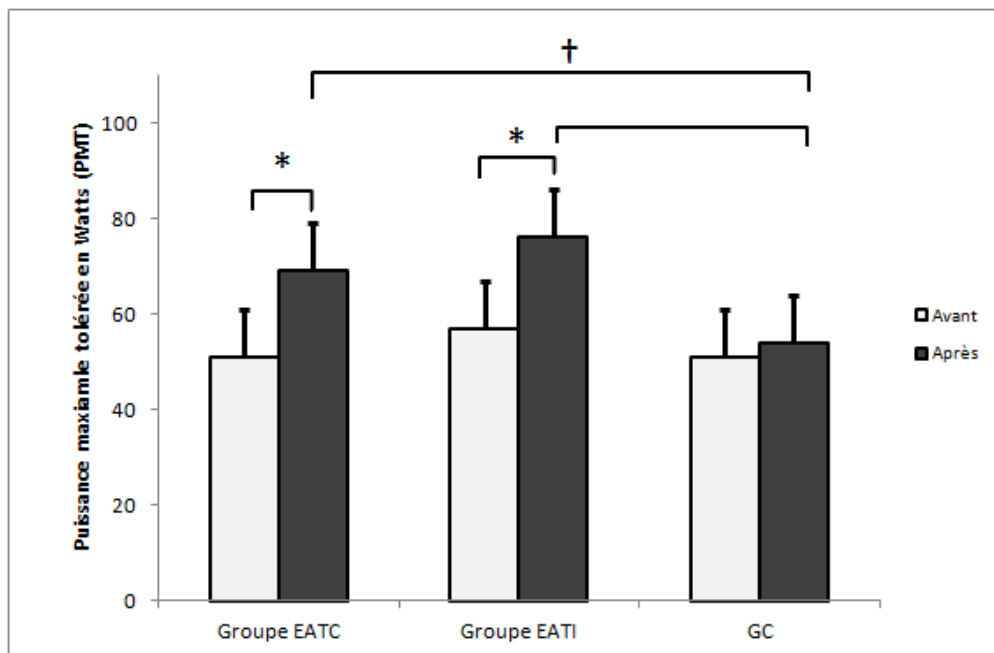


Figure 18. Comparaison de la puissance maximale tolérée (PMT) avant et après entraînement selon les groupes. * Différence significative après entraînement ; † Différence significative entre les groupes entraînements (EATC et EATI) et le GC (groupe contrôle) après 9 semaines.

C. La puissance en watts équivalente au premier seuil ventilatoire estimé (~SV¹)

Comparaison intra-groupe

Concernant le groupe EATC le ~SV₁ était de 27 ± 17 watts avant EA puis de 33 ± 16 watts après EA, soit une différence de 6,6 Watts. Cette différence correspond à une amélioration significative de 24,2 % ($p=0,006$). Concernant l'EATI, le ~SV₁ était de 30 ± 18 watts avant EA puis de 40 ± 20 watts après EA, soit une différence de 9,7 watts. Cette différence correspond à une amélioration significative de 33,3 % ($p=0,003$). Concernant le GC, le ~SV₁ était de 26 ± 20,9 avant EA puis de 31 ± 23,2 watts après EA. Cette différence n'est pas significative (+19,2% ; $p=0,07$).

Comparaison entre les groupes

Après EA, les ~SV₁ des groupes EATC et EATI n'étaient pas significativement différents comparativement à celui du GC, respectivement (+24 % vs +19,2 % ; $p=0,89$) et (+32% vs +19,2 ; $p=0,91$). Aucune différence entre le groupe EATC et le groupe EATI n'a été observée ($p=0,5$) (voir figure 19).

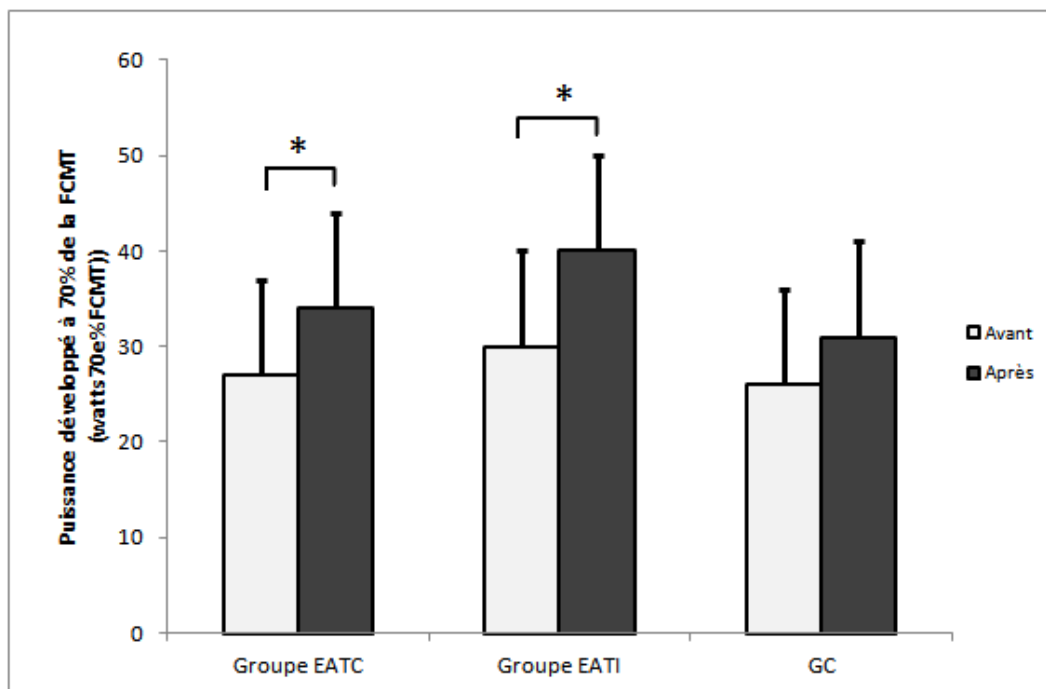


Figure 19 : Comparaison de la puissance développée à 70 % de la fréquence cardiaque maximale théorique, estimant le premier seuil ventilatoire (~SV¹) avant et après entraînement selon les groupes. * Différence significative après entraînement.

Comparaison intra-groupe

Concernant le groupe EATC, la FC_{pic} était de $125,8 \pm 20,5$ batt/min avant EA puis de $129,9 \pm 20,9$ batt/min après EA, soit une augmentation de 4,1 batt/min. Cette différence n'est pas significative (+3,3 % ; $p=0,27$). Concernant le groupe EATI, la FC_{pic} était de $120,9 \pm 14,1$ batt/min avant EA puis de $125 \pm 17,2$ watts après EA, soit une différence de +4,1 batt/min. Cette différence correspond à une augmentation significative de +3,4 % ($p=0,04$). Concernant le GC, la FC_{pic} était de $113 \pm 16,9$ avant EA puis de $112,8 \pm 19,5$ après EA. Cette différence n'est pas significative (-0, % ; $p=0,95$).

Comparaison entre les groupes

Après EA, aucune différence entre les trois groupes n'a été mesurée (voir figure 20).

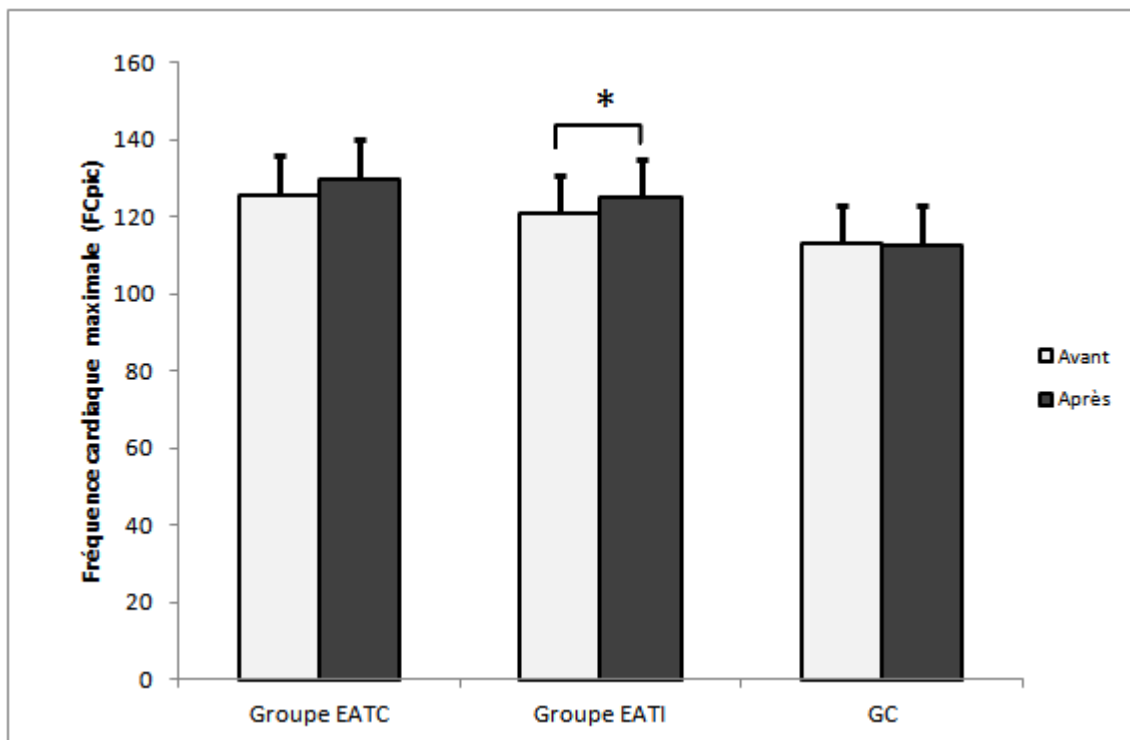


Figure 20. Comparaison de la fréquence cardiaque maximale atteinte (FC_{pic}) avant et après entraînement selon les groupes.

* Différence significative après entraînement.

E. La FC~SV₁ (Avant entraînement)

Comparaison intra-groupe

Concernant le groupe EATC, la FC~SV₁ était de $105,7 \pm 13,2$ avant EA puis de $100,5 \pm 10,2$ après EA, soit une diminution de 5,2 batt/min. Cette différence n'est pas significative (-4,9 % ; $p=0,08$). Concernant le groupe EATI, la FC~SV₁ est passée de $99,7 \pm 8,7$ batt/min avant EA puis à $96,4 \pm 8,9$ batt/min après EA, soit une diminution de 3,3 batt/min. Cette différence n'est pas significative (-3,3 % ; $p=0,15$). La FC~SV₁ du GC était de $97,6 \pm 6,1$ avant EA puis de $96,9 \pm 14,6$ après EA. Cette différence n'est pas significative (-0,71 % ; $p=0,84$).

Comparaison entre les groupes

Après EA, aucune différence entre les trois groupes n'a été mesurée après la période d'intervention.

F. Le test de 6 minutes de marche

Comparaison intra-groupe

Concernant le groupe EATC, la distance parcourue au TDM6 était de 431 ± 128 avant EA puis de 459 ± 122 après EA, soit une différence de 28 mètres. Cette différence correspond à une amélioration significative de la distance parcourue de 6,5 % ($p=0,005$). Concernant le groupe EATI, la distance au TDM6 était de 427 ± 108 mètres avant EA puis de 463 ± 115 mètres après EA ; soit une différence de 36 mètres. Cette différence correspond à une amélioration significative de la distance parcourue de 8,4 % ($p=0,007$). Concernant le GC, la distance parcourue au TDM6 est passée de 401 ± 94 mètres avant EA puis à 392 ± 109 après EA. Cette différence n'est pas significative (-2 % ; $p=0,38$).

Comparaison entre les groupes

Après EA, la distance parcourue par les groupes EATC et EATI n'était pas significativement différente comparé au GC, respectivement (+6,5 % vs -2% – $p=0,06$) et (+8,8 % vs -2 % – $p=0,09$). Aucune différence entre le groupe EATC et le groupe EATI n'a été observée ($p=0,46$) (voir figure 21).

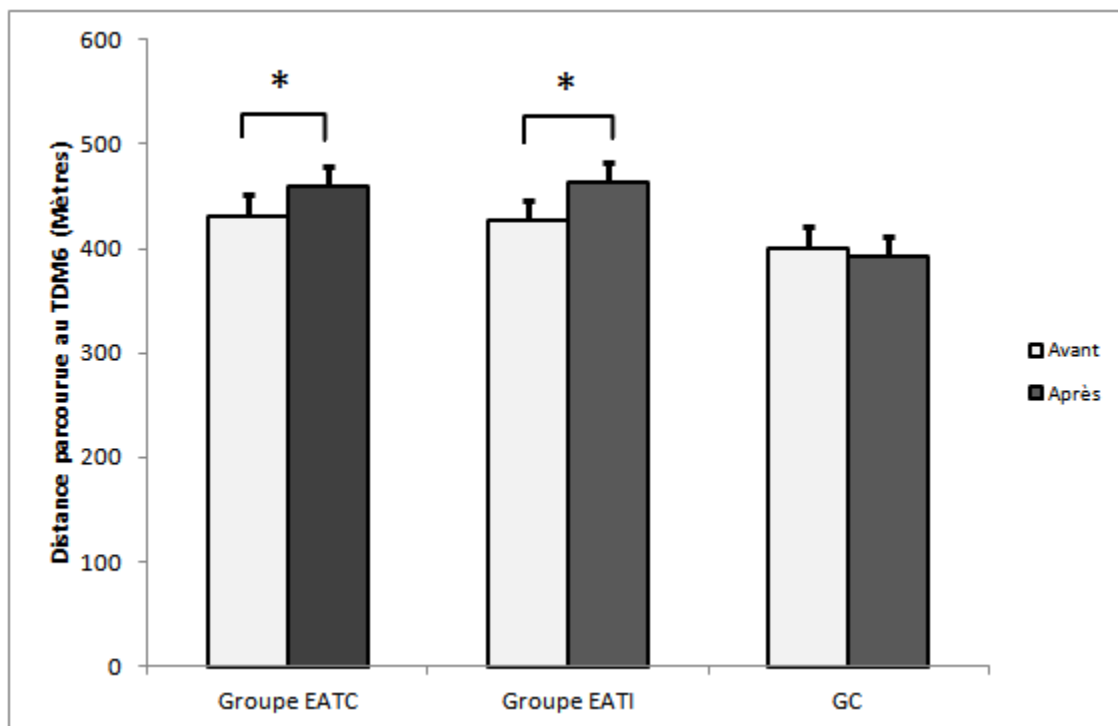


Figure 21 : Comparaison de la distance parcourue au test de 6 minutes de marche avant et après EA selon les groupes.
* Différence significative après entraînement.

3.2 Comparaison de l'EATC et de l'EATI sur les performances cognitives.

Les critères de jugement de l'effet de l'EATC et de l'EATI sur les performances cognitives étaient l'évaluation globale des fonctions cognitives par le MMSE et celle des performances mnésiques par le RAVLT et par l'Empan de chiffres. L'ensemble des données sont présentées dans le tableau 11.

A. Evaluation des fonctions cognitives globales : Le Mini Mental State Examination (MMSE)

- MMSE Score total

Comparaison intra-groupe

Après 9 semaines, aucun changement significatif du score total du MMSE n'a été observé dans le groupe EATC et EATI (voir tableau 11). Concernant le GC, le score total du MMSE a diminué de 2 points sans atteindre le seuil de significativité (-8 % ; $p=0,051$).

Comparaison entre les groupes

Après EA, une différence significative a été trouvée entre les deux groupes d'entraînés (EATC : +3,6 % vs l'EATI : -5,5 % – $p = 0,04$) après 9 semaines d'EA. Aucune différence n'a été observée entre le GC et le groupe EATC (-8 % vs +3,6 % – $p = 0,3$) et entre le GC et le groupe EATI (-8 % vs -5,5 % – $p = 0,3$).

- MMSE sous scores

Comparaison intra-groupe

Concernant l'analyse des sous scores du MMSE, seule une diminution significative du sous score « attention et calcul » dans le groupe EATI a été trouvée (-42,9 % ; $p=0,03$). Aucune

différence significative des autres sous scores du MMSE n'a été observé dans les groupes EATC et contrôle après EA.

Comparaison entre les groupes

Après EA, aucune différence n'a été observée entre les trois groupes (Voir tableau 11).

B. Evaluation de la mémoire verbale épisodique : Rey auditory verbal learning test – RAVLT

Comparaison intra-groupe

Concernant le score RAVLT-C, aucune différence significative n'a été mesurée après 9 semaines d'EA quel que soit le groupe. Toutefois lorsque nous analysons les scores séparément, le score RAVLT – R du groupe EATC a augmenté de façon significative après EA (+25,8 % ; $p=0,03$). Cela suggérerait une amélioration des capacités de stockage et de récupération de l'information. Aucune différence n'a été mesurée après EATI ou après 9 semaines pour le GC. Concernant le score RAVL-T, aucune différence significative n'a été trouvée après les 9 semaines quel que soit le groupe.

Comparaison entre les groupes

Il n'a pas été observé de différence significative entre les trois groupes quel que soit le score du RAVLT (voir tableau 11).

C. Evaluation de la mémoire de travail : Empan de chiffres (endroit et envers)

Comparaison intra-groupe

Aucune différence significative n'a été mesurée après EA pour l'ensemble des groupes lors du test de l'empan de chiffres endroit et envers.

Comparaison entre les groupes

Il n'a pas été observé de différence significative entre les trois groupes après EA (Voir tableau 11).

Tableau 11. Comparaison des tests cognitifs mesurés avant et après EA dans les différents groupes et entre les groupes.

| Variables | Groupe EATC, n=14 | | Groupe EATI, n=17 | | GC, n=21 | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|------------|------------|
| | Avant | Après | Avant | Après | Avant | Après |
| Performance cognitive globale | | | | | | |
| MMSE, sous score : | | | | | | |
| Orientation | 5,4 ± 1,9 | 5,9 ± 2,3 | 5,1 ± 2,1 | 5,1 ± 2,8 | 6,4 ± 2,3 | 5,2 ± 2,5 |
| Apprentissage | 3 ± 0 | 3 ± 0 | 3 ± 0 | 2,9 ± 0,2 | 3 ± 0 | 3,0 ± 0 |
| Attention et calcul | 1,9 ± 2,1 | 2,1 ± 2,1 | 2,1 ± 1,7 | 1,2 ± 1,4* | 2,7 ± 1,8 | 2,3 ± 1,9 |
| Rappel | 0,6 ± 1 | 0,6 ± 0,8 | 0,1 ± 0,5 | 0,6 ± 1,7 | 0,2 ± 0,4 | 0,1 ± 0,3 |
| Langage | 7,6 ± 0,5 | 7,6 ± 0,5 | 7,3 ± 0,9 | 7,4 ± 0,6 | 7,2 ± 1,1 | 7 ± 1,2 |
| Praxie constructive | 0,7 ± 0,5 | 0,7 ± 0,5 | 0,6 ± 0,5 | 0,5 ± 0,5 | 0,6 ± 0,5 | 0,5 ± 0,5 |
| MMSE, score total | 19,2 ± 4,1 | 19,9 ± 2,3 ^a | 18,3 ± 1,9 | 17,3 ± 4,1 ^a | 20 ± 4 | 18,2 ± 4,2 |
| Domaine cognitif | | | | | | |
| Mémoire verbale épisodique : | | | | | | |
| RAVLT – C | 14 ± 6,6 | 15,5 ± 5,5 | 12,9 ± 4,3 | 12,6 ± 5,5 | 13,3 ± 4,6 | 12,9 ± 5,1 |
| RAVLT – T | 21,0 ± 9,9 | 21,6 ± 8,6 | 20,2 ± 5,5 | 18,6 ± 7,5 | 20 ± 6,1 | 20 ± 6,9 |
| RAVLT – R | 7 ± 4,4 | 8,8 ± 3,8* | 5,7 ± 3,5 | 6,7 ± 4,8 | 6,5 ± 5 | 5,9 ± 4,8 |
| Mémoire de travail : | | | | | | |
| Empan endroit | 5,1 ± 1,6 | 5,9 ± 1,5 | 5,6 ± 1,7 | 5,1 ± 1,2 | 4,5 ± 1,7 | 5,1 ± 1,3 |
| Empan envers | 3,3 ± 2,1 | 3,2 ± 1,2 | 2,8 ± 1,0 | 2,6 ± 0,6 | 2,3 ± 1 | 2,8 ± 0,6 |

Les moyennes et les écart-type sont indiquées sauf indication contraire, *: intra group différence ($p < 0,05$). ^a : différence entre les groupes ($p < 0,05$). Abréviations: Empan endroit et envers, score entre 0 et 9 un score élevé indique une meilleur mémoire de travail ; MMSE, score: Mini-Mental State Examen, score entre 0 et 30, un score élevé indique une meilleur cognition global; Orientation, score entre 0 et 10; Apprentissage, score entre 0 et 3; Attention et calcul, score entre 0 et 5; rappel, score entre 0 et 3; Langage, score entre 0 et 8; praxie constructive, score entre 0 et 1; RAVLT: Rey Auditory Verbal learning Test, un score élevé indique une meilleur mémoire; RAVLT-C : Score composite mémoire épisodique ; RAVLT-R : Score de reconnaissance entre 0 et 15 ; RAVLT-T : Score rappel libre score entre 0 et 75.

3.3 Comparaison de l'EATC et l'EATI sur la qualité de vie

A. Le score composite du QoL-AD

- Score total

Comparaison intra-groupe

Après 9 semaines d'EA, une amélioration significative du score global QoL-AD composite a été observée dans le groupe EATC (+ 6,4 % ; $p=0,008$) mais aucune amélioration significative n'a été mesurée dans le groupe EATI (+4,2 % ; $p=0,19$) et dans le GC (+3,1 % ; $p=0,20$).

Comparaison entre les groupes

Une différence significative entre le groupe EATC et le GC a été trouvée après EA (+6,4 % vs +3,1 % – $p=0,02$). Il n'a pas été observé de différence entre les groupes EATC et EATI, ni entre le groupe EATI et le GC.

- Score items

Comparaison intra-groupe

Le score « son moral, son humeur – item 3 » était supérieur au score initial après EATC (+17,4 %), correspondant à une amélioration significative ($p=0,01$). Le score de l'item « son jugement de sa situation financière – item 12 » était lui aussi supérieur (+12,5 %), correspondant également à une amélioration significative ($p=0,02$).

Comparaison entre les groupes

Aucune différence significative entre les trois groupes n'a été mesurée sur l'ensemble des items, après EA.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 12.

Tableau 12. Comparaison du score QoL-AD composite avant et après entraînement selon le groupe et entre les groupes.

| Items QoL-AD Composite | Groupe EATC | | Groupe EATI | | GC | |
|------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|
| | Avant | Après | Avant | Après | Avant | Après |
| 1. | 2,5 ± 0,4 | 2,6 ± 0,5 | 2,4 ± 0,6 | 2,8 ± 0,7 | 2,3 ± 0,7 | 2,6 ± 0,6 |
| 2. | 2,6 ± 0,5 | 2,8 ± 0,5 | 2,5 ± 0,5 | 2,8 ± 0,4 | 2,4 ± 0,5 | 2,7 ± 0,6 |
| 3. | 2,4 ± 0,5 | 2,7 ± 0,5* | 2,6 ± 0,5 | 2,7 ± 0,6 | 2,3 ± 0,7 | 2,4 ± 0,5 |
| 4. | 2,9 ± 0,4 | 3,1 ± 0,4 | 2,8 ± 0,4 | 2,8 ± 0,4 | 2,7 ± 0,5 | 2,9 ± 0,6 |
| 5. | 2 ± 0,7 | 2,1 ± 0,6 | 1,9 ± 0,7 | 2,2 ± 0,6 | 1,9 ± 0,8 | 2 ± 0,7 |
| 6. | 2,9 ± 0,6 | 3 ± 0,6 | 3 ± 0,5 | 3 ± 0,6 | 2,9 ± 0,6 | 2,9 ± 0,9 |
| 7. | 3 ± 0,7 | 3 ± 0,6 | 2,5 ± 0,6 | 2,8 ± 0,6 | 2,7 ± 1 | 2,6 ± 0,7 |
| 8. | 2,9 ± 0,7 | 3 ± 0,5 | 2,9 ± 0,5 | 2,7 ± 0,6 | 2,8 ± 0,6 | 2,7 ± 0,7 |
| 9. | 2,6 ± 0,6 | 2,9 ± 0,4 | 2,6 ± 0,5 | 2,6 ± 0,5 | 2,6 ± 0,7 | 2,6 ± 0,5 |
| 10. | 2,7 ± 0,5 | 2,7 ± 0,5 | 2,5 ± 0,5 | 2,6 ± 0,5 | 2,4 ± 0,5 | 2,4 ± 0,5 |
| 11. | 2,7 ± 0,6 | 2,8 ± 0,4 | 2,6 ± 0,5 | 2,6 ± 0,6 | 2,2 ± 0,6 | 2,4 ± 0,7 |
| 12. | 2,3 ± 0,6 | 2,7 ± 0,5* | 2,3 ± 0,5 | 2,6 ± 0,5 | 2,3 ± 0,5 | 2,5 ± 0,6 |
| 13. | 2,6 ± 0,6 | 2,9 ± 0,5 | 2,6 ± 0,5 | 2,6 ± 0,6 | 2,7 ± 0,5 | 2,6 ± 0,7 |
| Score total | 34,2 ± 3,4 | 36,3 ± 3,3^{*a} | 33 ± 3,7 | 34,4 ± 2,8 | 31,9 ± 3,8 | 32,9 ± 4,1^a |

Les moyennes ± déviations standards sont indiquées, *: différence après EA dans le groupe ($p < 0,05$). ^a : Différence après entraînement entre les groupes ($p < 0,05$). Abréviations : QoL-AD : Quality of Life in Alzheimer's Disease, le score des items va de 0 à 4, le score total va de 13 à 52, un score élevé indique une meilleure qualité de vie.

B. Présentation des autres scores ayant servi pour le score QoL-AD composite.

Qualité de vie évaluée par les patients (QoL-AD patient)

- Score total

Comparaison intra-groupe

Après 9 semaines d'EA, aucune différence significative de score global QoL-AD patient, n'a été trouvée que ce soit pour les groupes EATC (+4,5 % ; $p=0,14$), EATI (+6,5 % ; $p=0,05$) ou pour le GC (+2,4 % ; $p=0,22$).

Comparaison entre les groupes

Aucune différence entre les trois groupes n'a été trouvée après EA.

- Score items

Comparaison intra-groupe

Parmi les 13 items, seule une amélioration significative du « jugement de la situation financière - item 12 » a été trouvée dans le groupe EATI (+16,7 % ; $p=0,004$).

Comparaison entre les groupes

Aucune différence significative entre les groupes n'a été mesurée après EA.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 13.

Tableau 13. Comparaison du score QoL-AD patient avant et après entraînement selon le groupe et entre les groupes.

| Items QoL-AD Patient | Groupe EATC | | Groupe EATI | | GC | |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| | Après | Après | Avant | Après | Avant | Après |
| 1. | 2,6 ± 0,5 | 2,5 ± 0,7 | 2,4 ± 0,6 | 2,8 ± 0,7 | 2,4 ± 0,8 | 2,6 ± 0,6 |
| 2. | 2,7 ± 0,6 | 2,8 ± 0,7 | 2,5 ± 0,5 | 2,8 ± 0,5 | 2,5 ± 0,6 | 2,7 ± 0,6 |
| 3. | 2,6 ± 0,6 | 2,9 ± 0,5 | 2,6 ± 0,5 | 2,8 ± 0,6 | 2,3 ± 0,7 | 2,5 ± 0,5 |
| 4. | 2,8 ± 0,4 | 3,1 ± 0,6 | 2,7 ± 0,5 | 2,8 ± 0,4 | 2,7 ± 0,6 | 2,9 ± 0,7 |
| 5. | 2 ± 0,9 | 2,1 ± 0,8 | 1,9 ± 0,7 | 2,2 ± 0,7 | 2 ± 0,9 | 2,1 ± 0,8 |
| 6. | 2,9 ± 0,7 | 3,1 ± 0,5 | 3,1 ± 0,4 | 3,1 ± 0,7 | 3 ± 0,8 | 3 ± 0,9 |
| 7. | 3,2 ± 0,9 | 3 ± 1 | 2,6 ± 0,5 | 2,9 ± 0,7 | 2,7 ± 1,1 | 2,6 ± 0,9 |
| 8. | 3 ± 0,8 | 3 ± 0,7 | 2,9 ± 0,6 | 2,8 ± 0,6 | 2,9 ± 0,6 | 2,6 ± 0,7 |
| 9. | 2,6 ± 0,6 | 3,1 ± 0,6 | 2,7 ± 0,5 | 2,7 ± 0,5 | 2,7 ± 0,8 | 2,6 ± 0,6 |
| 10. | 2,8 ± 0,7 | 2,7 ± 0,6 | 2,5 ± 0,5 | 2,7 ± 0,5 | 2,6 ± 0,5 | 2,6 ± 0,7 |
| 11. | 2,9 ± 0,8 | 2,9 ± 0,5 | 2,6 ± 0,5 | 2,7 ± 0,7 | 2,3 ± 0,7 | 2,4 ± 0,7 |
| 12. | 2,4 ± 0,8 | 2,9 ± 0,7 | 2,3 ± 0,6 | 2,7 ± 0,6* | 2,4 ± 0,5 | 2,6 ± 0,6 |
| 13. | 2,8 ± 0,7 | 2,9 ± 0,5 | 2,6 ± 0,6 | 2,6 ± 0,6 | 2,8 ± 0,5 | 2,7 ± 0,6 |
| Score total | 35,3 ± 4,7 | 36,9 ± 5,1 | 33,6 ± 4,1 | 35,8 ± 2,7 | 33,2 ± 4,3 | 34 ± 4,9 |

Les moyennes ± déviations standards sont indiquées, *: différence après EA dans le groupe ($p < 0,05$). Abréviations : QoL-AD : Quality of Life in Alzheimer's Disease, le score des items va de 0 à 4, le score total va de 13 à 52, un score élevé indique une meilleure qualité de vie.

Qualité de vie des patients évaluée par l'aidant (QOL-AD aidant)

- Score total

Comparaison intra-groupe

Une amélioration significative du score global QoL-AD aidant a été mesurée après EATC (+9,7 % ; $p=0,022$), tandis qu'aucune différence n'a été trouvée dans le groupe EATI ($p=0,72$) et dans le GC (+5,9 % ; $p=0,16$).

Comparaison entre les groupes

Aucune différence entre les trois groupes n'a été observée après EA.

- Score items

Comparaison intra-groupe

Parmi les 13 items, le score « la forme et la vitalité – item 2 » du groupe EATC était supérieur au score initial (+20,9 % ; $p=0,04$). Le score de l'item « son moral, son humeur – item 3 » était également supérieur dans le groupe EATC (+25 % ; $p=0,01$) et dans le GC (+15 % ; $p=0,03$).

Comparaison entre les groupes

Aucune différence significative entre les trois groupes n'a été trouvée après EA.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 14.

Tableaux 14 : Comparaison du score QoL-AD aidant avant et après entraînement selon le groupe et entre les groupes.

| Items QoL-AD Aidant | Groupe EATC | | Groupe EATI | | GC | |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------|------------|
| | Après | Après | Avant | Après | Avant | Après |
| 1. | 2,5 ± 0,9 | 2,7 ± 0,7 | 2,4 ± 0,8 | 2,7 ± 0,5 | 2,3 ± 0,7 | 2,5 ± 0,5 |
| 2. | 2,4 ± 0,8 | 2,9 ± 0,7* | 2,5 ± 0,6 | 2,6 ± 0,5 | 2,3 ± 0,7 | 2,4 ± 0,6 |
| 3. | 2 ± 0,7 | 2,5 ± 0,9* | 2,2 ± 0,8 | 2,5 ± 0,8 | 2 ± 0,7 | 2,3 ± 0,8* |
| 4. | 3,1 ± 0,7 | 3,3 ± 0,6 | 2,9 ± 0,8 | 2,5 ± 0,9 | 2,8 ± 0,8 | 3 ± 0,8 |
| 5. | 1,9 ± 0,7 | 2,1 ± 0,6 | 1,9 ± 0,7 | 1,8 ± 0,7 | 1,6 ± 0,6 | 1,7 ± 0,8 |
| 6. | 3,1 ± 0,6 | 2,7 ± 0,9 | 2,8 ± 0,8 | 2,7 ± 0,9 | 2,6 ± 0,7 | 2,7 ± 0,9 |
| 7. | 2,7 ± 0,8 | 3,1 ± 0,8 | 2,6 ± 0,9 | 2,6 ± 1,1 | 2,5 ± 0,7 | 2,7 ± 0,8 |
| 8. | 2,8 ± 0,8 | 3,1 ± 0,6 | 2,6 ± 0,8 | 2,5 ± 0,9 | 2,6 ± 0,7 | 2,7 ± 0,7 |
| 9. | 2,6 ± 0,9 | 2,6 ± 0,9 | 2,5 ± 0,7 | 2,4 ± 0,6 | 2,2 ± 0,7 | 2,2 ± 0,7 |
| 10. | 2,4 ± 0,9 | 2,6 ± 0,9 | 2,4 ± 0,8 | 2,5 ± 0,9 | 1,9 ± 0,7 | 1,9 ± 0,7 |
| 11. | 2,4 ± 1,1 | 2,6 ± 0,8 | 2,5 ± 0,8 | 2,4 ± 0,9 | 2 ± 0,7 | 2 ± 0,8 |
| 12. | 1,9 ± 0,8 | 2,4 ± 0,9 | 2,3 ± 1 | 2,3 ± 0,8 | 2,2 ± 0,8 | 2,3 ± 0,8 |
| 13. | 2,4 ± 0,6 | 2,8 ± 0,7 | 2,4 ± 0,8 | 2,2 ± 0,8 | 2,1 ± 0,6 | 2,3 ± 0,9 |
| Score total | 32,1 ± 4,4 | 35,2 ± 5,8* | 31,8 ± 5,6 | 31,8 ± 6,1 | 29 ± 4,3 | 30,7 ± 4,6 |

Les moyennes ± déviations standards sont indiquées, *: différence après EA dans le groupe ($p < 0,05$). QoL-AD : Quality of Life in Alzheimer's Disease, le score des items va de 0 à 4, le score total va de 13 à 52, un score élevé indique une meilleure qualité de vie.

4. Analyses de corrélations

Dans notre échantillon (n=52), nous n'avons pas observé de lien de corrélation entre le taux de BDNFp et les performances cognitives (MMSE, RAVLT, Empan). Une seconde analyse de régression linéaire a été réalisée, d'une part entre les METs et la distance parcourue au TDM6 et d'autre part entre les METs et le score QoL-AD (patient et composite). Des liens de corrélation positifs ont été mesurés entre les MET et le TDM6 mais aussi entre les METs et le score QoL-AD (patient et composite).

Avant EA, une corrélation positive, montrant un lien fort, a été mesurée entre les METs et la distance parcourue au TDM6 ($r=0,64$; $p<0,0001$) (voir la figure 22). Cette corrélation était également mesurée après EA ($r=0,66$; $p<0,0001$)

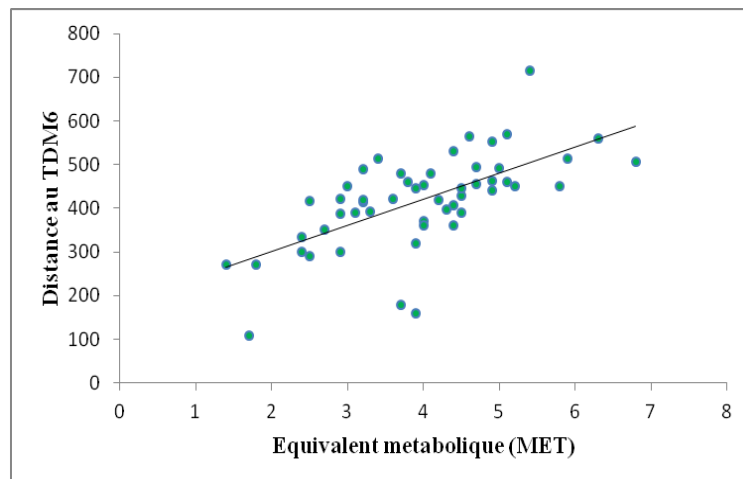


Figure 22 : Corrélation positive entre les METs et la distance parcourue au TDM6.

Avant EA, une corrélation positive, montrant un lien faible, a été observée entre les METs et le score QoL-AD patient ($r=0,29$; $p=0,04$) d'une part et entre les METs et le score QoL-AD composite ($r=0,30$; $p=0,02$) d'autre part (voir figure 23 et figure 24). Ces corrélations étaient également mesurées après EA respectivement ($r = 0,32$; $p=0,01$) et ($r = 0,27$; $p=0,049$).

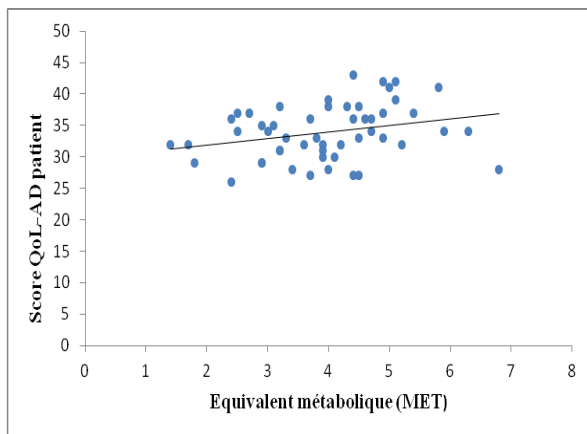


Figure 23 : Corrélation positive entre les METs et le score QoL-AD patient avant EA.

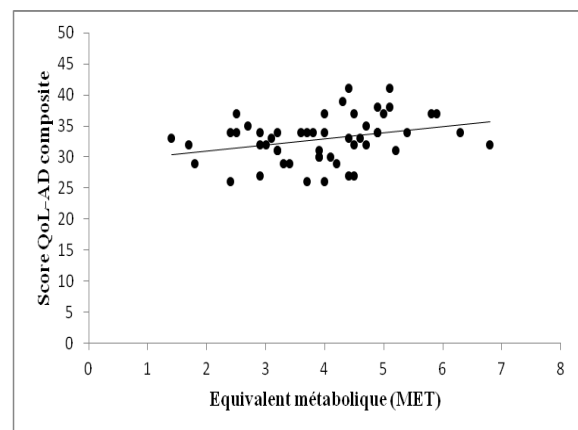


Figure 24 : Corrélation positive entre les METs et le score QoL-AD composite avant EA.

Parmi les items du QoL-AD patient et composite, une corrélation positive montrant un faible lien entre les METs et le sous score « forme et vitalité – item 2 » a été mesurée, respectivement ($r = 0,33$; $p=0,01$) et ($r=0,28$; $p=0,03$) avant EA. Une corrélation positive montrant un faible lien entre les METs et le sous score « Capacité à se distraire, à se divertir – item 11 » a également été mesurée respectivement, ($r=0,30$; $p=0,03$) et ($r=0,028$; $p=0,04$). Après EA, seule une corrélation entre les METs et le sous score « forme et vitalité » du questionnaire QoL-AD patient a été observée ($r = 0,30$; $p=0,03$).

Quatrième partie - Discussion générale

Les objectifs principaux de ce travail de recherche sont d'une part d'étudier la faisabilité d'un EATC et d'un EATI chez des personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré et d'autre part de comparer l'effet de ces deux types d'entraînement sur le taux de BDNFp

Les objectifs secondaires sont de comparer l'effet de ces deux types d'entraînement sur le l'endurance cardiorespiratoire, les performances cognitives et la QdV dans cette même population.

Notre étude a montré un bon taux d'adhésion 98,9 % pour l'ensemble des groupes entraînés. Seuls deux patients parmi les 54 inclus initialement, ont dû abandonner. Une bonne tolérance aux charges de travail proposées et une progression de ces charges tout au long du programme ont été observées. Aucun EI grave n'a été rapporté. Ces deux programmes structurés et personnalisés, menés deux fois par semaine durant neuf semaines, ont été efficaces indifféremment pour améliorer l'endurance cardiorespiratoire (c-à-d., les METs ; la PMT ; le $\sim SV^1$, la distance parcourue au TDM6). Une amélioration de la QdV a été observée uniquement après l'EATC. Néanmoins, ces 9 semaines d'EATC et l'EATI n'ont pas eu d'effet sur la synthèse de BDNFp et les performances cognitives (MMSE, RAVLT et empan) des personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA.

La faisabilité

Nous avons évalué la faisabilité des programmes d'EA par le taux d'adhésion thérapeutique, le nombre d'EI, le niveau d'intensité atteint lors des séances d'EA et l'amélioration progressive de la charge de travail durant les EA.

Plusieurs études considèrent qu'un taux d'adhésion supérieur à 80 % est acceptable (477). Dans notre étude, le taux d'adhésion du groupe EATC était de 98,4 % et 99,3 % pour le groupe EATI, ce qui représente ainsi un bon taux d'adhésion. Toutefois, il est à noter que le

service de transport qui a été mise en place pour les personnes n'ayant pas de moyen de transport, a favorisé l'adhésion thérapeutique. Sans ce service, ces taux auraient pu être moins importants dans les 3 groupes étudiés. Nos résultats sont cependant comparables aux taux d'adhésion qui ont été rapportés par d'autres études incluant des personnes âgées présentant la MA (276, 278, 287, 289, 291). Ainsi, Hoffman *et al.*, (289) ont montré dans une étude contrôlée et randomisée incluant un groupe de 102 personnes âgées entraînées présentant la MA à un stade léger à modéré, un taux d'adhésion de 84 % après 16 semaines d'EATC. L'étude de Yu *et al.*, (291) avait également observé un bon taux d'adhésion (min : 98 %) après 6 mois d'EATC dans un petit groupe de 8 personnes présentant la MA. Dans une autre étude randomisée et contrôlée incluant un petit groupe 26 personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré Sobol *et al.*, (296) ont également observé un bon taux d'adhésion (85,5%) après 6 mois d'EATC. Concernant l'EATI, nos résultats restent conformes à ceux d'autres études ayant étudié l'effet d'un EATI chez des sujets présentant une maladie chronique ou des personnes âgées sans TNC (478, 479). Ainsi, Bouaziz *et al.*, (480) dans une étude contrôlée et randomisée incluant 60 personnes âgées sans TNC, ont observé un taux d'adhésion de 94,7% après 9 semaines ^{1/2} d'EATI.

Nos résultats concernant les EI sont similaires à ceux de Sobol *et al.*, (296) qui n'en avaient également pas observé dans leur étude après 16 semaines. Seul un EI avait été enregistré par Yu *et al.*, (291) dans une étude qui n'incluait que 8 personnes. Toutefois, Hoffman *et al.*, (289) ont rapporté 58 EI, dans une cohorte importante de 102 patients. Les écarts importants de déclarations d'EI qui ont été rapporté ci-dessus, pourraient être dû aux faits que ceux-ci soient jugés en lien ou non avec l'intervention. Concernant le nombre d'abandon, dans notre études deux patients ont abandonné pour des raisons qui n'étaient pas associées aux programmes d'EA. Ce nombre est inférieur comparativement aux études de Hoffman *et al.*, (289) qui ont rapporté 5 abandons après 16 semaines, et de Morris *et al.*. (288) (5 abandons)

après 16 semaines également chez des personnes âgées présentant la MA. Seule l'étude d'Arcoverde *et al.*, (285) n'a pas noté d'abandon après 16 semaines d'EATC (marche) dans un petit groupe de 10 patients présentant la MA. Ainsi, le bon taux d'adhésion, le faible nombre d'abandon et l'absence d'EI que nous avons mesuré dans les deux groupes entraînés pourraient être dus au service de transport mise en place mais également à la supervision des séances d'EA.

Par ailleurs, l'intensité des séances d'EA a été globalement respectée dans les groupes EATC (76 % FCMT) et EATI (75 %). La charge de travail développée était réévaluée continuellement durant les séances d'EA, afin de pallier aux adaptations cardiovasculaires et musculaires qui étaient observées et de maintenir l'intensité programmée. Ainsi, une progression constante des charges de travail a été notée, quel que soit le type d'EA. Comparativement à notre étude, un réajustement et une progression de la charge de travail ont été également rapportés par Yu et Kolanowski., (21) dans une étude de cas, incluant 2 personnes présentant la MA à un stade léger à sévère. Dans une autre étude non contrôlée incluant 10 personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré, Yu et Swartwood., (276) ont également rapporté un réajustement et une progression de la charge de travail durant un programme de 6 mois d'EATC. Chez les personnes âgées sans TNC Vogel *et al.*, (187) avaient également adapté continuellement les charges de travail durant un programme d'EATI comprenant 9 semaines.

Nous avons noté que pour 30 minutes d'effort par semaine, l'EATI semble provoquer une dépense énergétique inférieure à un EATC (81,6 vs 91,5 METs). Peu d'études ont comparé l'efficacité des programmes d'EA chez des personnes âgées ; d'autres études utilisant des méthodes calorimétriques validées (ex.VO₂) seront donc nécessaires pour affirmer notre estimation.

Le taux de BDNF

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont rapporté que l'EA semblait induire une augmentation du taux de BDNF périphérique chez les personnes âgées, avec cependant un effet modeste et de petite taille (19, 434, 454). Cette augmentation pourrait prévenir de l'apparition de la MA et d'un déclin cognitif (17, 451). Nos résultats n'ont pas montré d'augmentation du taux de BDNFp après EA et ceux-ci semblent similaires à ceux de l'étude contrôlée et randomisée de Voss *et al.*, (481). Ces derniers ont montré que 7 semaines de marche à une intensité modérée n'ont pas eu d'effet sur la synthèse de BDNFp et de BDNFs, dans un groupe de 30 personnes âgées entraînées sans TNC. L'étude contrôlée et randomisée de Ruscheweyh *et al.*, (452) incluant 62 personnes âgées dans TNC, a également montré que 6 mois de marche nordique n'ont pas eu d'effet sur la synthèse de BDNFs. Dans une étude contrôlée et randomisée incluant un cohorte de 120 personnes âgées sans TNC, Erickson *et al.*, (451) ont également rapporté qu'un groupe de 30 personnes âgées entraînées (marche) n'a pas montré de changement plus important du taux de BDNFs comparé à un GC. Par ailleurs, cette étude a rapporté une augmentation de la taille de l'hippocampe dans le groupe entraîné, associée à une augmentation du taux de BDNFs.

Toutefois, d'autres études ont rapporté des résultats contradictoires à ceux que nous avons trouvés, chez des personnes âgées sans TNC. Ainsi, dans une étude contrôlée et randomisée incluant des personnes âgées sans TNC, Leckie *et al.*, (482) ont montré une augmentation significative du taux de BDNFs ($p=0,036$) après 1 an de marche à intensité modérée, mais uniquement chez les sujets de plus de 65 ans.

Comparée à des études incluant des personnes présentant une maladie neurologique, notre étude semble montrer des résultats contradictoires. Ainsi, l'étude contrôlée et randomisée de El-Tamawy *et al.*, (483) incluant un échantillon de 30 personnes âgées de 48,4 ans victimes d'AVC, a trouvé une augmentation significative du taux de BDNFs (+24 %)

après 8 semaines d'EATC sur bicyclette. Dans une autre étude contrôlée et randomisée incluant un petit groupe entraîné de 11 personnes âgées présentant la sclérose en plaque, Marusiak *et al.*, (444) ont également observé une augmentation significative du taux de BDNFs (+34 %) après un EATI de 8 semaines. Dans la même population Zoladz *et al.*, (447) avaient également montré une augmentation significative du taux de BDNFs après un programme similaire. Toutefois, dans une étude contrôlée et randomisée incluant 28 patients (moyenne d'âges 39 ans) présentant la sclérose en plaque, Schulz *et al.*, (484) n'ont pas observé d'effet sur la synthèse de BDNFs après 8 semaines d'EATC sur bicyclette comme ce que nous avons observé dans notre étude.

Chez des personnes âgées présentant un TNC léger, les études montrent des résultats qui semblent divergents. A titre d'exemple, Baker *et al.*, (300) dans une étude contrôlée et randomisée, ont montré que 6 mois d'EATC n'ont pas eu d'effet significatif sur la synthèse de BDNFs, ce que nous avons également rapporté dans notre étude. Tandis que l'étude contrôlée et randomisée d'Allard *et al.*, (299) a montré une augmentation significative du taux de BDNFs, après 6 mois d'EATC mais uniquement chez des personnes âgées non porteuses de l'ApoE $\epsilon 4$. Les deux études contrôlées et randomisées de Nascimiento *et al.*, (445, 453) ont montré également une augmentation significative du taux de BDNFp (+34 %) après un 16 semaines d'entraînement multimodal. Toutefois, la seconde étude de Nascimiento *et al.*, (453) a montré une augmentation significative du taux de BDNFp uniquement dans un petit groupe de 15 personnes âgées non-porteuses du polymorphisme du BDNF Val66Met

Hypothèses explicatives

L'EA semble augmenter la synthèse de BDNF périphérique mais de façon hétérogène, en raison de différents facteurs comme l'ont suggéré plusieurs méta-analyses et revues de

littérature (16, 434, 440, 442, 454). Nos résultats ont également montré des variations hétérogènes du taux de BDNFp après EA.

Par ailleurs, Knaepen *et al.*, (442) ont montré que la synthèse de BDNF pourrait être plus élevée après un programme d'entraînement incluant 3 séances par semaines comparativement à un entraînement comprenant une fréquence moindre. Dans notre étude, l'EATC et l'EATI comprenaient 2 séances par semaine ce qui pourrait avoir été insuffisant pour provoquer le résultat attendu après EA. Cependant, un certain nombre de facteurs supplémentaires influencerait la synthèse basale de BDNF après EA et cela de façon individuelle tels que les facteurs génétiques comme l'ApoE ε4 (299), les maladies métaboliques (485) et les processus inflammatoires de bas grades (486). À titre d'exemple, dans une étude randomisée et contrôlée incluant un petit groupe de 21 personnes présentant un syndrome métabolique (SM), Babaei *et al.*, (487) ont observé d'une part que le taux de BDNF basal était plus élevé chez des personnes présentant un SM comparativement à des sujets en bonne santé et d'autre part, une diminution du taux de BDNFs après 6 semaines d'EA de type marche. Par ailleurs, dans cette même étude, le taux de BDNF a augmenté après une période de désentraînement de 6 semaines, se rapprochant des valeurs de base. Dans une autre étude randomisée et contrôlée incluant 21 personnes présentant un SM, Damirchi *et al.*, (488) ont également montré une diminution puis une augmentation du taux de BDNFs respectivement après 6 semaines d'entraînement (marche) et 6 semaines de désentraînement dans le groupe entraîné.

L'analyse individuelle et exploratoire du taux de BDNFp que nous avons réalisé dans notre étude, a montré que les patients « non-répondeurs » présentaient un taux de BDNF supérieur à celui des patients « répondeurs » avant EA, comme ont montré les études de Babaei *et al.*, et de Damirchi *et al.*, chez les personnes présentant un SM.

Les travaux de De la Monte *et al.*, (485) soutiennent l'hypothèse que la MA est un trouble métabolique induit par une « insulino-résistance cérébrale ». En effet, le défaut d'utilisation du

glucose lié à l'accumulation du peptide A β , associé à un stress oxydatif accru et à une inflammation de bas grade, créent un cercle vicieux qui aggrave progressivement la mort neuronale dans la MA (485, 489). Tel un mécanisme de compensation, le BDNFp pourrait ainsi être synthétisé de façon plus importante chez certaines personnes âgées présentant la MA comme ce que nous avons pu observer dans notre étude. Cette augmentation aurait comme but de favoriser la survie des neurones en réponse à l'effet négatif de l'insulinorésistance cérébrale et des mécanismes inflammatoires liés aux quantités importantes de plaques A β et de protéines Tau anormalement phosphorylées (394, 401, 409, 490).

Dans notre étude, la valeur du taux de BDNF des patients « non-répondeurs » diminuait significativement après EA puis semblait augmenter après la période de désentraînement, se rapprochant de la valeur d'avant EA, comme ce qui a été observé dans les études précédemment citées (487, 488). Le taux de BDNFp des patients « répondeurs » restait quant à lui augmenté après désentraînement. Bien que, nous ne puissions pas attribuer la réduction du taux BDNFp chez les patients « non-répondeurs » à une absorption plus importante de BDNF par les neurones du SNC après EA, un des mécanismes possibles sous-jacent serait que le BDNFp traverse de manière rétrograde la BHC pour être utilisé par les neurones du SNC (356). Selon nous, ce mécanisme expliquerait la diminution du taux de BDNFp des patients « non-répondeurs » après EA. Cette action aurait comme but d'inverser les effets délétères de l'insulinorésistance cérébrale et des plaques A β sur le fonctionnement neuronal et favoriser la survie du neurone (356, 379, 491). Des observations et des hypothèses similaires aux nôtres ont été formulées par Dougerthy *et al.*, (492) chez des personnes âgées à un stade préclinique de la MA. Cette étude contrôlée et randomisée incluant un petit échantillon de 21 sujets n'a pas observé d'effet significatif sur le taux de BDNFs après 6 mois d'EATC à raison de 3 séances par semaine (intensité comprise entre 70 % et 80 % FCR). Après une analyse

exploratoire, une diminution significative a été trouvée chez les patients les plus âgés ($p=0,025$). Dans notre étude, nous n'avons pas observé de différence d'âge entre les patients « répondeurs » et « non-répondeurs », ni entre les autres variables, démographiques, cliniques, physiologiques ou neuropsychologiques et ce malgré des taux de BDNFp différents. Des études complémentaires évaluant les facteurs susceptibles d'influencer la synthèse de BDNF périphérique après EA, tels que les facteurs génétiques (Val66Met, ApoE ϵ 4) mais aussi l'analyse des isoformes du BDNF (pro-BDNF et BDNFm) seraient nécessaires afin de tenter d'expliquer ces mécanismes.

L'endurance cardiorespiratoire

L'épreuve d'effort

Il est largement admis qu'une meilleure endurance cardiorespiratoire exprimée en METs (1 MET = 3.5 ml de VO₂ / kg-1) ou en VO_{2max} ou VO_{2pic}, est associée à une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues, ainsi qu'à une réduction des FCR et à une meilleure indépendance fonctionnelle dans les AVQ (11, 163, 493). Dans notre étude, les 9 semaines d'EATC et d'EATI ont été suffisantes pour améliorer l'endurance cardiorespiratoire des patients. Des améliorations significatives ont été également rapportées chez des personnes âgées sans TNC que ce soit après un EATC ou un EATI. En effet, Lavell *et al.*, (494) dans une étude randomisée et contrôlée ont montré une amélioration de la VO_{2pic} (+14 %) après 16 semaines d'EATC. Wisloff *et al.*, (495) dans une étude contrôlée et randomisée incluant des personnes âgées sans TNC, ont montré une amélioration significative de la VO_{2pic} (+46 %) après 12 semaines d'EATI. Il en est de même pour l'étude plus récente de Bouaziz *et al.*, (480) qui a montré une amélioration significative de la VO_{2pic} (+14,1 %) après un programme de 9,5 semaines, programme aussi long que le nôtre.

Chez des personnes présentant un TNC léger, les études semblent en faveur d'une amélioration de l'endurance cardiorespiratoire après EA. Baker *et al.*, (300) dans une étude randomisée et contrôlée, ont montré un gain significatif de la VO_{2pic} (+11 %), après 6 mois d'EATC. Ainsi, comme chez les personnes âgées sans TNC et avec un TNC léger, nos résultats rapportent une amélioration de l'endurance cardiorespiratoire.

Par ailleurs, chez les personnes présentant un TNC majeur associé à la MA, les études semblent montrer que l'EA favorise l'amélioration de l'endurance cardiorespiratoire (287, 291). Toutefois, le nombre d'études restent limité. L'amélioration de l'endurance cardiorespiratoire que nous avons mesuré par l'intermédiaire des METs après EATC (+26,3 %) et EATI (+25,6 %) est similaire aux résultats de l'étude randomisée et contrôlée de Sobol *et al.*, (287) exprimés en valeur de VO_2 . En effet, cette étude incluant des personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré a rapporté une augmentation de 13 % de la VO_{2pic} après 16 semaines d'EATC. Néanmoins dans une étude randomisée et contrôlée, Morris *et al.*, (288) n'ont pas observé d'effet sur la VO_{2pic} après 16 semaines d'EATC dans un groupe de 39 personnes âgées présentant la MA à un stade léger. Comparativement à notre étude, la FC cible et le temps de travail étaient augmentés au fur et à mesure des semaines, ce qui a pu limiter une adaptation cardiorespiratoire rapide. De façon similaire, Fredericksen *et al.*, (286) dans une étude pilote incluant un petit échantillon de 8 hommes présentant la MA à un stade léger, n'ont pas observé d'effet sur la VO_{2pic} après 14 semaines d'EATC. À noter cependant que le nombre de participants était faible ce qui a sans doute limité la possibilité de mesurer un effet significatif.

L'endurance cardiorespiratoire mesurée par des paramètres sous maximaux, notamment par le SV_1 , peut être un bon index pour refléter la capacité d'endurance (169). Bien que nous n'ayons pas analysé la consommation d' O_2 des patients, nous avons estimé le SV_1 lors de l'EE, en sélectionnant la puissance correspondant à 70% de la FCMT. Beale *et al.*, (191) et

Vogel *et al.*, (187) ont rapporté des améliorations du SV^1 allant respectivement de 19,8% après 6 semaines chez des patients insuffisants cardiaques, à 27,9 % après 9 semaines chez des personnes âgées sans TNC après un EATI. Nos résultats rapportent également des améliorations de l'endurance cardiorespiratoire à travers une charge sous maximale après EA. Néanmoins, les paramètres sous maximaux sont peu étudiés chez les personnes âgées présentant la MA, Chez les personnes âgées présentant la MA, seule l'étude de Yu *et al.*, (291) a mesuré l'endurance cardiorespiratoire à travers des paramètres sous-maximaux et elle a montré une diminution de la FC lors du test navette, après 6 mois d'EATC sur bicyclette. L'amélioration du $\sim SV^1$ que nous avons observé après un EATC (+24 %) et EATI (+32 %) semble donc être conforme à ce qui est observé chez les personnes âgées sans TNC et chez les personnes présentant la MA.

Concernant la PMT, Vogel *et al.*, (187) ont observé une amélioration d'environ 16,4% après 9 semaines d'EATI chez des personnes âgées sans TNC. Dans une autre étude, des améliorations similaires (+18,9 %), ont été trouvés par Lepetre *et al.*, (496) après 9 semaines d'EATI chez des personnes âgées. Ainsi les améliorations que nous avons observées après EATC (+35 %) et EATI (+33 %) paraissent être similaires à celles qui sont rapportées chez les personnes âgées sans TNC. Néanmoins, il est à noter que les valeurs de départ des patients des deux groupes entraînés étaient relativement faibles, 51 watts pour le groupe EATC et 57 watts pour le groupe EATI, ce qui pourrait expliquer des gains importants en seulement 9 semaines et ce malgré deux EA différents (190).

Hypothèses explicatives

Milanovic *et al.*, (203) dans une méta-analyse, ont observé que le HIT était plus efficace qu'un entraînement en continu pour améliorer l'endurance cardiorespiratoire chez des personnes jeunes adultes ; cependant chez les personnes âgées cette efficacité serait moins

évidente (190). Nos résultats ont montré que l'amélioration de l'endurance cardiorespiratoire après l'EATI et l'EATC n'étaient pas significativement différentes, que ce soit pour les METS, le $\dot{V}O_2$ et pour la PMT. Lors du test d'effort initial, les 3 groupes ont atteint un FCMT inférieur à 90 % laissant suggérer que les patients auraient pu être déconditionnés à l'effort et notamment au niveau des muscles des membres inférieurs. Ainsi, l'amélioration des paramètres maximaux et sous maximaux que nous avons observé, pourraient être dû également à une amélioration de la force des muscles gastrocnémiens (260). Huang *et al.*, (190) dans une méta-analyse incluant 1257 personnes âgées entraînées et 845 personnes contrôles, ont montré que les personnes âgées déconditionnées à l'effort avec une VO_{2max} initial faible, présentaient des gains plus importants que les personnes entraînées et cela indépendamment du type d'entraînement. Le niveau de condition physique de départ de notre population était relativement bas (<4 METs, n=52). Cela pourrait expliquer que l'EATI n'ait pas été plus efficace que l'EATC dans notre étude pour améliorer l'endurance cardiorespiratoire. L'étude de Huang *et al.*, (190) a également montré qu'il pourrait exister une zone d'entraînement optimale, favorisant des bénéfices modérés à maximaux sur l'endurance cardiorespiratoire et se situant entre 70 % et 86 % de la FCMT (63 % à 76% de la FCR). Dans notre étude, nous avons observé que l'EATC et l'EATI ont été réalisés à une intensité respectivement de 76 % et 75 % de la FCMT, ce qui pourrait avoir été suffisant pour entraîner des adaptations cardiovasculaires après EA (190). Daussin *et al.*, (497) ont montré que l'amélioration de l'endurance cardiorespiratoire exprimée en VO_{2max} après un EATI, était expliquée par une augmentation du Q (adaptation centrale) et par une augmentation de la $D_{a-v} O_2$ (adaptation périphérique) ; comparativement à EATC où l'amélioration était associée principalement à une meilleure $D_{a-v} O_2$. Par la suite la méta-analyse de Montero *et al.*, (498) a rapporté que les gains sur la VO_{2max} chez les personnes âgées étaient causés par une amélioration du Q_{max} après EA. Après EATI, nous avons observé, dans notre étude, une

augmentation significative de la FC_{pic} de 3,4 %, tandis qu'aucun changement significatif n'a été noté après EATC. Ces résultats suggèrent que l'amélioration de l'endurance cardiorespiratoire après EATI pourrait avoir été obtenue par une amélioration du Q_{max} et des capacités oxydatives (meilleure extraction de l' O_2) mais aussi par une amélioration de la force musculaire des membres inférieurs qui peut être observée chez les personnes âgées après AP (499). L'amélioration après EATC pourrait avoir été obtenue également par une amélioration de la force musculaire des membres inférieurs mais aussi par une amélioration des capacités oxydatives mitochondriales et une meilleure vascularisation périphérique (499, 500).

Le TDM6

Les études montrent également que la capacité aérobie peut avoir un effet bénéfique sur les capacités fonctionnelles de marche des personnes âgées (501). La MA est connue pour réduire les habilités fonctionnelles de la marche, ce qui favorise la perte d'indépendance (502,503). Le TDM6 est un test sous maximal simple à mettre en place qui permet d'évaluer l'endurance cardiorespiratoire aussi bien chez les personnes qui présentent une pathologie cardiaque (177) ou respiratoire (176) que chez les personnes présentant la MA (504). Dans une étude non contrôlée, incluant un petit groupe de 30 personnes âgées sans TNC, Larsen *et al.*, (505) ont montré une amélioration de la distance parcourue au TDM6 (+8 %) après 12 semaines d'EATI (marche et course). De façon similaire, Delamplé *et al.*, (506) dans une autre étude non contrôlée, incluant un groupe initial de 100 personnes âgées présentant une broncho-pneumopathie bronchique obstructive (BPCO), ont également mesuré une amélioration des performances au TDM6 (+19,4 %) après 1 an d'EATI (cycloergomètre). Dans notre étude, les améliorations de la distance parcourue mesurée lors du TDM6 après seulement 9 semaines d'EATC (+6,7%) et d'EATI (+8,5%), semblent conformes aux résultats obtenus chez des personnes âgées présentant une maladie chronique ou sans TNC.

Chez 21 personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA à un stade modéré à sévère, Venturelli *et al.*, (292) dans une étude randomisée contrôlée, ont trouvé une amélioration de la distance parcourue au TDM6 (+ 20 %) après 6 mois d'EATC (marche). Dans une autre étude randomisée et contrôlée incluant 68 personnes âgées présentant la MA à un stade léger, Morris *et al.*, (288) ont également observé une amélioration des performances au TDM6 (+4 %) après 26 semaines d'EATC sur bicyclette. Cette amélioration a été rapportée entre le groupe entraîné et le groupe contrôle contrairement à notre étude qui a observé une différence significative uniquement après EATC et EATI. Dans une autre étude contrôlée et randomisée incluant 85 personnes âgées présentant un TNC majeur (MA, TNC vasculaire, TNC mixte, MP), Miu *et al.*, (507) ont trouvé une amélioration de la distance parcourue au TDM6 (+29,75 mètres) après 12 mois d'EATC (Tapis roulant, ergomètre à bras). En résumé, les résultats de notre étude semblent conformes aux améliorations observées chez les personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA.

La corrélation positive que nous avons trouvée montrant un lien fort entre la distance parcourue au TDM6 et les METs ($r=0,66$), a également été observée chez des personnes âgées sans TNC majeur ou présentant une maladie chronique. Ainsi, Rikly *et al.*, (508) dans une étude contrôlée et randomisée incluant un groupe de 77 personnes âgées sans TNC, ont montré une corrélation positive entre la distance réalisée lors du TDM6 et les performances réalisées lors d'un test d'effort maximal sur tapis roulant ($r=0,78$). De façon similaire, Mandic *et al.*, (177) dans une autre étude incluant 58 personnes âgées ayant une coronaropathie stable, ont également trouvé une corrélation positive entre la VO_{2pic} et la distance parcourue au TDM6 ($r=0,71$). Ainsi, comparés aux études citées, nos résultats suggèrent que le TDM6 pourrait être utilisé pour évaluer l'endurance cardiorespiratoire des personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modérée lorsqu'un test d'effort maximal n'est pas

nécessaire. Des études complémentaires devront cependant être réalisées sur une population plus importante pour confirmer nos résultats.

Les performances cognitives

Bien que les 9 semaines d'EATC et EATI aient été suffisantes pour améliorer l'endurance cardiorespiratoire des patients, elles n'ont, cependant, pas eu d'effet sur les performances cognitives, que ce soit sur le MMSE, la mémoire verbale épisodique (RAVLT) ou la mémoire de travail (empan de chiffres). L'EA semble montrer un effet bénéfique sur la cognition des personnes âgées sans TNC ou présentant un TNC léger (307, 509). Cette effet demeure modeste et hétérogène chez les personnes présentant un TNC majeur (307, 509, 510).

Les performances cognitives globales

Concernant les performances cognitives globales, notre étude n'a pas observé d'effet sur le MMSE après EA contrairement à d'autres études. Ainsi, l'étude non contrôlée de Palleschi *et al.*, (317) a montré une amélioration du score du MMSE (+12 %) après 3 mois d'EATC sur bicyclette dans un groupe de 15 personnes âgées présentant la MA. Dans une autre étude contrôlée et randomisée incluant 31 personnes âgées à un stade léger à sévère de la MA, Kemoun *et al.*, (293) ont également rapporté une amélioration des performances cognitives globales (score EFRC) après 15 semaines de marche (3 x 60 minutes par semaine). De façon similaire, Rolland *et al.*, (277) dans une étude non contrôlée incluant 23 personnes âgées présentant la MA à un stade modéré à sévère, ont également trouvé une amélioration du score MMSE après 7 semaines d'EATC (Marche et bicyclette). Dans une autre étude incluant des personnes âgées présentant la MA Venturelli *et al.*, (292) ont observé un maintien du score MMSE comparé à un groupe contrôle (-13 % vs -47 %) après 6 mois d'EATC (Marche).

Conformément à notre étude, des résultats négatifs peuvent être observés après EA et cela quel que soit la longueur des programmes d'EA. À titre d'exemple, dans une étude non contrôlée incluant 28 personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré, Yu *et al.*, (290) n'ont pas observé d'amélioration du score ADAS-Cog après 6 mois d'EATC sur bicyclette. De façon similaire, dans une autre étude randomisée et contrôlée aussi longue que la nôtre, Bosser *et al.*, (320) n'ont pas rapporté d'effet sur le MMSE après 9 semaines de marche dans un groupe de 36 personnes âgées présentant un TNC majeur.

Dans notre étude, il est à noter qu'après EATI, une diminution du sous score « attention et calcul » du MMSE a été observé. Bien que nous ne puissions attribuer clairement cette baisse à une altération de la capacité attentionnelle liée au déclin cognitif attribué à la MA (70), il se pourrait que l'intensité élevée atteinte lors des pics durant l'entraînement et/ou lors du test d'effort puissent avoir eu un effet négatif transitoire sur la capacité attentionnelle et les fonctions exécutives des patients ; cela en raison d'une réoxygénation lente des zones corticales (511) ou d'une élévation des cytokines inflammatoires (512, 513). Des études complémentaires portant sur l'effet de l'EATI sur l'oxygénation du cortex et les cytokines des patients présentant la MA, devront être réalisées pour confirmer ces hypothèses.

Les performances mnésiques

Concernant les capacités mnésiques, nos résultats sont similaires à ceux de plusieurs études ayant évalué l'effet d'un EA chez des personnes présentant un TNC léger ou un TNC majeur associé à la MA. Ils montrent globalement peu d'effet. Ainsi, Arcoverde *et al.*, (285) dans une étude randomisée et contrôlée incluant 20 personnes âgées présentant un TNC léger et la MA à un stade léger à modéré n'ont pas observé de changement significatif concernant le score au test du RAVLT (Score du rappel libre) et de l'empan de chiffres après 16 semaines d'EATC sur tapis roulant. De même, Morris *et al.*, (288) dans leur étude n'ont pas observé

d'effet sur les performances mnésiques via les tests les logical memory et selective reminding Test après un programme d'EATC de 26 semaines. Dans une autre étude randomisée et contrôlée incluant 51 personnes âgées présentant un TNC majeur, Eggermont *et al.*, (319) n'ont pas observé d'effet sur le score du Rivermead Behavioural Memory Test après 6 semaines d'EATC. Toutefois, quelques études ont montré des effets bénéfiques sur les capacités mnésiques suite à un EA chez des personnes présentant la MA. Ainsi, Palleschi *et al.*, (514) dans une étude que nous avons précédemment décrite ont observé une amélioration des scores du verbal digit span test et du supra verbal digit span test après 3 mois d'EATC.

Chez les personnes présentant un TNC léger les résultats des tests mnésiques après EA semblent discordants. Baker *et al.*, (300) n'ont pas observé d'amélioration de la mémoire épisodique après 6 mois d'EATC sur cycloergomètre (4 x 60 minutes/semaine). L'étude de Scherder *et al.*, (316) après 6 semaines d'EATC (marche 3 x 30 minutes/semaine) n'a également pas observé d'effet. Seul, Nagamatsu *et al.*, (313) dans une étude randomisée et contrôlée, incluant un groupe entraîné de 30 personnes âgées présentant un TNC léger a montré une amélioration de la mémoire spatiale et du score RAVLT « interférence », après 26 semaines d'EATC de type marche (2 x 60 minutes par semaine). La mémoire épisodique fait référence aux capacités d'encodage, de stockage et de récupération de l'information et son évaluation demeure complexe (55). Même si nous n'avons pas trouvé d'amélioration du score composite du RAVLT après EA, l'augmentation significative du score de reconnaissance RAVLT-R, que nous avons noté après EATC (+25,8 %), pourrait suggérer une amélioration de la capacité de stockage et de récupération d'informations. Ce résultat semble conforme à celui de l'étude de Nagamatsu *et al.*, (313). Mais l'absence de différence significative entre le groupe EATC et le GC ne permettent pas d'affirmer ces résultats. De plus, l'épreuve de reconnaissance du RAVLT a comme but de vérifier si le sujet est capable de reconnaître des mots anciennement appris parmi une série de nouveaux mots distracteurs, afin de dépister un

trouble spécifique de la reconnaissance. Ainsi ce score seul ne permet pas d'évaluer la capacité de la mémoire épisodique dans son ensemble qui comprend, le processus d'encodage, de stockage et de récupération, de nouvelles informations. Ainsi des études complémentaires incluant un plus grand nombre de patients et portant spécifiquement sur l'analyse des performances de la reconnaissance, sont nécessaires pour montrer que l'EA améliore celles-ci chez les personnes âgées présentant la MA.

Il existe différents tests neuropsychologiques permettant d'évaluer les performances cognitives des patients et cela quel que soit le domaine que nous avons étudié. Par exemple la cognition globale peut être évaluée par le MMSE et l'ADAS-Cog tandis que la mémoire épisodique par le RAVLT ou le « list learning » (300). Quand bien même ces tests sont valides, ils restent différents. Cela nous amène à une certaine précaution sur la comparaison de nos résultats avec ceux d'études qui n'ont pas utilisé les mêmes tests que les nôtres.

Hypothèses explicatives

Les raisons expliquant un effet bénéfique de l'EA sur les performances cognitives chez les personnes âgées présentant la MA sont multiples. Tout d'abord, une durée, une fréquence et une intensité minimale par semaine pourraient être nécessaire pour obtenir cet effet (308, 509). Sanders *et al.*, (509) dans une récente méta-analyse incluant 13 études réalisées dans une population de personnes âgées présentant un TNC, ont montré que des programmes proposant des séances courtes et une fréquence élevée par semaine, pourraient permettre d'obtenir des gains plus importants sur les performances cognitives comparativement à des programmes plus longs. Dans notre étude, uniquement 2 séances par semaine étaient programmées, ce qui a peut-être été insuffisant pour entraîner un effet significatif sur les performances cognitives. L'auteur a avancé également l'hypothèse que des

séances courtes induiraient moins de fatigue et agiraient positivement sur la motivation des patients. En effet, dans des programmes d'EA plus longs, les performances cognitives pourraient être influencées négativement par l'évolution de la dégénérescence neuronale pouvant expliquer les résultats hétérogènes observés entre les études (509). Dans notre étude, la durée des séances était de 30 minutes et le taux d'adhésion était bon traduisant une forte motivation. Cependant, ces facteurs ne semblent pas avoir eu d'effet sur les performances cognitives.

Une autre raison serait que les programmes d'entraînement multimodaux (c.-à-d., intégrant de l'EA, de l'entraînement en résistance, et des ateliers équilibrés) pourraient avoir un meilleur effet sur les performances cognitives qu'un EA seul. En ce sens, Bosser *et al.*, (320) dans une étude randomisée et contrôlée, ont montré une amélioration : (i) Des performances cognitives globales, (ii) De la mémoire visuo-spatiale, (iii) De la mémoire épisodique et (iv) Des fonctions exécutives après 9 semaines d'entraînement multimodal. Tandis que seules les fonctions exécutives étaient améliorées après EATC (Marche). Des résultats similaires ont été rapportés par Hernandez *et al.*, (10) chez des personnes âgées présentant la MA. Dans leur étude contrôlée et randomisée qui a inclus un petit échantillon de 16 personnes âgées présentant la MA à un stade modéré à sévère, un maintien du score MMSE a été trouvé après 6 mois d'entraînement multimodal. Les principales raisons évoquées pour expliquer une meilleure efficacité de ce type d'entraînement pourraient être que celui-ci recrute davantage d'unités motrices et entraîne davantage de changements neurobiologiques et physiologiques impliqués dans les performances cognitives (ex. BDNF, l'insulin growth factor – 1 (IGF-1), le vascular endothelial growth factor (VEGF)) (509). Toutefois, l'effet dose réponse (c.-à-d., fréquence, intensité, durée) nécessaire pour induire la synthèse de ces facteurs neurotrophiques après exercice physique reste encore méconnu et le lien possible entre les performances cognitives et ceux-ci restent incertain (509, 515). Dans notre étude, l'absence de

relation que nous avons trouvée entre les performances cognitives (MMSE, RAVLT, empan de chiffres) et le taux de BDNF rejoint les résultats de plusieurs études. A titre d'exemple, Erickson *et al.*, (451) dans une étude randomisée et contrôlée incluant 120 personnes âgées sans TNC, n'ont pas observé de relation entre les performances cognitives et le taux de BDNFs après 1 an d'EATC (Marche). Dans une autre étude contrôlée incluant (i) 89 personnes âgées présentant la MA, (ii) 54 personnes âgées présentant un TNC léger et (iii) 27 personnes âgées sans TNC ; Angelucci *et al.*, (394) ont observé que le taux de BDNFs était plus élevé chez les personnes présentant la MA et un TNC léger que chez des personnes âgées sans TNC. Dans cette étude, le score MMSE des personnes présentant un TNC léger et la MA était significativement inférieur à celui des personnes âgées sans TNC suggérant une absence de relation entre le taux de BDNFs et les performances cognitives. De façon contradictoire, Laske *et al.*, (393) dans une étude pilote incluant 30 personnes âgées présentant la MA à un stade léger à sévère, ont montré une association positive entre le taux de BDNFs et le score MMSE. D'autre part, dans une étude contrôlée incluant 198 personnes âgées présentant la MA, O'Bryant *et al.*, (395) ont trouvé une association négative entre les performances mnésiques évaluées par le test (Wechsler Memory Scale – en anglais) et le taux de BDNFs. Ainsi les résultats que nous avons observés et ces résultats divergents, semblent montrer que le taux de BDNF ne serait pas un marqueur pertinent pour expliquer les capacités cognitives des personnes âgées présentant la MA.

La qualité de vie

En l'absence de traitement curatif de la MA, la HAS intègre également la QdV comme un objectif important à intégrer dans la prise en soin des personnes présentant la MA (22). Parmi les facteurs pouvant influencer la QdV des personnes âgées, la pratique d'AP semble avoir un effet bénéfique (516). Les études ayant évalué la QdV des personnes présentant un TNC après EA sont peu nombreuses et semblent montrer des résultats

hétérogènes comme ceux que nous avons observés dans notre étude. En effet une amélioration du QoL-AD composite a été trouvée après le programme d'EATC mais pas après celui de l'EATI. Dans une étude contrôlée et randomisée incluant 120 personnes âgées présentant un TNC léger, Dan Song *et al.*, (517) ont montré une amélioration du score QoL-AD patient après 16 semaines d'EATC (Marche). Parmi les différents domaines, la forme et la vitalité, la mémoire, l'image de soi, la capacité à se distraire et le jugement de la vie dans son ensemble étaient également améliorés après entraînement. Dans une autre étude contrôlée et randomisée, incluant également des personnes âgées présentant un TNC léger, Van Uffelen *et al.*, (461) n'ont pas observé d'amélioration du score D-QoL (questionnaire qui évalue la QdV des personnes ayant un TNC majeur) après 6 et 12 mois d'EATC (marche). Des résultats similaires ont également été rapportés par Lautenschlager *et al.*, (518) dans une étude contrôlée et randomisée incluant 170 personnes de plus de 50 ans présentant un TNC léger. En effet, aucun changement significatif du score SF-36 n'a été mesuré après 24 semaines d'AP à domicile (marche ou autres exercices).

Chez les personnes présentant un TNC majeur associé à la MA, l'effet de l'EA sur la QdV montre également des résultats hétérogènes. Ainsi, dans une étude randomisée contrôlée, Abd El-Kader *et al.*, (463) ont trouvé une amélioration des scores du questionnaire SF-36 après 2 mois d'EATC sur tapis roulant dans un groupe de 20 personnes âgées présentant la MA. Les résultats que nous avons obtenus, dans notre étude, après le programme d'EATC vont également en ce sens et montrent une amélioration du score de QoL-AD composite dans cette population. Seuls deux domaines (moral et perception de la gestion des finances) étaient améliorés. Nous n'avons pas observé d'amélioration significative des programmes d'EA sur le score QoL-AD patient. Nous pouvons noter que ces résultats après EATC vont dans le sens de ceux de l'étude non contrôlée de Yu *et al.*, (464) même si nous ne les avons pas utilisé comme variable principale pour évaluer la QdV des patients. Cette dernière étude a montré

une tendance à l'amélioration du score patient du QoL-AD après 6 mois d'EATC sur bicyclette dans un petit groupe de 8 personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré. Les auteurs ont cependant souligné que le score de départ du QoL-AD patient était élevé (42,6 points) ce qui a pu limiter la taille de l'effet. Toutefois, l'étude randomisée et contrôlée d'Hoffman *et al.*, (289) n'a pas rapporté d'effet sur la QdV via le questionnaire « european quality of life – 5 dimensions » après 16 semaines d'EATC sur bicyclette dans un groupe de 102 personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré. Bien que notre étude présente des améliorations de la QdV après 9 semaines EATC, les preuves actuelles semblent insuffisantes pour affirmer que l'EA ait un effet positif sur la QdV des personnes âgées présentant la MA. A noter que les échelles utilisées pour évaluer la QdV des personnes présentant la MA sont parfois différentes et pas toujours spécifiques aux personnes présentant un TNC (ex., european quality of life – 5 dimensions et SF-36). Il est donc important d'être prudent sur la comparaison de nos résultats avec ceux d'autres études n'ayant pas utilisé l'échelle QoL-AD. Par ailleurs, nous n'avons pas observé d'effet sur le score QoL-AD après 9 semaines d'EATI, mais nous ne pouvons pas exclure que cette modalité d'exercice ne puisse pas avoir un effet bénéfique sur la QdV des patients. En effet le score composite du QoL-AD prend en compte le questionnaire aidant qui peut être influencé par plusieurs facteurs. Wolak *et al.*, (465) ont montré que celui-ci pouvait être associé négativement au score du fardeau des aidants mais aussi à la sévérité des SCPD. Nous n'avons pas évalué ces facteurs, qui pourraient avoir influencé négativement le score QoL-AD composite du groupe EATI. Ainsi, d'autres études intégrant l'analyse de ces facteurs et utilisant le score composite du QoL-AD après EA sont nécessaires pour vérifier notre dernière hypothèse et confirmer nos résultats

Dans une revue systématique incluant des personnes âgées, Vagetti *et al.*, (516) ont observé que la pratique d'AP était associée à une meilleure QdV mais aussi à différents domaines telles que les capacités fonctionnelles, la santé mentale et la vitalité chez les

personnes âgées. De façon similaire, dans une étude non contrôlée incluant 114 personnes âgées dépendantes vivant en institution, Arrieta *et al.*, (460) ont trouvé que le score du QoL-AD était associé positivement à la pratique d'une AP et à la force des membres supérieurs. Ces données suggéreraient que la QdV des personnes âgées s'améliore avec la pratique d'une AP grâce à l'amélioration de la condition physique. Néanmoins, l'analyse de régression linéaire, que nous avons effectuée dans notre étude sur l'ensemble des patients, a montré une corrélation positive mais faible entre les METs et les scores QoL-AD patient et composite. Ainsi il ne semble pas évident qu'une meilleure endurance cardiorespiratoire soit associée à une meilleure QdV chez les personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA.

Ce travail de recherche présente des points forts mais également des limites :

Les points forts :

- Cette présente étude est à notre connaissance la première à montrer la faisabilité d'un EATI chez des personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré. En effet les études utilisent globalement des protocoles d'EATC dans cette population. Le bon taux d'adhésion, ainsi que le faible nombre d'abandons, ceux-ci non liés aux entraînements, montrent la faisabilité de l'EA sur bicyclette chez des personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré. Cette étude montre ainsi que ces deux types d'EA peuvent être utilisés aussi bien l'une que l'autre dans la prise en soin des patients à ces stades.
- Cette étude est également la première à évaluer l'effet d'un programme d'EATC et d'EATI sur la synthèse de BDNFp de personnes âgées présentant la MA à la phase d'un TNC majeur. Les hypothèses émises permettront à d'autres d'études de tenter d'identifier les facteurs pouvant influencer la synthèse de BDNF après EA dans cette population spécifique.

- Cette étude montre également qu'un programme court d'EATC ou d'EATI comprenant 18 séances en 9 semaines, est suffisant pour améliorer l'endurance cardiorespiratoire des personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré.

Les limites :

- Notre échantillon est de petite taille et les patients ont été présélectionnés sur des critères précis, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats trouvés à l'ensemble des personnes présentant la MA. Cela pourrait également limiter la possibilité d'observer des différences significatives entre les groupes étudiés.
- La mesure du taux de BDNFp a été réalisée en utilisant une technique qui ne permet pas de distinguer la différence entre les deux isoformes du BDNF (c.à.d, le BDNFm et le pro-BDNF) ayant deux fonctions distinctes (340). Ainsi cela pourrait limiter l'interprétation des résultats du taux de BDNFp que nous avons observé chez les patients répondeurs et non-répondeurs après EA.
- Salinas *et al.*, (427) après avoir suivi 3294 personnes âgées durant près de 20 ans ont montré que les personnes qui étaient socialement actives (ex., activité associative, groupe d'amis etc.) avaient un taux de BDNFs plus élevé que celles qui étaient socialement isolées. Ainsi, les interactions sociales mises en place lors des différents programmes pourraient avoir influencé le taux de BDNFp des patients.
- La mesure de la pratique d'AP hebdomadaire hors temps de protocole n'a pas été évaluée. Ainsi, nous ne pouvons pas exclure que les personnes des groupes entraînés et celles du GC aient réalisé des séances d'entraînement en dehors du protocole de recherche.
- La fréquence et l'intensité des programmes d'EATC et d'EATI pourraient avoir été insuffisante pour favoriser la synthèse de BDNFp.

- Nous n'avons pas évalué le score du fardeau des aidants et les SCPD des patients. Ces facteurs pourraient avoir influencé le score du QoL-AD aidant et donc le score du QoL-AD composite.

Conclusion

Les bénéfices de l'AP sur la santé des personnes âgées présentant la MA semblent être admis. Avec un bon taux d'adhésion, des intensités globalement respectées, une progression constante lors des séances et aucun EI, ce travail montre que des programmes d'EATC ou d'EATI comprenant deux séances de trente minutes par semaine durant neuf semaines sont faisables chez des personnes âgées présentant la MA à un stade léger à modéré.

L'EATC et l'EATI semblent avoir été tout aussi efficaces pour améliorer l'endurance cardiorespiratoire des patients (METs, PMT, \sim SV¹, TDM6), avec un effet plus important sur les paramètres maximaux (METs, PMT) et cela en seulement neuf semaines.

Par ailleurs, l'EATC semble avoir eu un effet bénéfique sur la QdV des patients. Notre étude fait partie des premières à évaluer l'effet d'un EATC et d'un EATI sur la synthèse de BDNFp chez des personnes âgées présentant un TNC majeur associé à la MA. Ces deux programmes individualisés et supervisés n'ont pas eu d'effet significatif sur la synthèse de BDNFp et sur les performances cognitives. L'analyse individuelle et exploratoire du taux de BDNFp après EA et au décours de l'entraînement a montré que l'EA pouvait entraîner une diminution de la synthèse de BDNFp chez certaines personnes âgées présentant la MA. Nous avons émis l'hypothèse que cette diminution pourrait être attribuée à une absorption plus importante de BDNFp par les neurones du SNC, dans le but de favoriser la survie neuronale. Des études complémentaires sont nécessaires pour valider de telles hypothèses. Elles devront prendre en compte le profil génétique des sujets (ex. l'ApoE ϵ 4 et le BDNFval66met) afin d'évaluer leurs effets sur la synthèse de BDNF après EA. Elles devront également analyser les isoformes de BDNF (pro-BDNF et BDNFm) pour une meilleure compréhension de leurs évolutions après EA et étudier leurs rôles dans les performances cognitives. Dans des travaux futurs, il serait intéressant également d'analyser la force musculaire des membres inférieurs et le risque de chute après EA. Bien que ce travail se limite au stade léger à modéré de la MA, les résultats positifs que nous avons observés, notamment la faisabilité, l'amélioration de l'endurance

cardiorespiratoire et de la QdV, doivent encourager la pratique d'EA dans cette population. D'ailleurs, à la suite de cette étude, une activité associative a été créée, dans le but de permettre aux personnes âgées présentant un TNC de pratiquer une APAs afin de maintenir leur état de santé.

Références bibliographiques

1. Prince MJ, Wimo A, Guerchet MM, Ali GC, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International; 2015. [Consulté le 13 Mars 2019] Disponible sur : <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
2. International D. World Alzheimer Report 2009. 2009. [Consulté le 15 Octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>
3. Nau J-Y. [Alzheimer disease: a new definition for diagnosis]. *Revue médicale suisse*. 2010; 6: 2042–3.
4. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Revue neurologique*. 2003; 159: 405–11.
5. Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, et al. Exercise Plays a Preventive Role Against Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010 26; 20: 777–83.
6. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. 2011. [Consulté le 05 Juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf
7. WHO | Global recommendations on physical activity for health. WHO. World Health Organization. 2010. [Consulté le 24 Mars 2019] Disponible sur: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/global-PA-recs-2010.pdf>
8. Panza GA, Taylor BA, MacDonald H V., Johnson BT, Zaleski AL, Livingston J, et al. Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018; 66: 487–95.

9. Jensen LE, Padilla R. Effectiveness of Interventions to Prevent Falls in People With Alzheimer's Disease and Related Dementias. *American Journal of Occupational Therapy*. 2011; 65: 532–40.
10. Hernández SSS, Sandreschi PF, da Silva FC, Arancibia BA V, da Silva R, Gutierrez PJB, et al. What are the Benefits of Exercise for Alzheimer's Disease? A Systematic Review of the Past 10 Years. *Journal of aging and physical activity*. 2015; 23: 659–68.
11. Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, Forbes SS, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Sao Paulo Medical Journal*. 2014; 132: 195–6.
12. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *African Health Sciences*. 2017; 16: 1045.
13. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Persons. *Archives of Neurology*. 2001; 58: 498–504.
14. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, behavior, and immunity*. 2013; 28: 90–9.
15. Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105: 2711–6.
16. Mackay CP, Kuys SS, Brauer SG. The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural plasticity*. 2017; 2017: 4716197.
17. Laske C, Stellos K, Hoffmann N, Stransky E, Straten G, Eschweiler GW, et al. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14: 399–404.

18. Coelho FG de M, Gobbi S, Andreatto CAA, Corazza DI, Pedroso RV, Santos-Galduróz RF. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2013; 56: 10–5.
19. Enette L, Vogel T, Fanon JL, Lang PO. Effect of Interval and Continuous Aerobic Training on Basal Serum and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Values in Seniors: A Systematic Review of Intervention Studies. *Rejuvenation Research*. 2017; 20: 473–83.
20. Bouaziz W, Lang PO, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T. Health benefits of multicomponent training programmes in seniors: a systematic review. *International journal of clinical practice*. 2016; 70: 520–36.
21. Yu F, Kolanowski A. Facilitating Aerobic Exercise Training in Older Adults with Alzheimer’s Disease. *Geriatric Nursing*. 2009; 30: 250–9.
22. Haute Autorité de Santé - Médicaments de la maladie d’Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. [consulté le 20 Mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale
23. American psychiatric association., Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull-Erpelding M-C, et al. Mini DSM-5® : critères diagnostiques. Elsevier Masson; 2016. 408p
24. Ganguli M, Chang C-CH, Snitz BE, Saxton JA, Vanderbilt J, Lee C-W. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *The American journal of geriatric psychiatry*. 2010; 18: 674–83.

25. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia*. 2012;8: 14–21.
26. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2002; 106: 148–54.
27. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*. 2004; 63: 115–21.
28. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2010; 75: 889–97.
29. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology*. 2009; 66: 1447–55.
30. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009; 119: 252–65.
31. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 1999; 53: 1942–7.
32. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2012; 11: 1006–12.
33. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: Implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2004; 4: 374-380.
34. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International psychogeriatrics*. 1997; 9: 65–9.

35. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
36. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34: 939–44.
37. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes - 10^{ème} révision. Organisation mondiale de la santé; 2008. 226p.
38. Van Der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors od dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 2–7.
39. Burns A, Iliffe S. Dementia. *British Medical Journal*. 2009; 338: b75.
40. Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly--an update. *Journal of Alzheimer's disease*. 2006; 9: 61–70.
41. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiology of aging*. 1998; 19: 173–89.
42. Abreu ID de, Forlenza OV, Barros HL de. Alzheimer disease: correlation between memory and autonomy. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. 2005; 32: 131–6.
43. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002; 58: 1791–800.
44. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The Topographical and Neuroanatomical Distribution of Neurofibrillary Tangles and Neuritic Plaques in the Cerebral Cortex of Patients with Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex*. 1991; 1: 103–16.

45. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*. 1991; 12: 383–8.
46. Müller UC, Deller T, Korte M. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017; 18: 281–98.
47. Mattson MP. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiological Reviews*. 1997; 77: 1081–132.
48. Grimmer T, Riemenschneider M, Förstl H, Henriksen G, Klunk WE, Mathis CA, et al. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biological psychiatry*. 2009; 65: 927–34.
49. Cortes-Canteli M, Paul J, Norris EH, Bronstein R, Ahn HJ, Zamolodchikov D, et al. Fibrinogen and beta-amyloid association alters thrombosis and fibrinolysis: a possible contributing factor to Alzheimer's disease. *Neuron*. 2010; 66: 695–709.
50. Sorrentino G, Bonavita V. Neurodegeneration and Alzheimer's disease: The lesson from tauopathies. *Neurological Sciences*. 2007; 28: 63–71.
51. Blurton-Jones M, Laferla FM. Pathways by which Aβ facilitates tau pathology. *Current Alzheimer research*. 2006; 3: 437–48.
52. Vandenberghe R, Tournoy J. Cognitive aging and Alzheimer's disease. *Postgraduate medical journal*. 2005; 81: 343–52.
53. Rosa-Neto P, Leuzy A. 8 • La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences Imagerie moléculaire en TEP dans la maladie d'Alzheimer.[consulté le 18 Mai 2019]. Disponible sur: http://www.stacommunications.com/customcomm/Back-issue_pages/AD_Review/adPDFs/2008/janvier2008/18.pdf
54. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B, Bäckman L. The Course of Cognitive Impairment in Preclinical Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 2000;57 : 839.

55. Tulving E DW. Episodic and semantic memory. *Organization of memory Academic Press*. New York; 1972: 381–403.
56. Verma M, Howard RJ. Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer’s disease: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012; 27: 1209–17.
57. Lonie JA, Herrmann LL, Tierney KM, Donaghey C, O’Carroll R, Lee A, et al. Lexical and semantic fluency discrepancy scores in aMCI and early Alzheimer’s disease. *Journal of Neuropsychology*. 2009; 3: 79–92.
58. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation*. 1968; 2: 89–195.
59. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016; 22: 419–34.
60. Borges MK, Lopes TN, Biella MM, Siqueira A, Mauer S, Aprahamian I. Early-Onset Alzheimer Disease (EOAD) With Aphasia: A Case Report. *Frontiers in psychiatry*. 2018; 9: 469.
61. Bayles KA. Age at Onset of Alzheimer’s Disease. *Archives of Neurology*. 1991 ;48: 155.
62. Watson CM. An analysis of trouble and repair in the natural conversations of people with dementia of the Alzheimer’s type. *Aphasiology*. 1999;13: 195–218.
63. Gross RG, Grossman M. Update on apraxia. *Current neurology and neuroscience reports*. 2008; 8: 490–6.
64. Kumar A, Dulebohn SC. Agnosia. *StatPearls*. 2018.
65. Allain P, Etcharry-Bouyx F, Verny C. Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer’s disease. *Revue Neurologique*. 2013; 169: 695–708.

66. Martyr A, Clare L. Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2012; 33: 189–203.
67. Pérès K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo J-M, Rouch I, Dartigues J-F, et al. Natural History of Decline in Instrumental Activities of Daily Living Performance over the 10 Years Preceding the Clinical Diagnosis of Dementia: A Prospective Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56: 37–44.
68. Hasher, L., & Zacks RT. Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. *The Psychology of Learning and Motivation*. 1988;22:193–225.
69. Belleville S. La maladie d'Alzheimer : une maladie de la mémoire de travail ? *Revue de neuropsychologie*. 2009; 1: 51.
70. Huntley JD, Hampshire A, Bor D, Owen AM, Howard RJ. The importance of sustained attention in early Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017; 32: 860–7.
71. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International psychogeriatrics*. 1996; 8: 497–500.
72. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in neurology*. 2012; 3: 73.
73. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2016; 190: 264–71.
74. Lyketsos CG. Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: Findings From the Cache County Study on Memory in Aging. *American Journal of Psychiatry*. 2000 ;157: 708–14.

75. Mizukami K. [Alzheimer's disease and depression]. *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica*. 2013;115: 1122–6.
76. Mintzer JE, Brawman-Mintzer O, Mirski DF, Barkin K. Anxiety in the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *International Psychogeriatrics*. 2000 ;12: 139–42.
77. Cummings JL. The impact of depressive symptoms on patients with Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2003; 17: 61–2.
78. Kai K, Hashimoto M, Amano K, Tanaka H, Fukuhara R, Ikeda M. Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's disease. *PloS one*. 2015; 10: e0133666.
79. Gao S, Nguyen JT, Hendrie HC, Unverzagt FW, Hake A, Smith-Gamble V, et al. Accelerated Weight Loss and Incident Dementia in an Elderly African-American Cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011; 59: 18–25.
80. Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Experimental & molecular medicine*. 2015; 47: e148.
81. Hahn EA, Wang H-X, Andel R, Fratiglioni L. A Change in Sleep Pattern May Predict Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014; 22: 1262–71.
82. Rolland Y, Cantet C, Barreto P de S, Cesari M, Abellan van Kan G, Vellas B. Predictors of decline in walking ability in community-dwelling Alzheimer's disease patients: Results from the 4-years prospective REAL.FR study. *Alzheimer's research & therapy*. 2013; 5: 52.
83. Baker NL, Cook MN, Arrighi HM, Bullock R. Hip fracture risk and subsequent mortality among Alzheimer's disease patients in the United Kingdom, 1988–2007. *Age and Ageing*. 2011; 40: 49–54.

84. Hubbard BM, Fenton GW, Anderson JM. A quantitative histological study of early clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Neuropathology and applied neurobiology*. 1990; 16: 111–21.
85. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 280–292.
86. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*. 2016; 12: 292–323.
87. Kidd PM. Alzheimer's Disease, Amnesic Mild Cognitive Impairment, and Age-Associated Memory Impairment: Current Understanding and Progress Toward Integrative Prevention. *Alternative Medicine Review*. 2008; 13: 85–113.
88. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011; 7: 270–9.
89. Marshall GA, Amariglio RE, Sperling RA, Rentz DM. Activities of daily living: where do they fit in the diagnosis of Alzheimer's disease? *Neurodegenerative disease management*. 2012; 2: 483–91.
90. Nobis L. Apathy in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2018 ;22: 7–13.
91. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurologic clinics*. 2017; 35 :263–81.
92. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12: 189–98.

93. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1982;140: 566–72.
94. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*. 1982; 139: 1136–9.
95. Gorelick PB. Risk Factors for Vascular Dementia and Alzheimer Disease. *Stroke*. 2004; 35: 2620–2.
96. Imtiaz B, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen M, Kivipelto M, Heikkinen A-M, et al. Risk of Alzheimer’s disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nationwide case-control study. *Maturitas*. 2017; 98: 7–13.
97. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA, MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer’s disease risk: interaction with age. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005 ;76: 103–5.
98. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer’s disease in the Rotterdam Study. *The Lancet*. 1997; 349: 151–4.
99. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *Journal of Molecular Medicine*. 2016 ;94: 739–46.
100. Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106: 6820–5.

101. Dodson SE, Andersen OM, Karmali V, Fritz JJ, Cheng D, Peng J, et al. Loss of LR11/SORLA enhances early pathology in a mouse model of amyloidosis: evidence for a proximal role in Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience*. 2008; 28: 12877–86.
102. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*. 2015 ; 77: 43–51.
103. Dodson SE, Gearing M, Lippa CF, Montine TJ, Levey AI, Lah JJ. LR11/SorLA expression is reduced in sporadic Alzheimer disease but not in familial Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2006; 65: 866–72.
104. Liu W, Wong A, Law ACK, Mok VCT. Cerebrovascular Disease, Amyloid Plaques, and Dementia. *Stroke*. 2015; 46: 1402–7.
105. Launer LJ, Petrovitch H, Ross GW, Markesbery W, White LR. AD brain pathology: Vascular origins? *Neurobiology of Aging*. 2008; 29: 1587–90.
106. de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *The Lancet Neurology*. 2004;3: 184–90.
107. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*. 2014; 13: 788–94.
108. Skoog I, Nilsson L, Persson G, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *The Lancet*. 1996 ; 347: 1141–5.
109. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurological Research*. 2006 ;28: 605–11.
110. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016; 68: e67–94.

111. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Baertlein L, et al. Association of diabetes with amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*. 2014; 10: 18–26.
112. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz A V., Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, Glucose Control, and 9-Year Cognitive Decline Among Older Adults Without Dementia. *Archives of Neurology*. 2012 ;69: 1170–5.
113. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005 ;48: 2460–9.
114. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999; 53: 1937–42.
115. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal*. 2012; 42: 484–91.
116. Takeda S, Sato N, Rakugi H, Morishita R. Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function. *Molecular BioSystems*. 2011; 7: 1822.
117. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone S V. Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biological Psychiatry*. 2010 ; 67: 505–12.
118. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Midlife and Late-Life Obesity and the Risk of Dementia. *Archives of Neurology*. 2009 ; 66: 336–42.

119. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*. 2011;12: e426–37.
120. Erickson MA, Banks WA. Blood–Brain Barrier Dysfunction as a Cause and Consequence of Alzheimer’s Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2013; 33: 1500–13.
121. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005; 64: 277–81.
122. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer’s and Vascular Dementia Three Decades Later. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009; 28: 75–80.
123. Stewart R, White LR, Xue Q-L, Launer LJ. Twenty-six–Year Change in Total Cholesterol Levels and Incident Dementia. *Archives of Neurology*. 2007; 64: 103–107.
124. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PWF, Kiel DP, Tocco M, et al. Plasma Total Cholesterol Level as a Risk Factor for Alzheimer Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163: 1053–7.
125. Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JCS, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: A community-based cohort study. *Neurology*. 2005; 65: 1045–50.
126. Hendrie, MBChB, DSc HC, Hake, MD A, Lane, MS K, Purnell, BA C, Unverzagt, PhD F, Smith-Gamble, MD V, et al. Statin Use, Incident Dementia and Alzheimer Disease in Elderly African Americans. *Ethnicity & Disease*. 2015; 25: 345–354.
127. Lin F-C, Chuang Y-S, Hsieh H-M, Lee T-C, Chiu K-F, Liu C-K, et al. Early Statin Use and the Progression of Alzheimer Disease. *Medicine*. 2015; 94: e2143.

128. Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D, Von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Annals of Neurology*. 2002; 52: 346–50.
129. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010; 74: 956–64.
130. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 ; (1): CD003160.
131. Ott A, Slioter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*. 1998; 351: 1840–3.
132. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *International journal of epidemiology*. 1991; 20: S48-57.
133. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette Smoking is a Risk Factor for Alzheimer's Disease: An Analysis Controlling for Tobacco Industry Affiliation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;19: 465–80.
134. Alexopoulos GS, Chester JG. Outcomes of geriatric depression. *Clinics in geriatric medicine*. 1992;8: 363–76.
135. Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS. Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Archives of general psychiatry*. 1999; 56: 425–30.
136. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63: 530–8.

137. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a Risk Factor for Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 2003;60: 753–9.
138. Shi L, Chen S-J, Ma M-Y, Bao Y-P, Han Y, Wang Y-M, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2018; 40: 4–16.
139. Tan ZS, Spartano NL, Beiser AS, DeCarli C, Auerbach SH, Vasan RS, et al. Physical Activity, Brain Volume, and Dementia Risk: The Framingham Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017; 72: 789–795.
140. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of internal medicine*. 2006; 144: 73–81.
141. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*. 2009; 39:3–11.
142. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2006; 20: S69–74.
143. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer’s disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain*. 2014;137: 1167–75.
144. HAS. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne. 2009. [Consulté le 27 Octobre 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_avis_alzheimer_031007_2007_10_05_10_24_44_497.pdf
145. Muir JL. Acetylcholine, Aging, and Alzheimer’s Disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1997; 56: 687–96.

146. Greenamyre JT. The Role of Glutamate in Neurotransmission and in Neurologic Disease. *Archives of Neurology*. 1986; 43: 1058–63.
147. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2017;57: 1041–8.
148. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease. *Journal of American Medical Association*. 2014; 311: 33.
149. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Role of Vitamin E in the Treatment of Alzheimer's Disease: Evidence from Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18: E2504.
150. EGb 761. *Drugs in R & D*. 2003; 4: 188–93.
151. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 1998; 55: 1409–15.
152. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*. 2008; 300: 2253–62.
153. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004; 85: 1694–704.
154. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (2): CD005562.
155. Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A. Art therapy for Alzheimer's disease and other dementias. *Journal of Alzheimer's disease*. 2014; 39: 1–11.

156. Koger SM, Brotons M. Music therapy for dementia symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000;(3):CD001121.
157. Matilla-Mora R, Martínez-Piédrola RM, Fernández Huete J, en representación del Grupo de Trabajo de Terapia Ocupacional de la SEGG (GTTO). Eficacia de la terapia ocupacional y otras terapias no farmacológicas en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2016 ;51: 349–56.
158. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen M-L, Tilvis RS, Savikko N, Kautiainen H, et al. Effects of the Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX). *Journal of American Medical Association Internal Medicine*. 2013; 173: 894-901.
159. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: Randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 2018; 361: k1675
160. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*. 1985; 100: 126–31.
161. Wilder RP, Greene JA, Winters KL, Long III WB, Gubler KD, Edlich R. Physical Fitness Assessment: An Update. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2006; 16: 193–204.
162. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després J-P, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134: e653–99.
163. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. *Journal of American Medical Association*. 2009; 301: 2024.

164. Lampert E. Erreurs à ne pas commettre lors de la réalisation d'un exercice de détermination de la consommation maximale d'oxygène. *Science & Sports*. 1998 ; 13: 193–201.
165. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011; 43: 1575–81.
166. Myers J, Do D, Herbert W, Ribisl P, Froelicher VF. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *The American journal of cardiology*. 1994; 73: 591–6.
167. Pescatello LS, American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014. 456 p.
168. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *Journal of Applied Physiology*. 1986; 60: 2020–7.
169. Reybrouck T, Ghesquiere J, Weymans M, Amery A. Ventilatory Threshold Measurement to Evaluate Maximal Endurance Performance. *International Journal of Sports Medicine*. 1986; 07: 26–9.
170. Wasserman K, Whipp BJ, Koysl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1973; 35: 236–43.
171. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013; 20: 442–67.

172. Reinhard U, Müller PH, Schmölling R-M. Determination of Anaerobic Threshold by the Ventilation Equivalent in Normal Individuals. *Respiration*. 1979; 38: 36–42.
173. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British medical journal*. 1982; 284: 1607–8.
174. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *British medical journal*. 1986; 292: 653–5.
175. Mänttari A, Suni J, Sievänen H, Husu P, Vähä-Ypyä H, Valkeinen H, et al. Six-minute walk test: a tool for predicting maximal aerobic power (VO₂ max) in healthy adults. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2018; 38: 1038–45.
176. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 166: 111–7.
177. Mandic S, Walker R, Stevens E, Nye ER, Body D, Barclay L, et al. Estimating exercise capacity from walking tests in elderly individuals with stable coronary artery disease. *Disability and Rehabilitation*. 2013; 35: 1853–8.
178. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6-min Walk Test*. *Chest*. 2003; 123: 387–98.
179. Osses A R, Yáñez V J, Barría P P, Palacios M S, Dreyse D J, Díaz P O, et al. [Reference values for the 6-minutes walking test in healthy subjects 20-80 years old]. *Revista médica de Chile*. 2010; 138: 1124–30.
180. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011; 43: 1334–59.

181. Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadóttir S. The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*. 2006; 20: 97–111.
182. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003; 46: 1071–81.
183. Pollock ML, Ward A, Ayres JJ. Cardiorespiratory fitness: response to differing intensities and durations of training. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1977; 58: 467–73.
184. Seals DR, Hurley BF, Hagberg JM, Schultz J, Under BJ, Natter L, et al. Effects of training on systolic time intervals at rest and during isometric exercise in men and women 61 to 64 years old. *The American Journal of Cardiology*. 1985; 55: 797–800.
185. Belman MJ, Gaesser GA. Exercise training below and above the lactate threshold in the elderly. *Medicine and science in sports and exercise*. 1991; 23: 562–8.
186. O’Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clinic proceedings*. 2012; 87: 587–95.
187. Vogel T, Leprêtre P-M, Brechat P-H, Lonsdorfer E, Benetos A, Kaltenbach G, et al. Effects of a short-term personalized Intermittent Work Exercise Program (IWEP) on maximal cardio-respiratory function and endurance parameters among healthy young and older seniors. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011; 15: 905–11.
188. Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Endurance training in older men and women. I. Cardiovascular responses to exercise. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1984; 57: 1024–9.

189. De Vito G, Bernardi M, Forte R, Pulejo C, Figura F. Effects of a low-intensity conditioning programme on VO₂max and maximal instantaneous peak power in elderly women. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1999; 80: 227–32.
190. Huang G, Wang R, Chen P, Huang SC, Donnelly JE, Mehlferber JP. Dose–response relationship of cardiorespiratory fitness adaptation to controlled endurance training in sedentary older adults. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016; 23: 518–29.
191. Beale L, Mcintosh R, Raju P, Lloyd G, Brickley G. A Comparison of High Intensity Interval Training with Circuit Training in a Short-Term Cardiac Rehabilitation Programme for Patients with Chronic Heart Failure. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2013; 1: 6.
192. Lemura LM, von Duvillard SP, Mookerjee S. The effects of physical training of functional capacity in adults. Ages 46 to 90: a meta-analysis. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2000; 40: 1–10.
193. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Failure Reviews*. 2012; 17: 545–54.
194. Huang G, Gibson CA, Tran Z V, Osness WH. Controlled endurance exercise training and VO₂max changes in older adults: a meta-analysis. *Preventive cardiology*. 2005; 8: 217–25.
195. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, Cornelissen VA, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. *International journal of cardiology*. 2015; 179: 203–10.
196. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart, lung & circulation*. 2015; 24: 149–57.

197. Mays RJ, Goss FL, Nagle EF, Gallagher M, Schafer MA, Kim KH, et al. Prediction of $\dot{V}O_2$ Peak Using OMNI Ratings of Perceived Exertion from a Submaximal Cycle Exercise Test. *Perceptual and Motor Skills*. 2014; 118: 863–81.
198. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982; 14: 377–81.
199. Reindell H, Roskamm H. Ein Beitrag zu den physiologischen Grundlagen des Intervalltrainings unter besonderer Berücksichtigung des Kreislaufes. *schweiz Z sportmed*. 1959; 7: 1–8.
200. Newsholme EA, Leech AR, Dueter G. Keep on running : the science of training and performance. John Wiley & Sons; 1994. 443 p.
201. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *The Journal of physiology*. 2017; 595: 2915–30.
202. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the “crossover” concept. *Journal of Applied Physiology*. 1994 ;76: 2253–61.
203. Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for $\dot{V}O_{2\max}$ Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Medicine*. 2015; 45: 1469–81.
204. Huang G, Wang R, Chen P, Huang SC, Donnelly JE, Mehlferber JP. Dose-response relationship of cardiorespiratory fitness adaptation to controlled endurance training in sedentary older adults. *European journal of preventive cardiology*. 2016; 23: 518–29.
205. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circulation research*. 1986; 58: 281–91.

206. Ekblom B, Hermansen L. Cardiac output in athletes. *Journal of Applied Physiology*. 1968 ; 25: 619–25.
207. Baggish AL, Wood MJ. Athlete’s heart and cardiovascular care of the athlete: scientific and clinical update. *Circulation*. 2011; 123: 2723–35.
208. Moss RL, Fitzsimons DP. Frank-Starling Relationship. *Circulation Research*. 2002 ;90 : 11–3.
209. Henschen S. Skilaut und Skiwetttlauf. Eine medizinische Sportsstudie. *Mitt Med klin upsala*. 1899; 2: 15–8.
210. Convertino VA. Blood Volume Response to Physical Activity and Inactivity. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2007; 334: 72–9.
211. Convertino VA, Brock PJ, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE. Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. *Journal of Applied Physiology*. 1980; 48: 665–9.
212. Heinicke K, Wolfarth B, Winchenbach P, Biermann B, Schmid A, Huber G, et al. Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines. *International journal of sports medicine*. 2001; 22: 504–12.
213. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure-Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*. 2005; 46: 667–75.
214. Heerkens EHJ, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins, Vascular Remodeling, and Hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 1–4.
215. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Fasolo CB, Sudano I, et al. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension*. 1997; 29: 736–43.

216. Laterza MC, de Matos LDNJ, Trombetta IC, Braga AMW, Roveda F, Alves MJNN, et al. Exercise Training Restores Baroreflex Sensitivity in Never-Treated Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2007; 49: 1298–306.
217. Nyberg M, Jensen LG, Thaning P, Hellsten Y, Mortensen SP. Role of nitric oxide and prostanoids in the regulation of leg blood flow and blood pressure in humans with essential hypertension: effect of high-intensity aerobic training. *The Journal of Physiology*. 2012; 590: 1481–94.
218. Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular Adaptations to Physical Training. *Annual Review of Physiology*. 1983; 45: 169–89.
219. Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM, Raven PB. Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Medicine and science in sports and exercise*. 1989; 21: 40–4.
220. Zavorsky GS. Evidence and possible mechanisms of altered maximum heart rate with endurance training and tapering. *Sports medicine*. 2000; 29: 13–26.
221. Brown MD. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. *Experimental physiology*. 2003; 88: 645–58.
222. Lavie CJ, Messerli FH. Cardiovascular Adaptation to Obesity and Hypertension. *Chest* 1986; 90: 275–9.
223. Green DJ, Spence A, Rowley N, Thijssen DHJ, Naylor LH. Vascular adaptation in athletes: is there an ‘athlete’s artery’? *Experimental Physiology*. 2012; 97: 295–304.
224. Green DJ, Cable NT, Fox C, Rankin JM, Taylor RR. Modification of forearm resistance vessels by exercise training in young men. *Journal of Applied Physiology*. 1994 ;77: 1829–33.
225. Andersen P, Henriksson J. Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *The Journal of physiology*. 1977; 270: 677–90.

226. Hoier B, Hellsten Y. Exercise-Induced Capillary Growth in Human Skeletal Muscle and the Dynamics of VEGF. *Microcirculation*. 2014; 21: 301–14.
227. Nyberg M, Gliemann L, Hellsten Y. Vascular function in health, hypertension, and diabetes: effect of physical activity on skeletal muscle microcirculation. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2015; 25: 60–73.
228. Farrell PA. Maximal expiratory flow-volume relationships before and after eight weeks of endurance training. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 1981; 21: 145–9.
229. Khosravi M, Tayebi SM, Safari H. Single and concurrent effects of endurance and resistance training on pulmonary function. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2013; 16: 628–34.
230. Grisbrook TL, Wallman KE, Elliott CM, Wood FM, Edgar DW, Reid SL. The effect of exercise training on pulmonary function and aerobic capacity in adults with burn. *Burns*. 2012; 38: 607–13.
231. Çiçek G, Güllü A, Güllü E, Yamaner F. The Effect of Aerobic and Core Exercises on Forced Vital Capacity. *Physical Culture and Sport Studies and Research*. 2018; 77: 41–7.
232. Qaisar R, Bhaskaran S, Van Remmen H. Muscle fiber type diversification during exercise and regeneration. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016; 98: 56–67.
233. Lundby C, Jacobs RA. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Experimental Physiology*. 2016; 101: 17–22.
234. Carter HN, Chen CCW, Hood DA. Mitochondria, Muscle Health, and Exercise with Advancing Age. 2015; 30: 208–223.

235. Paul MH, Sperling E. Cyclophorase system. XXIII. Correlation of cyclophorase activity and mitochondrial density in striated muscle. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1952; 79: 352–4.
236. Montero D, Cathomen A, Jacobs RA, Flück D, de Leur J, Keiser S, et al. Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in peak oxygen uptake induced by moderate endurance training. *The Journal of Physiology*. 2015; 593: 4677–88.
237. Cartoni R, Léger B, Hock MB, Praz M, Crettenand A, Pich S, et al. Mitofusins 1/2 and ERR α expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. *The Journal of Physiology*. 2005; 567: 349–58.
238. Epstein FH, Wei JY. Age and the Cardiovascular System. *New England Journal of Medicine*. 1992; 327: 1735–9.
239. Fu Q, Levine BD. Exercise and the autonomic nervous system. *Handbook of clinical neurology*. 2013; 117: 147–60.
240. Darr KC, Bassett DR, Morgan BJ, Thomas DP. Effects of age and training status on heart rate recovery after peak exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1988; 254: H340–3.
241. Tanaka H, Seals DR. Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *The Journal of physiology*. 2008; 586: 55–63.
242. Montero D, Díaz-Cañestro C. Endurance training and maximal oxygen consumption with ageing: Role of maximal cardiac output and oxygen extraction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016; 23: 733–43.

243. Cameron JD, Rajkumar C, Kingwell BA, Jennings GL, Dart AM. Higher systemic arterial compliance is associated with greater exercise time and lower blood pressure in a young older population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999; 47: 653–6.
244. Ishikawa K, Ohta T, Zhang J, Hashimoto S, Tanaka H. Influence of age and gender on exercise training-induced blood pressure reduction in systemic hypertension. *The American journal of cardiology*. 1999; 84: 192–6.
245. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003 ;23: 168–75.
246. Brandes R, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovascular Research*. 2005; 66: 286–94.
247. Campbell A, Grace F, Ritchie L, Beaumont A, Sculthorpe N. Long-Term Aerobic Exercise Improves Vascular Function Into Old Age: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta Regression of Observational and Interventional Studies. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10: 31.
248. Sagiv M, Goldhammer E, Ben-Sira D, Amir R. Factors defining oxygen uptake at peak exercise in aged people. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2010; 7: 1–2.
249. Swain DP. Moderate or Vigorous Intensity Exercise: Which Is Better for Improving Aerobic Fitness? *Preventive Cardiology*. 2005 ; 8: 55–8.
250. Hagberg JM, Graves JE, Limacher M, Woods DR, Leggett SH, Cononie C, et al. Cardiovascular responses of 70- to 79-yr-old men and women to exercise training. *Journal of Applied Physiology*. 1989; 66: 2589–94.
251. Conley KE, Jubrias SA, Esselman PC. Oxidative capacity and ageing in human muscle. *The Journal of physiology*. 2000; 526: 203–10.

252. Chabi B, Ljubcic V, Menzies KJ, Huang JH, Saleem A, Hood DA. Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell*. 2008; 7: 2–12.
253. Crane JD, Devries MC, Safdar A, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. The Effect of Aging on Human Skeletal Muscle Mitochondrial and Intramyocellular Lipid Ultrastructure. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010; 65A: 119–28.
254. Distefano G, Standley RA, Dubé JJ, Carnero EA, Ritov VB, Stefanovic-Racic M, et al. Chronological Age Does not Influence *Ex-vivo* Mitochondrial Respiration and Quality Control in Skeletal Muscle. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2016; 72: glw102.
255. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM, Baar K, et al. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *Journal of applied physiology*. 2011; 111: 1066–71.
256. Eluamai A, Brooks K. Effect of aerobic exercise on mitochondrial DNA and aging. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 2013; 11: 1–5.
257. Safdar A, Hamadeh MJ, Kaczor JJ, Raha S, deBeer J, Tarnopolsky MA. Aberrant Mitochondrial Homeostasis in the Skeletal Muscle of Sedentary Older Adults. Agarwal S, editor. *PloS one*. 2010; 5: e10778.
258. Topinková E. Aging, disability and frailty. *Annals of nutrition & metabolism*. 2008; 52 Suppl 1: 6–11.
259. Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise Promotes Healthy Aging of Skeletal Muscle. *Cell metabolism*. 2016; 23: 1034–47.
260. Coggan AR, Spina RJ, King DS, Rogers MA, Brown M, Nemeth PM, et al. Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *Journal of applied physiology*. 1992; 72: 1780–6.

261. Delisle I. [Solitude in the elderly]. *The Canadian nurse*. 1998 ; 94: 42–3.
262. Wang X, Patterson BW, Smith GI, Kampelman J, Reeds DN, Sullivan SA, et al. A ~60-min brisk walk increases insulin-stimulated glucose disposal but has no effect on hepatic and adipose tissue insulin sensitivity in older women. *Journal of Applied Physiology*. 2013; 114: 1563–8.
263. Evans EM, Racette SB, Peterson LR, Villareal DT, Greiwe JS, Holloszy JO. Aerobic power and insulin action improve in response to endurance exercise training in healthy 77–87 yr olds. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 98: 40–5.
264. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s disease*. 2010; 22: 569–79.
265. Upmeier E, Lavonius S, Lehtonen A, Viitanen M, Isoaho H, Arve S. Serum lipids and their association with mortality in the elderly: a prospective cohort study. *Aging clinical and experimental research*. 2009; 21: 424–30.
266. Ravnskov U, de Lorgeril M, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018; 11: 959–70.
267. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384: 618–25.
268. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *The American Journal of Medicine*. 1987; 82: 54–60.
269. Fikenzer K, Fikenzer S, Laufs U, Werner C. Effects of endurance training on serum lipids. *Vascular Pharmacology*. 2018; 101: 9–20.
270. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167: 999.

271. Kelley GA, Kelley KS, Tran Z V. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis. *Preventive cardiology*. 2005; 8: 206–14.
272. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 58 p. Disponible sur : <https://www.who.int/dietphysicalactivity/global-PA-recs-2010.pdf>
273. WHO | Physical Activity and Older Adults. WHO. World Health Organization; 2015. [Consulté le 01 Novembre 2018]. Disponible sur: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/en/
274. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009; 41: 1510–30.
275. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (4): CD006489
276. Yu F, Swartwood RM. Feasibility and Perception of the Impact From Aerobic Exercise in Older Adults With Alzheimer’s Disease. *American Journal of Alzheimer’s Disease & Other Dementias*. 2012; 27: 397–405.
277. Rolland Y, Rival L, Pillard F, Lafont C, Rivère D, Albarède J, et al. Feasibility [corrected] of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 2000; 4: 109–13.
278. Frederiksen KS, Sobol N, Beyer N, Hasselbalch S, Waldemar G. Moderate-to-high intensity aerobic exercise in patients with mild to moderate Alzheimer’s disease: a pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014; 29: 1242–8.
279. Van Uffelen JGZ, Chinapaw MJM, Hopman-Rock M, Van Mechelen W. Feasibility and Effectiveness of a Walking Program for Community-Dwelling Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2009; 17: 398–415.

280. V. Billat. Physiologie et méthodologie de l'entraînement. De la théorie à la pratique. Science & Sports. De Boeck, 1998, 220p.
281. Haute Autorité de Santé - Comprendre pour agir sur les événements indésirables associés aux soins (EIAS). [consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011561/fr/comprendre-pour-agir-sur-les-evenements-indesirables-associes-aux-soins-eias
282. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005; 22: 31–34.
283. Yu F, Kolanowski A, Raiford K, al. et. Facilitating aerobic exercise training in older adults with Alzheimer's disease. *Geriatric nursing*. 1993; 30: 250–9.
284. Yu F. Guiding Research and Practice: A Conceptual Model for Aerobic Exercise Training in Alzheimer's Disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementia*. 2011; 26: 184–94.
285. Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H, Almeida C, Bom De Araujo N, Vasques PE, et al. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014; 72: 190–196.
286. Frederiksen KS, Sobol N, Beyer N, Hasselbalch S, Waldemar G. Moderate-to-high intensity aerobic exercise in patients with mild to moderate alzheimer's disease: a pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014; 29: 1242–8.
287. Sobol NA, Dall CH, Høgh P, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, et al. Change in Fitness and the Relation to Change in Cognition and Neuropsychiatric Symptoms After Aerobic Exercise in Patients with Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2018; 65: 137–45.

288. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS one*. 2017; 12: e0170547.
289. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease*. 2016; 50: 443–53.
290. Yu F, Thomas W, Nelson NW, Bronas UG, Dysken M, Wyman JF. Impact of 6-month aerobic exercise on Alzheimer's symptoms. *Journal of applied gerontology*. 2015; 34: 484–500.
291. Yu F, Savik K, Wyman JF, Bronas UG. Maintaining physical fitness and function in Alzheimer's disease: a pilot study. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. 2011; 26: 406–12.
292. Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-Month Walking Program Changes Cognitive and ADL Performance in Patients With Alzheimer. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2011; 26: 381–8.
293. Kemoun G, Thibaud M, Roumagne N, Carette P, Albinet C, Toussaint L, et al. Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2010; 29: 109–14.
294. Cott CA, Dawson P, Sidani S, Wells D. The Effects of a Walking/Talking Program on Communication, Ambulation, and Functional Status in Residents with Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2002; 16: 81–7.
295. Tappen RM, Roach KE, Applegate EB, Stowell P. Effect of a combined walking and conversation intervention on functional mobility of nursing home residents with Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2000 ;14: 196–201.

296. Sobol NA, Dall CH, Høgh P, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, et al. Change in Fitness and the Relation to change in Cognition and Neuropsychiatric Symptoms After Aerobic Exercise in Patients with Mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018; 65 :137–145.
297. Cott CA, Dawson P, Sidani S, Wells D. The effects of a walking/talking program on communication, ambulation, and functional status in residents with Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2002; 16: 81–7.
298. Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging & mental health*. 2008; 12: 72–80.
299. Allard JS, Ntekim O, Johnson SP, Ngwa JS, Bond V, Pinder D, et al. APOE ϵ 4 impacts up-regulation of brain-derived neurotrophic factor after a six-month stretch and aerobic exercise intervention in mild cognitively impaired elderly African Americans: A pilot study. *Experimental Gerontology*. 2017; 87: 129–36.
300. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of neurology*. 2010; 67: 71–9.
301. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (4): CD005381.
302. Brown AD, McMorris CA, Longman RS, Leigh R, Hill MD, Friedenreich CM, et al. Effects of cardiorespiratory fitness and cerebral blood flow on cognitive outcomes in older women. *Neurobiology of Aging*. 2010; 31: 2047–57
303. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001; 33: 772–7.

304. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*. 2011; 269: 107–17.
305. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine*. 2010; 72: 239–52.
306. Bassuk SS, Wypij D, Berkman LF. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *American journal of epidemiology*. 2000; 151: 676–88.
307. Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, Pitkälä KH. Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2014; 38: 347–65.
308. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PGHM, van Berckel BNM, Scheltens P, Scherder EJA, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Research Reviews*. 2016; 25: 13–23.
309. Tyndall A V., Clark CM, Anderson TJ, Hogan DB, Hill MD, Longman RS, et al. Protective Effects of Exercise on Cognition and Brain Health in Older Adults. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2018; 46: 215–23.
310. McGough E, Kirk-Sanchez N, Liu-Ambrose T. Integrating Health Promotion Into Physical Therapy Practice to Improve Brain Health and Prevent Alzheimer Disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2017; 41: S55–62.
311. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*. 2003; 14: 125–30.

312. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. In: Angevaren M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; (3): CD005381.
313. Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, et al. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of aging research*. 2013; 2013: 861893.
314. Varela S, Ayán C, Cancela JM, Martín V. Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: a randomized pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2012; 26: 442–50.
315. van Uffelen JGZ, Chinapaw MJM, van Mechelen W, Hopman-Rock M. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*. 2008; 42: 344–51.
316. Scherder EJA, Van Paasschen J, Deijen J-B, Van Der Knokke S, Orlebeke JFK, Burgers I, et al. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health*. 2005;9 : 272–80.
317. Palleschi L, Vetta F, De Cennaro E, Idone G, Sottosanti C, Gianni W, et al. Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of Alzheimer type. *Archive. Gerontology. Geriatrics*. 1996; 22: 47–50.
318. Friedman R, Tappen RM. The Effect of Planned Walking on Communication in Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991; 39: 650–4.
319. Eggermont LHP, Swaab DF, Hol EM, Scherder EJA. Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009; 80: 802–4.

320. Bossers WJR, Van Der Woude LHV, Boersma F, Hortobágyi T, Scherder EJA, Van Heuvelen MJG. A 9-Week Aerobic and Strength Training Program Improves Cognitive and Motor Function in Patients with Dementia: A Randomized, Controlled Trial. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015; 23: 1106–16.
321. Yu F, Vock DM, Barclay TR. Executive function: Responses to aerobic exercise in Alzheimer's disease. *Geriatric nursing*. 2018; 39: 219–224.
322. Maness LM, Kastin AJ, Weber JT, Banks WA, Beckman BS, Zadina JE. The neurotrophins and their receptors: structure, function, and neuropathology. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1994; 18: 143–59.
323. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*. 1987 ; 237: 1154–62.
324. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO journal*. 1982; 1: 549–53.
325. Maisonpierre P, Belluscio L, Squinto S, Ip N, Furth M, Lindsay R, et al. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*. 1990; 247: 1446–51.
326. Hallböök F, Ibáñez CF, Persson H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron*. 1991; 6: 845–58.
327. Ip NY, Ibáñez CF, Nye SH, McClain J, Jones PF, Gies DR, et al. Mammalian neurotrophin-4: structure, chromosomal localization, tissue distribution, and receptor specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992; 89: 3060–4.
328. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *Journal of pharmacological sciences*. 2003; 91: 267–70.

329. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learning & memory*. 2002; 9: 224–37.
330. Ventriglia M, Zanardini R, Bonomini C, Zanetti O, Volpe D, Pasqualetti P, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases. *BioMed research international*. 2013; 2013: 901082.
331. Fumagalli F, Racagni G, Riva MA. The expanding role of BDNF: a therapeutic target for Alzheimer's disease? *The pharmacogenomics journal*. 2005; 6: 8–15.
332. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007; 90: 397–406.
333. Pruunsild P, Sepp M, Orav E, Koppel I, Timmusk T. Identification of cis-elements and transcription factors regulating neuronal activity-dependent transcription of human BDNF gene. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011; 31: 3295–308.
334. Kawamoto Y, Nakamura S, Nakano S, Oka N, Akiguchi I, Kimura J. Immunohistochemical localization of brain-derived neurotrophic factor in adult rat brain. *Neuroscience*. 1996; 74: 1209–26.
335. Wetmore C, Ernfors P, Persson H, Olson L. Localization of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. *Experimental neurology*. 1990; 109: 141–52.
336. Colombo E, Bedogni F, Lorenzetti I, Landsberger N, Previtali SC, Farina C. Autocrine and immune cell-derived BDNF in human skeletal muscle: implications for myogenesis and tissue regeneration. *The Journal of pathology*. 2013; 231: 190–8.

337. Prigent-Tessier A, Quirié A, Maguin-Gaté K, Szostak J, Mossiat C, Nappey M, et al. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain-derived neurotrophic factor expression. *Cardiovascular Research*. 2013; 100: 374–82.
338. Müller D, Davidoff MS, Bargheer O, Paust H-J, Pusch W, Koeva Y, et al. The expression of neurotrophins and their receptors in the prenatal and adult human testis: evidence for functions in Leydig cells. *Histochemistry and Cell Biology*. 2006 ; 126: 199–211.
339. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Letters*. 2000; 470: 113–7.
340. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth factors*. 2004; 22: 123–31.
341. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Maetzler W, Wittorf A, et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer’s disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*. 2007; 41: 387–94.
342. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2004; 306: 487–91.
343. Binder DK and Scharfan HE. Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*. 2004; 22: 123–131.
344. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112: 257–69.
345. Soliman F, Glatt CE, Bath KG, Levita L, Jones RM, Pattwell SS, et al. A Genetic Variant BDNF Polymorphism Alters Extinction Learning in Both Mouse and Human. *Science*. 2010; 327: 863–6.

346. Lim YY, Villemagne VL, Laws SM, Ames D, Pietrzak RH, Ellis KA, et al. BDNF Val66Met, A β amyloid, and cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2013; 34: 2457–64.
347. Kim A, Fagan AM, Goate AM, Benzinger TLS, Morris JC, Head D. Lack of an association of BDNF Val66Met polymorphism and plasma BDNF with hippocampal volume and memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2015; 15: 625–643.
348. Shen T, You Y, Joseph C, Mirzaei M, Klistorner A, Graham SL, et al. BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging and disease*. 2018 ;9: 523–36.
349. Skaper SD. Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods In Molecular Medicine*. 2018; 1727: 1–17.
350. Huang EJ, Reichardt LF. Trk Receptors: Roles in Neuronal Signal Transduction. *Annual Review of Biochemistry*. 2003; 72: 609–42.
351. Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. *Neurochemical research*. 1996 ; 21: 929–38.
352. Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, et al. ProBDNF Induces Neuronal Apoptosis via Activation of a Receptor Complex of p75NTR and Sortilin. *Journal of Neuroscience*. 2005 ; 25: 5455–63.
353. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006; 361: 1545–64.

354. Bamji SX, Majdan M, Pozniak CD, Belliveau DJ, Aloyz R, Kohn J, et al. The p75 Neurotrophin Receptor Mediates Neuronal Apoptosis and Is Essential for Naturally Occurring Sympathetic Neuron Death. *The Journal of Cell Biology*. 1998; 140: 911–23.
355. Notaras M, van den Buuse M. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. *The Neuroscientist*. 2018 ; 107385841881014.
356. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998 ;37: 1553–61.
357. Marie C, Pedard M, Quirié A, Tessier A, Garnier P, Totoson P, et al. Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium: A new actor of brain function? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018; 38: 935–49.
358. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2002; 87: 728–34.
359. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 ;50: 431–8.
360. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2010; 298: R372-7.
361. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V., Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*. 2009; 94: 1062–9.

362. Bayas A, Hummel V, Kallmann BA, Karch C, Toyka K V, Rieckmann P. Human cerebral endothelial cells are a potential source for bioactive BDNF. *Cytokine*. 2002 ; 19: 55–8.
363. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience letters*. 2002; 328: 261–4.
364. Macdonald JA, Murugesan N, Pachter JS. Endothelial cell heterogeneity of blood-brain barrier gene expression along the cerebral microvasculature. *Journal of Neuroscience Research*. 2010; 88: 1457–74.
365. Banoujaafar H, Monnier A, Pernet N, Quirié A, Garnier P, Prigent-Tessier A, et al. Brain BDNF levels are dependent on cerebrovascular endothelium-derived nitric oxide. *European Journal of Neuroscience*. 2016; 44: 2226–35.
366. Helan M, Aravamudan B, Hartman WR, Thompson MA, Johnson BD, Pabelick CM, et al. BDNF secretion by human pulmonary artery endothelial cells in response to hypoxia. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2014; 68: 89–97.
367. Ebadi M, Bashir RM, Heidrick ML, Hamada FM, Refaey HE, Hamed A, et al. Neurotrophins and their receptors in nerve injury and repair. *Neurochemistry international*. 1997; 30: 347–74.
368. Scharfman H, Goodman J, Macleod A, Phani S, Antonelli C, Croll S. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Experimental Neurology*. 2005; 192: 348–56.
369. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *Journal of Neurochemistry*. 2002; 82: 1367–75.

370. Wang L, Chang X, She L, Xu D, Huang W, Poo M. Autocrine Action of BDNF on Dendrite Development of Adult-Born Hippocampal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2015; 35: 8384–93.
371. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *The Journal of neuroscience*. 2001; 21: 6706–17.
372. Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 129: 1659–73.
373. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993; 361: 31–9.
374. Lu B, Gottschalk W. Modulation of hippocampal synaptic transmission and plasticity by neurotrophins. *Progress in brain research*. 2000; 128: 231–41.
375. Alonso M, Vianna MRM, Izquierdo I, Medina JH. Signaling mechanisms mediating BDNF modulation of memory formation in vivo in the hippocampus. *Cellular and molecular neurobiology*. 2002; 22: 663–74.
376. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *The EMBO journal*. 2000; 19: 1290–300.
377. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Molecular endocrinology*. 2001; 15: 1748–57.
378. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective deletion of *Bdnf* in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *The Journal of neuroscience* . 2007; 27: 14265–74.

379. Nonomura T, Tsuchida A, Ono-Kishino M, Nakagawa T, Taiji M, Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy expenditure through the central nervous system in obese diabetic mice. *International journal of experimental diabetes research*. 2001; 2: 201–9.
380. Yamanaka M, Itakura Y, Ono-Kishino M, Tsuchida A, Nakagawa T, Taiji M. Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ameliorates glucose metabolism and prevents pancreatic exhaustion in diabetic mice. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2008; 105: 395–402.
381. Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, Nonomura T, Ono M, Hirota F, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes*. 2000; 49: 436–44.
382. Yamanaka M, Itakura Y, Inoue T, Tsuchida A, Nakagawa T, Noguchi H, et al. Protective effect of brain-derived neurotrophic factor on pancreatic islets in obese diabetic mice. *Metabolism: clinical and experimental*. 2006; 55: 1286–92.
383. Chalidakov GN, Tonchev AB, Manni L, Hristova MG, Nikolova V, Fiore M, et al. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R et al (2007) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 50:431-438. *Diabetologia*. 2007; 50: 1781–2.
384. Gray J, Yeo GSH, Cox JJ, Morton J, Adlam A-LR, Keogh JM, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*. 2006; 55: 3366–71.
385. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature genetics*. 2009; 41: 18–24.

386. Lockhart ST, Turrigiano GG, Birren SJ. Nerve growth factor modulates synaptic transmission between sympathetic neurons and cardiac myocytes. *The Journal of neuroscience*. 1997; 17: 9573–82.
387. Yang B, Slonimsky JD, Birren SJ. A rapid switch in sympathetic neurotransmitter release properties mediated by the p75 receptor. *Nature neuroscience*. 2002; 5: 539–45.
388. Griffioen KJ, Wan R, Brown TR, Okun E, Camandola S, Mughal MR, et al. Aberrant heart rate and brainstem brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling in a mouse model of Huntington’s disease. *Neurobiology of aging*. 2012; 33: 1481.e1-5.
389. Wan R, Weigand LA, Bateman R, Griffioen K, Mendelowitz D, Mattson MP. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *Journal of Neurochemistry*. 2014; 129: 573–80.
390. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, Preis SR, Chen TC, Vorgas D, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA neurology*. 2014; 71: 55–61.
391. Gunstad J, Benitez A, Smith J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T, et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated With Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2008; 21: 166–70.
392. Balietti M, Giuli C, Conti F. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer’s Disease: Are There Methodological Biases? *Molecular Neurobiology*. 2018; 55: 6661-6672.
393. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer’s disease. *Journal of Neural Transmission*. 2006; 113: 1217–24.

394. Angelucci F, Spalletta G, di Iulio F, Ciaramella A, Salani F, Colantoni L, et al. Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) patients are characterized by increased BDNF serum levels. *Current Alzheimer research*. 2010; 7: 15–20.
395. O SE, Hobson V, Hall JR, Waring SC, Chan W, Massman P, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009; 17: 337–41.
396. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramee GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991; 7: 695–702.
397. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain research Molecular brain research*. 1997; 49: 71–81.
398. Holsinger RM, Schnarr J, Henry P, Castelo VT, Fahnstock M. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. *Brain research Molecular brain research*. 2000; 76: 347–54.
399. Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnstock M. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2005; 93: 1412–21.
400. Murer M., Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 2001; 63: 71–124.
401. Burbach GJ, Hellweg R, Haas CA, Del Turco D, Deicke U, Abramowski D, et al. Induction of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Plaque-Associated Glial Cells of Aged APP23 Transgenic Mice. *Journal of Neuroscience*. 2004; 24: 2421–30.

402. Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda H. Serum BDNF, TNF- α and IL-1 β levels in dementia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2006; 256: 402–6.
403. Baliotti M, Giuli C, Fattoretti P, Fabbietti P, Papa R, Postacchini D, et al. Effect of a Comprehensive Intervention on Plasma BDNF in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017; 57: 37–43.
404. Ng T, Ho C, Tam W, Kua E, Ho R, Ng TKS, et al. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20: 257.
405. Ciaramella A, Salani F, Bizzoni F, Orfei MD, Langella R, Angelucci F, et al. The stimulation of dendritic cells by amyloid beta 1–42 reduces BDNF production in Alzheimer's disease patients. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013; 32: 29–32.
406. Garzon DJ, Fahnestock M. Oligomeric Amyloid Decreases Basal Levels of Brain-Derived Neurotrophic factor (BDNF) mRNA via Specific Downregulation of BDNF Transcripts IV and V in Differentiated Human Neuroblastoma Cells. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27: 2628–35.
407. Zheng Z, Sabirzhanov B, Keifer J. Oligomeric amyloid- β inhibits the proteolytic conversion of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), AMPA receptor trafficking, and classical conditioning. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285: 34708–17.
408. Wong J, Higgins M, Halliday G, Garner B. Amyloid beta selectively modulates neuronal TrkB alternative transcript expression with implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2012; 210: 363–74.
409. Faria MC, Santos Gonçalves G, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, Túlio M, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research*. 2014; 53: 166–72.

410. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*. 2003; 112: 257–69.
411. Ninan I, Bath KG, Dagar K, Perez-Castro R, Plummer MR, Lee FS, et al. The BDNF Val66Met Polymorphism Impairs NMDA Receptor-Dependent Synaptic Plasticity in the Hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 2010; 30: 8866–70.
412. Lim YY, Villemagne VL, Laws SM, Ames D, Pietrzak RH, Ellis KA, et al. Effect of BDNF Val66Met on memory decline and hippocampal atrophy in prodromal Alzheimer’s disease: a preliminary study. *PloS one*. 2014; 9: e86498.
413. Yeebo MF. Ethnic differences in BDNF Val66Met polymorphism. *British Journal of Psychiatry*. 2015; 207: 363.
414. Fukumoto N, Fujii T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai S-J, Matsushita S, et al. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of *BDNF* on susceptibility to Alzheimer’s disease: New data and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009; 153B: 235–242.
415. Sonali N, Tripathi M, Sagar R, Vivekanandhan S. Val66Met polymorphism and BDNF levels in Alzheimer’s disease patients in North Indian population. *International Journal of Neuroscience*. 2013; 123: 409–16.
416. Chan CB, Ye K. Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling and functions. *Journal of neuroscience research*. 2017; 95: 328–35.
417. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*. 2005; 26: 115–23.
418. Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung H-D, Anders D, et al. Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiology of aging*. 2007; 28: 1436–45.

419. Toups MSP, Greer TL, Kurian BT, Grannemann BD, Carmody TJ, Huebinger R, et al. Effects of serum Brain Derived Neurotrophic Factor on exercise augmentation treatment of depression. *Journal of psychiatric research*. 2011; 45: 1301–6.
420. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Developmental Neurobiology*. 2010; 70: 289–97.
421. Sun Y, Evans J, Russell B, Kydd R, Connor B. A benzodiazepine impairs the neurogenic and behavioural effects of fluoxetine in a rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology*. 2013; 72: 20–8.
422. Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham BG, Carlson OD, Egan JM, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PloS one*. 2010;5 : e10099.
423. Boyuk B, Degirmencioglu S, Atalay H, Guzel S, Acar A, Celebi A, et al. Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*. 2014; 2014: 978143.
424. Bus BAA, Molendijk ML, Penninx BJWH, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 228–39.
425. Damirchi A, Hosseini F, Babaei P. Mental Training Enhances Cognitive Function and BDNF More Than Either Physical or Combined Training in Elderly Women With MCI: A Small-Scale Study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2018; 33: 20–9.
426. Hsiao Y-H, Hung H-C, Chen S-H, Gean P-W. Social Interaction Rescues Memory Deficit in an Animal Model of Alzheimer's Disease by Increasing BDNF-Dependent Hippocampal Neurogenesis. *The Journal of Neuroscience*. 2014; 34: 16207–19.

427. Salinas J, Beiser A, Himali JJ, Satizabal CL, Aparicio HJ, Weinstein G, et al. Associations between social relationship measures, serum brain-derived neurotrophic factor, and risk of stroke and dementia. *Alzheimer's & dementia*. 2017; 3: 229–37.
428. Boschen KE, Criss KJ, Palamarchouk V, Roth TL, Klintsova AY. Effects of developmental alcohol exposure vs. intubation stress on BDNF and TrkB expression in the hippocampus and frontal cortex of neonatal rats. *International journal of developmental neuroscience*. 2015; 43: 16–24.
429. Tsuchimine S, Sugawara N, Ishioka M, Yasui-Furukori N. Preanalysis storage conditions influence the measurement of brain-derived neurotrophic factor levels in peripheral blood. *Neuropsychobiology*. 2014; 69: 83–8.
430. Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain research bulletin*. 2007; 73: 143–9.
431. Leyhe T, Stransky E, Eschweiler GW, Buchkremer G, Laske C. Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2008; 258: 124–8.
432. Griffin ÉW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & behavior*. 2011; 104: 934–41.
433. Nofuji Y, Suwa M, Sasaki H, Ichimiya A, Nishichi R, Kumagai S. Different circulating brain-derived neurotrophic factor responses to acute exercise between physically active and sedentary subjects. *Journal of sports science & medicine*. 2012; 11: 83–8.
434. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*. 2015; 60: 56–64.

435. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*. 1995; 373: 109.
436. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*. 2013; 18: 649–59.
437. Spiegelman BM. Transcriptional control of mitochondrial energy metabolism through the PGC1 coactivators. *Novartis Foundation symposium*. 2007; 287: 60-3; discussion 63-9.
438. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 α gene in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2003; 546: 851–8.
439. Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5--An updated review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016; 20: 689–97.
440. Coelho FG de M, Gobbi S, Andreatto CAA, Corazza DI, Pedroso RV, Santos-Galduróz RF. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2013; 56: 10–5.
441. Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2010; 61: 533–41.
442. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports medicine*. 2010; 40: 765–801.
443. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage*. 2016; 131: 142–54.

444. Marusiak J, Żeligowska E, Mencil J, Kisiel-Sajewicz K, Majerczak J, Zoladz J, et al. Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2015; 47: 372–5.
445. Nascimento C, Pereira J, Andrade L, Garuffi M, Talib L, Forlenza O, et al. Physical Exercise in MCI Elderly Promotes Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF Peripheral Levels. *Current Alzheimer Research*. 2014; 11: 799–805.
446. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *Journal of Alzheimer's disease*. 2015; 43: 81–91.
447. Zoladz JA, Majerczak J, Żeligowska E, Mencil J, Jaskolski A, Jaskolska A, et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2014; 65: 441–8.
448. Schega L, Peter B, Brigadski T, Leßmann V, Isermann B, Hamacher D, et al. Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2016; 19: 941–5.
449. Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in human neuroscience*. 2014; 8: 985.
450. Pereira DS, de Queiroz BZ, Miranda AS, Rocha NP, Felício DC, Mateo EC, et al. Effects of Physical Exercise on Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Depressive Symptoms in Elderly Women—A Randomized Clinical Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013; 94: 1443–50.

451. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108: 3017–22.
452. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiology of aging*. 2011; 32: 1304–19.
453. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *Journal of Alzheimer's disease* . 2015; 43: 81–91.
454. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The Effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PloS one*. 2016; 11. e0163037.
455. Schmolesky MT, Webb DL, Hansen RA. The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. *Journal of sports science & medicine*. 2013; 12: 502–11.
456. Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *Journal of applied physiology*. 2015; 119: 1363–73.
457. WHO | World report on ageing and health. WHO. 2015.[consulté le 26 Mars 2017]. Disponible sur: <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
458. Bosboom PR, Alfonso H, Almeida OP. Determining the Predictors of Change in Quality of Life Self-ratings and Carer-ratings for Community-dwelling People With Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2013;27(4):363–71.

459. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Quality of life in Alzheimer's Disease: Patient and caregiver reports. *Journal of Mental Health and Aging*. 1999; 5: . 21-32.
460. Arrieta H, Rezola-Pardo C, Echeverria I, Iturburu M, Gil SM, Yanguas JJ, et al. Physical activity and fitness are associated with verbal memory, quality of life and depression among nursing home residents: preliminary data of a randomized controlled trial. *BMC geriatrics*. 2018; 18: 80.
461. van Uffelen JGZ, Chin A Paw MJM, Hopman-Rock M, van Mechelen W. The effect of walking and vitamin B supplementation on quality of life in community-dwelling adults with mild cognitive impairment: a randomized, controlled trial. *Quality of Life Research*. 2007; 16: 1137–46.
462. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008; 300: 1027–37.
463. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *African health sciences*. 2016 ; 16: 1045–55.
464. Yu F, Nelson NW, Savik K, Wyman JF, Dysken M, Bronas UG. Affecting cognition and quality of life via aerobic exercise in Alzheimer's disease. *Western journal of nursing research*. 2013; 35: 24–38.
465. Wolak A, Novella J-L, Drame M, Guillemin F, Di Pollina L, Ankri J, et al. Transcultural adaptation and psychometric validation of a French-language version of the QoL-AD. *Aging & mental health*. 2009; 13: 593–600.

466. Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2008; 59: 119–32.
467. Rose C, Edwards K, Siegler J, Graham K, Caillaud C. Whole-body Cryotherapy as a Recovery Technique after Exercise: A Review of the Literature. *International Journal of Sports Medicine*. 2017; 38: 1049–60.
468. Gimenez M, Servera E, Salinas W. Square-wave endurance exercise test (SWEET) for training and assessment in trained and untrained subjects. I. Description and cardiorespiratory responses. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1982; 49: 359–68.
469. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1990; 82: 2286–322.
470. Astrand PO. Physical performance as a function of age. *Journal of the American Medical Association*. 1968; 205: 729–33.
471. Duncan MJ, Mota J, Carvalho J, Nevill AM. An Evaluation of Prediction Equations for the 6 Minute Walk Test in Healthy European Adults Aged 50-85 Years. *PloS one*. 2015; 10: e0139629.
472. Rey A. L'Examen clinique en psychologie (3^{ème} édition). Paris: Press Universitaire de France, 1970, 222p
473. Dougherty RJ, Schultz SA, Boots EA, Ellingson LD, Meyer JD, Van Riper S, et al. Relationships between cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and episodic memory in a population at risk for Alzheimer's disease. *Brain and Behavior*. 2017; 7: e00625.

474. Loring DW, Goldstein FC, Chen C, Drane DL, Lah JJ, Zhao L, et al. False-Positive Error Rates for Reliable Digit Span and Auditory Verbal Learning Test Performance Validity Measures in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer Disease. *Archives of clinical neuropsychology*. 2016; 31: 313–31.
475. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosomatic medicine*. 2002; 64: 510–9.
476. Hsiao Y-H, Chang C-H, Gean P-W. Impact of social relationships on Alzheimer’s memory impairment: mechanistic studies. *Journal of Biomedical Science*. 2018 ; 25:3.
477. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353: 487–97.
478. Hannan AL, Hing W, Simas V, Climstein M, Coombes JS, Jayasinghe R, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access Journal of Sports Medicine*. 2018; 9: 1–17.
479. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62: 584–92.
480. Bouaziz W, Schmitt E, Vogel T, Lefebvre F, Remetter R, Lonsdorfer E, et al. Effects of Interval Aerobic Training Program with Recovery bouts on cardiorespiratory and endurance fitness in seniors. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2018; 28: 2284–92.
481. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013; 28: 90–9.

482. Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in human neuroscience*. 2014; 8: 985.
483. El-Tamawy MS, Abd-Allah F, Ahmed SM, Darwish MH, Khalifa HA. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation*. 2014; 34: 209–13.
484. Schulz K-H, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2004; 225: 11–8.
485. de la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014; 24: 1954–60.
486. Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz-Salzbürger E, Buchkremer G, et al. Correlation of BDNF and IL-6 serum concentrations in Alzheimer's disease. *Neurology Psychiatry and Brain Research*. 2004; 12: 21–24.
487. Babaei P, Azali Alamdari K, Soltani Tehrani B, Damirchi A. Effect of six weeks of endurance exercise and following detraining on serum brain derived neurotrophic factor and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2013; 53: 437–43.
488. Damirchi A, Tehrani BS, Alamdari KA, Babaei P. Influence of Aerobic Training and Detraining on Serum BDNF, Insulin Resistance, and Metabolic Risk Factors in Middle-Aged Men Diagnosed With Metabolic Syndrome. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2014; 24: 513–8.
489. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2014; 25: 89–98.

490. Kimura N, Takahashi M, Tashiro T, Terao K. Amyloid β up-regulates brain-derived neurotrophic factor production from astrocytes: Rescue from amyloid β -related neuritic degeneration. *Journal of Neuroscience Research*. 2006; 84: 782–9.
491. Lewin GR, Barde Y-A. Physiology of the Neurotrophins. *Annual Review of Neuroscience*. 1996; 19: 289–317.
492. Dougherty RJ, Moon HY, Boots EA, Becke A, Düzel E, Wagner M, et al. The effect of aerobic exercise training on serum BDNF in preclinical alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2018; 14: 986.
493. Arnett SW, Laity JH, Agrawal SK, Cress ME. Aerobic reserve and physical functional performance in older adults. *Age and ageing*. 2008; 37: 384–9.
494. Lovell DI, Cuneo R, Gass GC. Can aerobic training improve muscle strength and power in older men? *Journal of aging and physical activity*. 2010; 18: 14–26.
495. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients. *Circulation*. 2007; 115: 3086–94.
496. Lepretre P-M, Vogel T, Brechat P-H, Dufour S, Richard R, Kaltenbach G, et al. Impact of short-term aerobic interval training on maximal exercise in sedentary aged subjects. *International Journal of Clinical Practice*. 2009; 63: 1472–8.
497. Daussin FN, Ponsot E, Dufour SP, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Geny B, et al. Improvement of VO₂ max, by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training. *European Journal of Applied Physiology*. 2007; 101: 377–83.
498. Montero D, Díaz-Cañestro C. Endurance training and maximal oxygen consumption with ageing: Role of maximal cardiac output and oxygen extraction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016; 23: 733–43.

499. Brightwell CR, Markofski MM, Moro T, Fry CS, Porter C, Volpi E, et al. Moderate-intensity aerobic exercise improves skeletal muscle quality in older adults. *Translational Sports Medicine*. 2019; 2: 109–19.
500. Daussin FN, et al. Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008; 295: R264–72.
501. Bautmans I, Lambert M, Mets T. The six-minute walk test in community dwelling elderly: influence of health status. *BMC Geriatrics*. 2004; 4: 6.
502. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *European Respiratory Journal*. 1999; 14: 270–4.
503. Callisaya ML, Launay CP, Srikanth VK, Verghese J, Allali G, Beauchet O. Cognitive status, fast walking speed and walking speed reserve—the Gait and Alzheimer Interactions Tracking (GAIT) study. *GeroScience*. 2017; 39: 231–9.
504. Ries JD, Echtertnach JL, Nof L, Gagnon Blodgett M. Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change Scores for the Timed “Up & Go” Test, the Six-Minute Walk Test, and Gait Speed in People With Alzheimer Disease. *Physical Therapy*. 2009; 89: 569–79.
505. Larsen A, Aarsland T, Kristiansen M, Haugland A, Dickstein K. Assessing the effect of exercise training in men with heart failure. Comparison of maximal, submaximal and endurance exercise protocols. *European Heart Journal*. 2001; 22: 684–92.
506. Delamplé D, Chavignay É, Prefaut C. Réentraînement à l’effort à domicile et niveau d’activité physique à un an chez les patients BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015; 32: 903–12.

507. Miu D, Edin F, Szeto S, Mak Y. A randomised controlled trial on the effect of exercise on physical, cognitive and affective function in dementia subjects. *Asian Journal of Gerontology & Geriatrics*. 2008; 3: 8–16.
508. Rikli RE, Jones CJ. The Reliability and Validity of a 6-Minute Walk Test as a Measure of Physical Endurance in Older Adults. *Journal of Aging and Physical Activity*. 1998; 6: 363–75.
509. Sanders LMJ, Hortobágyi T, la Bastide-van Gemert S, van der Zee EA, van Heuvelen MJG. Dose-response relationship between exercise and cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Regnaud J-P, editor. *PloS one*. 2019; 14: e0210036.
510. Cammisuli DM, Innocenti A, Fusi J, Franzoni F, Pruneti C. Aerobic exercise effects upon cognition in Alzheimer’s Disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Archives italiennes de biologie*. 2018; 156: 54–63.
511. Sudo M, Komiyama T, Aoyagi R, Nagamatsu T, Higaki Y, Ando S. Executive function after exhaustive exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 2017 ; 117: 2029–38.
512. Cipryan L, Tschakert G, Hofmann P. Acute and Post-Exercise Physiological Responses to High-Intensity Interval Training in Endurance and Sprint Athletes. *Journal of sports science & medicine*. 2017; 16: 219–29.
513. Wright CB, Sacco RL, Rundek TR, Delman JB, Rabbani LE, Elkind MS V. Interleukin-6 is associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2006; 15: 34–8.
514. Pallechi L, Vetta F, De Gennaro E, Idone G, Sottosanti G, Gianni W, et al. Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of alzheimer type. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 1996; 22: 47–50.

515. Loprinzi PD. Does brain-derived neurotrophic factor mediate the effects of exercise on memory? *The Physician and Sportsmedicine*. 2019; 1–11.
516. Vagetti GC, Barbosa Filho VC, Moreira NB, Oliveira V de, Mazzardo O, Campos W de. Association between physical activity and quality of life in the elderly: a systematic review, 2000-2012. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2014; 36: 76–88.
517. Song D, Yu DSF. Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*. 2019; 93: 97–105.
518. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease. *Journal of American Medical Association*. 2008; 300: 1027–37.

Lievyn ENETTE

Faisabilité et comparaison d'un entraînement aérobic de type continu ou intermittent sur les capacités physiologiques, cognitives et la qualité de vie, chez des personnes âgées présentant un trouble neurocognitif majeur associé à la maladie d'Alzheimer.

Résumé

L'entraînement aérobic (EA) montre des bénéfices sur la santé des personnes âgées présentant la maladie d'Alzheimer (MA) mais les mécanismes physiologiques expliquant ceux-ci restent à analyser. Les objectifs de ce travail étaient d'étudier la faisabilité d'un EA de type continu (EATC) ou intermittent (EATI) durant 9 semaines et de comparer leur effet sur: la synthèse plasmatique du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNFp), l'endurance cardiorespiratoire (EC), les capacités cognitives et la qualité de vie (QdV), chez des personnes âgées présentant la MA. Après EATC et EATI, aucun effet n'a été observé sur le taux de BDNFp et les performances cognitives. Une amélioration des paramètres d'endurance a été trouvée. La QdV était améliorée après EATC. Ce travail a montré que l'EATC et l'EATI sont faisables et efficaces indifféremment pour améliorer l'EC. L'EATC a eu un impact positif sur la QdV, mais les 2 types d'EA n'ont pas eu d'effet sur la synthèse de BDNFp et les capacités cognitives.

Mots-clés : entraînement aérobic, entraînement continu, entraînement intermittent, endurance cardiorespiratoire, capacité cognitive, BDNF, qualité de vie, Alzheimer.

Résumé en anglais

Aerobic training (AT) shows health benefits for older with Alzheimer disease, but the physiological mechanisms that explain these remain to be analyzed. The objectives of this work were to study the feasibility of continuous aerobic training (CAT) or interval aerobic training (IAT) over 9 weeks and to compare their effect on brain derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level, aerobic fitness, cognitive capacities and quality of life (QoL) in older with AD. No significant changes in terms of BDNF plasma level and cognitive performance was measured but a significantly improvement of endurance parameters was found. QoL was improved after CAT. This work shown that CAT and IAT are both feasible and equally effective to improve aerobic fitness. CAT had a positive impact on QoL, but both aerobic training failed to induce significant BDNF responses and improve cognitive performances.

Keywords: Aerobic training, continuous training, interval training, BDNF, cognitive capacity, quality of life, Alzheimer disease.

Annexes

Annexe 1



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTÉ



Etude MARAE

❖ Séance 1 :

1. Pratiquer une activité physique régulière est bonne pour la santé. Vrai Faux
2. Pratiquer une activité physique adaptée permet d'améliorer les capacités cardiaques.
Vrai Faux
3. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'être moins essoufflé quand je monte mon escalier :
Vrai Faux
4. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'agir sur le cholestérol :
Vrai Faux
5. L'activité physique permet de dépenser des calories : Vrai Faux
6. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'agir positivement sur ma tension artérielle :
Vrai Faux
7. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTÉ



Etude MARAE

❖ Séance 2 :

1. Avec l'âge, mon risque de chute augmente :
Vrai Faux
2. Pratiquer une activité physique adaptée permet de diminuer ce risque :
Vrai Faux
3. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'avoir un meilleur équilibre :
Vrai Faux
4. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet de faire de plus grands pas :
Vrai Faux
5. Lorsque que je fais du bèlè je fais de l'activité physique :
Vrai Faux
6. Pratiquer une activité physique adaptée me permet plus facilement de franchir des obstacles :
Vrai Faux
7. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTÉ

Etude MARAE



❖ Séance 3 :

1. A mon âge, faire de la musculation est bonne pour la santé :
Vrai Faux
2. Pratiquer une activité physique adaptée permet de marcher plus vite :
Vrai Faux
3. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'avoir plus de force dans les cuisses :
Vrai Faux
4. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet de limiter la fonte des muscles :
Vrai Faux
5. Combien de pas par jour faut-il réaliser :
 - a) 3000 pas par jour
 - b) 5000 pas par jour
 - c) 10 000 pas par jour
6. Une activité physique régulière permet d'avoir plus de muscle :
Vrai Faux
7. Pratiquer une activité physique adaptée me permet plus facilement de porter mes petits-enfants :
Vrai Faux
8. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEÉ ET SANTÉ



Etude MARAE

❖ Séance 4 :

1. A mon âge, je peux avoir le diabète :
Vrai Faux
2. Pratiquer une activité physique adaptée permet de prévenir du diabète :
Vrai Faux
3. L'activité physique fait diminuer le taux de sucre dans le sang :
Vrai Faux
4. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'utiliser les sucres et les graisses :
Vrai Faux
5. La graisse se transforme en muscle :
Vrai Faux
6. Lorsque je monte un morne j'utilise plus de graisse que de sucre :
Vrai Faux
7. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTÉ



Etude MARAE

❖ Séance 5 :

1. A mon âge, faire de l'activité physique est possible :
Vrai Faux
2. Pratiquer une activité physique adaptée permet de mieux dormir :
Vrai faux
3. Faire une activité physique ouvre l'appétit :
Vrai Faux
4. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'être moins stressé :
Vrai Faux
5. Une activité physique régulière permet d'avoir des os plus solides :
Vrai Faux
6. Pratiquer une activité physique adaptée me permet d'être plus souple :
Vrai Faux
7. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTÉ



Etude MARAE

❖ Séance 6 :

1. Pratiquer une activité physique régulière est bonne pour la santé : Vrai Faux

2. Pratiquer une activité physique adaptée est possible quand j'ai un cancer :
Vrai Faux

3. Pratiquer une activité physique adaptée est possible quand j'ai le diabète :
Vrai Faux

4. Pratiquer une activité physique adaptée est possible quand j'ai la drépanocytose :
Vrai Faux

5. Pratiquer une activité physique adaptée est possible quand je fais de la tension :
Vrai Faux

6. Pratiquer une activité physique adaptée est possible quand je suis enceinte :
Vrai Faux

7. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTÉ



Etude MARAE

❖ Séance 7 :

1. Faire de l'activité physique adaptée permet d'être en bonne forme physique :
Vrai Faux
2. Pratiquer une activité physique adaptée permet vivre plus longtemps :
Vrai Faux
3. Faire un marathon est possible après 80 ans :
Vrai Faux
4. Aujourd'hui je fais autant de distance en marchant que mes parents :
Vrai Faux
5. Combien de kilomètres faisaient nos parents en marchant à l'époque :
 - i. 4 kilomètres
 - ii. 12 kilomètres
 - iii. 30 kilomètresVrai Faux
6. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTE



Etude MARAE

❖ Séance 8 :

1. Danser le compas est bonne pour la santé. Vrai Faux
2. Manger des légumes pays permet d'améliorer les capacités cardiaques. Vrai Faux
3. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet de ne pas prendre de poids : Vrai Faux
4. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'agir sur le cholestérol : Vrai Faux
5. L'activité physique permet de dépenser des calories : Vrai Faux
6. Manger trop salé peut faire monter ma tension : Vrai Faux
7. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'agir positivement sur ma tension artérielle : Vrai Faux
8. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....



ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTÉ



Etude MARAE

❖ Séance 9 :

1. Avec l'âge, mon risque de chute augmente :
Vrai Faux
2. Pratiquer une activité physique adaptée permet de diminuer ce risque :
Vrai Faux
3. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet d'avoir un meilleur équilibre :
Vrai Faux
4. La pratique régulière d'activité physique adaptée permet de faire de plus grands pas :
Vrai Faux
5. Lorsque que je fais du bèlè je fais de l'activité physique :
Vrai Faux
6. Pratiquer une activité physique adaptée me permet plus facilement de franchir des obstacles :
Vrai Faux
7. Citer deux activités physiques que vous connaissez :
.....
.....

Effect of Interval and Continuous Aerobic Training on Basal Serum and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Values in Seniors: A Systematic Review of Intervention Studies

Lievyn Enette,^{1,2} Thomas Vogel,^{2,3} Jean Luc Fanon,⁴ and Pierre Olivier Lang^{5,6}

Abstract

The purpose of this systematic review was to provide a comprehensive analysis of the available clinical trials analyzing, in seniors, the effect of interval aerobic training (IAT) and continuous aerobic training (CAT) on peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration. We identified 14 randomized or not-randomized intervention studies published up to January 2017 through a computer-assisted search (PUBMED, Pedro, and Science direct data bases). The five trials considering IAT and the nine considering CAT totalized 988 individuals (age range: 58.1–77 years). The parameters of aerobic training (AT) protocol in terms of frequency and intensity are the primary determinants of the BDNF response to AT. The interpretation of the relationship between AT and BDNF signaling pathway was very challenging when specific health conditions were taken into consideration. This was more particularly true with mild cognitive impairment or depressive symptoms. These findings argue in favor of a generalization of the practice of AT and show that the type of training is not the main determining factor of the increase in BDNF level, which results more from the combination of several factors such as intensity and frequency of sessions, duration of programs, and also some genetic determinant coding for BDNF protein. All these factors have to be carefully addressed in future researches in that field. Thus, further researches are still necessary to better the signaling pathway by which AT contributes to better health outcomes.

Keywords: aerobic training, endurance training, continuous aerobic training, intermittent aerobic training, brain-derived neurotrophic factor, aged people, senior

Introduction

THE WORLD'S POPULATION is aging steadily and the number of individuals aged 65 or older has nearly tripled over the last 50 years.¹ By 2025–2030, projections indicate that this population will still be growing up to 3.5 times as rapidly as the general population. This demographic shift toward an ever-increasing aging population is one of the humanity's greatest triumphs, but it also confronts our societies with enormous medical and societal challenges.²

Indeed, while aging must be considered a positive experience, lengthening life span is, however, not necessarily

synonymous with extending disability-free life expectancy.³ The aging process is intrinsically associated with a progressive decline in muscle strength and mass, and aerobic capacity. This contributes to reduced mobility, and impaired independency and quality of life.² In addition, the incidence of a plethora of chronic comorbid conditions increases with advancing age.⁴ Alzheimer's disease (AD) and related disorders are one of the first causes of dependency and disability in the aging and aged adult population worldwide.⁵ As the life expectancy lengthens and the population grows older and older, the number of cases and the associated burden are expected to dramatically increase.^{6,7}

¹Doctoral School in Life and Health Sciences, European Doctoral College (CDE), Strasbourg, France.

²Department of Physiology and EA-3072, Medicine School, Strasbourg University, Strasbourg, France.

³Geriatric Department, University Hospital, Strasbourg, France.

⁴Department of Geriatric and Gerontology, University Hospital Centre of Martinique, Fort de France, France.

⁵Health and Wellbeing Academy, Anglia Ruskin University, Cambridge, United Kingdom.

⁶Division of Geriatrics and Geriatric Rehabilitation, University Hospital of Lausanne (CHUV), Lausanne, Switzerland.

One of the pathogenic factors related to cognitive impairment is the reduced circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF).⁸ Member of the nerve growth factor family, BDNF, is widely expressed in the mammalian brain, especially in the hippocampus, but also in peripheral nervous system, and in the kidney or the prostate gland, for example.^{9,10} It plays an important role in memory process learning and is involved in cerebral plasticity, brain health, and improvement of neuron survival.¹¹ The BDNF signaling pathway positively acts in the central nervous system on neurons of the hippocampus, cortex, and basal forebrain. It supports neuron survival and growth, and modulates the differentiation of new neurons and synapses.¹² Furthermore, the BDNF signaling pathway at the hypothalamus level contributes, in part, to regulate energy homeostasis, body weight control, and feeding behavior. Outside the central nervous system, BDNF is involved in the regulation of fat oxidation in the skeletal muscle.^{13,14} In addition, for some authors, the BDNF blood level represents a highly valuable biomarker that can help both the diagnosis and prognosis of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders.¹⁵ It could also be considered a predictor of the treatment response, and an increased blood circulating level of BDNF is a biomarker of good mental health.¹⁵

The concentration of blood and brain BDNF eases off when people grow old and has been associated with neuronal loss during the course of neurodegenerative disorders like AD and Parkinson's disease (PD), and frontotemporal and Lewy bodies' dementia.^{16,17} Among the non-pharmacological therapies that are able to positively impact the BDNF level is the regular practice of physical activity. In animal studies, aerobic training (AT) increased the BDNF micro-RNA activity in the brain.^{18–21} With respect to good mental health, AT has also been recognized as being beneficial by the induction of neurogenesis and neuroplasticity, the improvement in skeletal muscle ability and spatial learning, the reduction of cardiovascular risk factors, and the enhancement of cognitive functions and mental abilities that help people deal with anxiety and depression.^{22–25}

Studies in humans have also investigated the health benefits of different types of AT. More particularly, the impact of continuous aerobic training (CAT—which consists in maintaining a submaximum intensity) and interval aerobic training (IAT—which are combined periods of intense workload with lesser workload or periods of rest) on the blood circulating BDNF level has been analyzed.^{26,27} Beyond the direct effect on the brain's functioning, it is the potential role played by the BDNF signaling pathway in the exercise-induced benefits on general health and other specific health conditions that were also more recently risen.²⁸

Four systematic reviews have already confirmed the booster effects of physical activity (acute or AT) on circulating BDNF concentrations in animal models, in healthy young adults, and individuals with other specific health conditions.^{29–32} One meta-analysis has also addressed the benefits and reliability of exercise training on BDNF expressions in humans.³³

The present systematic review is specifically focused on aged adults who represent the population with the higher risk and incidence of cognitive and degenerative disorders and where a sedentary lifestyle is also the most prevalent.³⁴ The main aim was to provide an overview of available in-

terventional clinical trials considering the effect of IAT or CAT on the basal peripheral BDNF concentration.

Materials and Methods

Search strategy

A comprehensive systematic search for articles published till January 31, 2017 was performed by a computer-assisted search in PubMed, PEDro, and Science direct databases. The entire search was conducted using the following key words: training, exercise, aerobic, BDNF, and elderly. In addition, all titles were manually searched for potential inclusion in this review; reference lists of articles retrieved, review articles, and position stands were examined for further relevant references.

Criteria for study inclusion/exclusion

Based on the title of the article and available excerpt, the articles were then evaluated for inclusion in the review using the following criteria:

Article type and study design. Original research articles reporting intervention studies (randomized controlled trial—RCT or not randomized trial) published in peer-reviewed journals were considered for inclusion. Full articles limited to the English language were extracted.

Population. Seniors were the targeted population with the selection of trials considering a sample of adults on average aged 60 years or older.

Intervention. The intervention must have been an endurance/AT program (low to high intensity). This included any exercise involving movement of large muscle groups (e.g., treadmill, walking, cycling, and rowing). Studies focusing on AT in multimodal or multicomponent training program were also considered (i.e., AT combined with muscle strengthening, balance exercises, and/or flexibility training and/or coordination training). Both IAT and CAT protocol were included. The studies that have reported physiological parameters such as heart rate (HR) and detailed the intensity, duration, frequency of training sessions, and the total duration of the exercise protocol were considered scientifically serious.

Outcome measures. Studies must have analyzed the impact of AT program on peripheral BDNF level and reported changes (posttraining and baseline measurement) due to the AT program. Only plasma, serum, or platelet BDNF levels obtained from peripheral blood samples were considered.³⁵

Noninclusion/exclusion criteria. The articles about studies conducted in animal models, considering an acute exercise program, or which did not assess BDNF changes due to AT were not included or secondary excluded.

Quality assessment

Once the articles were collected and had met all inclusion criteria, a more detailed assessment of the study eligibility was conducted as detailed in Figure 1.³⁶ Subsequently, the quality of RCTs was assessed in terms of random sequence

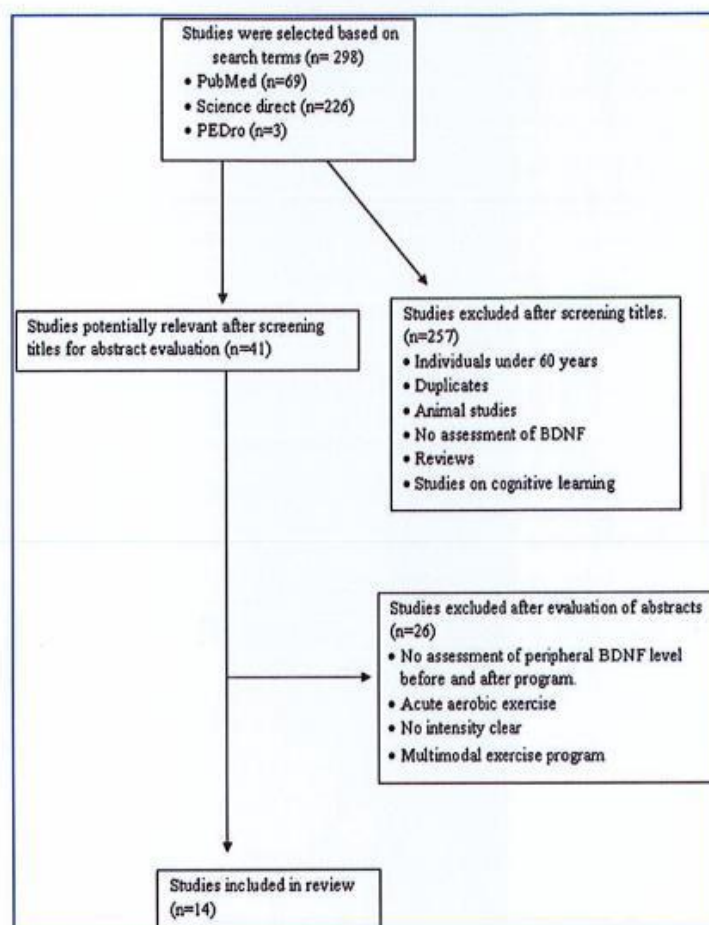


FIG. 1. Flowchart of the literature search.

generation, allocation concealment, blinding, and other sources of bias according to the Cochrane Collaboration risk of bias assessment for potential bias (low, unclear, and high).³⁷

Results

Study inclusion/exclusion

The process of study inclusion/exclusion is detailed in Figure 1. Briefly, the search strategy has identified 298 articles. After screening the titles and abstracts, 257 articles were immediately excluded. Finally, 14 studies were definitely included, of which five considered IAT and 9 considered CAT (Table 1).

Study population

The 14 studies included in the review totaled 988 individuals (age range: 58.1–77 years).^{15,38} IAT protocols were considered in five studies^{38–42} and nine CAT.^{15,43–50}

The studies enrolled people with mild cognitive impairment (MCI),^{39,41,44,50} depressive symptoms according to the assessment with the Geriatric Depressive Scale (but not formally depressed),⁴⁷ PD,^{38,40} glucose intolerance,⁴³ or simply healthy individuals.^{15,42,45,46,48,49} When 13/14 considered both gender, one study focused on female only.⁴⁷

Study quality

Globally, 13/14 studies were RCTs and all specified their inclusion criteria. The RCTs randomly assigned groups, and 14/14 studies reported baseline characteristics of the population and standard deviation or confidence intervals. The percentage of exercise attendance was reported in 4/14 studies and compliance with exercise progression in 14/14. All studies reported power calculations and detailed the strategy and method used to quantify BDNF in serum (nine studies) or plasma (five studies). The occurrence of adverse events during AT programs was reported in 3/14 studies.

TABLE 1. SUMMARY OF STUDIES THAT ANALYZED THE EFFECT OF INTERVAL OR CONTINUOUS AEROBIC TRAINING ON BASAL BLOOD-BRAIN DERIVED-NEUROTROPHIC FACTOR LEVEL

| Studies (first author, year) | Studies type | Characterization | BDNF analysis | Training type | Training protocol | Results |
|---------------------------------------|-----------------------------|--|-------------------|---------------|---|--|
| Maass et al. ⁴² (2016) | Randomized controlled trial | Older adult Exercise group: n = 21 Control group: n = 19 Age: 68.4 ± 4.3 | Serum/plasma BDNF | Interval | Exercise group: treadmill 65% FC of karvonen (Walk and run by interval) Frequency: 3 per week Time: 30 minutes Duration: 4 weeks Control group: relaxation/stretching 45 minutes | Increase of BDNF plasma in both group postintervention, but not significantly different |
| Marvisiak et al. ³⁸ (2015) | Randomized controlled trial | PD Trained group PD: n = 11; age: 71 ± 10 Trained group health: n = 11; age: 77 ± 8 | Serum BDNF | Interval | Interval training on stationary cycleometer Intensity: Slow phase 42 rpm/24 weeks/62% HR _{max} , 2 minutes Fast phase 67 rpm/42 weeks/68% HR _{max} 3 minutes Time: 40 minutes Frequency: 3 per weeks (24 sessions) Duration: 8 weeks | Significant increases by 34% in the peripheral concentrations of BDNF in PD-trained group (p = 0.032) No change in trained group health |
| Nascimento et al. (2015) | Randomized controlled trial | Older adult MCI Trained group: n = 24; age: 67.6 ± 6.1 Control group: n = 21; age: 67.5 ± 4.9 | Plasma BDNF | Interval | Trained group: multimodal physical exercise at 60%–80% of HR _{max} Frequency: 3 per week (48 sessions) Time: 1 hour Duration: 16 weeks Control group: sedentary by Baecke questionnaire | Significant increases in the peripheral concentrations of BDNF (p = 0.013) and cognitive functions (p = 0.05) in trained group. No significant changes to control group |
| Zoladz et al. ⁴⁰ (2014) | Controlled trial | Elderly with PD Trained group PD: n = 12; age: 70 ± 3 | Serum BDNF | Interval | Interval training on stationary cycleometer Intensity: 60%–75% HR _{max} Slow phase 60 rpm 2 minutes Fast phase 80–90 rpm 3 minutes Time: 40 minutes Frequency: 3 per week (24 sessions) Duration: 8 weeks | Significant increases by 34% in the peripheral concentrations of BDNF in trained group (p = 0.03) |
| Nascimento et al. (2014) | Randomized controlled trial | Older adult and older adult with MCI Trained group older adult: n = 15; age: 66.6 ± 7.9 Trained group older adult MCI: n = 20; age: 67.3 ± 5.3 Control group older adult: n = 15; age: 68.1 ± 5.7 Control group older adult MCI: n = 17; age: 68.5 ± 5.9 | Plasma BDNF | Interval | Trained group: multimodal physical exercise at 60%–80% of HR _{max} Frequency: 3 per week (48 sessions) Time: 1 hour Duration: 16 weeks Control group: sedentary by Baecke questionnaire | Significant increases in the peripheral concentrations of BDNF in both trained groups. (p < 0.001) No significant changes in both control groups |
| Allard et al. ⁴⁰ (2017) | Randomized controlled trial | Older adult with MCI Aerobic group Afro-American: n = 13; age: 73.1 ± 7.6 Stretching group Afro-American: n = 9; age: 70.4 ± 6.3 | Serum BDNF | Continuous | Aerobic group: walk at 50%–70% of VO _{2max} Frequency: 3 per week Time: 45–60 minutes Duration: 6 months Stretching group: 40 minutes of stretching | Increase of BDNF serum in both groups postintervention, but not significantly different |
| Scheers et al. ⁴⁹ (2016) | Randomized controlled trial | Older adult Intervention group: n = 18; age: 66.4 ± 3.3 Control group: n = 18; age: 67.9 ± 4.4 | Serum BDNF | Continuous | Intervention group normobaric hypoxia: bicycle to 65% at 75% HR _{max} Frequency: 3 per week Time: 30 minutes Duration: 4 weeks Control group normobaric: placebo air mixture | BDNF increased, but not significantly in aerobic group and control group |

(continued)

TABLE 1. (CONTINUED)

| Studies (first author, year) | Studies type | Characterization | BDNF analysis | Training type | Training protocol | Results |
|--|-----------------------------|---|---------------|---------------|---|--|
| Leckie et al. ⁴⁸ (2014) | Randomized controlled trial | Older adult Aerobic group: $n = 47$; age: 67.23 ± 5.39 Stretching group: $n = 45$; age: 66.38 ± 5.83 | Serum BDNF | Continuous | Aerobic group: walking 50%–60% FC of Karvonen Frequency: none Time: 40 minutes Duration: 1 year Stretching group: stretching exercise Aerobic group: walking 65%–80% HR max Frequency: 3 per week Time: 40 minutes Duration: 10 weeks | BDNF increased significantly in aerobic group, but not in stretching group |
| Pereira et al. ⁴⁷ (2013) | Randomized controlled trial | Elderly women with depressive symptoms Aerobic group: $n = 167$; age: 70.33 ± 4.5 Strengthening group: $n = 181$; age: 71.03 ± 4.8 | Plasma BDNF | Continuous | Strengthening group: 75% of established RM Aerobic group: walking 50%–75% FC of Karvonen Frequency: none Time: 40 minutes Duration: 7 weeks Control group: yoga, balance, tonic exercise | BDNF increased significantly in strengthening group, but no change in aerobic group |
| Voss et al. ⁴⁶ (2013) | Randomized controlled trial | Older adult Aerobic group: $n = 30$; age: 67.3 ± 5.8 Flexibility/toning/balance/control group: $n = 35$; age: 65.4 ± 5.2 | Serum BDNF | Continuous | Aerobic group: walking Intensity: 50%–60% of HRR (1–7 weeks) to 60%–75% of HRR Frequency: 3 times per week (36 sessions) Time: 40 minutes Duration: 12 months | BDNF increased, but not significantly in aerobic group |
| Erickson et al. ⁴⁵ (2011) | Randomized controlled trial | Older adult Aerobic group: $n = 60$ adults; age: 67.6 ± 5.81 Stretching/control group: $n = 60$ adults; age: 65.5 ± 5.44 | Serum BDNF | Continuous | Control group: stretching and toning exercise Nordic walking; intensity: 50%–60% of maximal exertion Gymnastics: intensity: 30%–40% of maximal exertion Frequency: 5 times per week Time: 50 minutes Duration: 6 months | BDNF increased significantly and memory improved in both groups. Increased hippocampus volume was associated with greater levels of BDNF |
| Ruscheweyh et al. ¹⁵ (2011) | Randomized controlled trial | Older adult Nordic walking group: $n = 20$; age: 60.1 ± 6.2 Gymnastics group: $n = 21$; age: 62.5 ± 6.4 Control group: $n = 21$; age: 58.1 ± 6.7 | Serum BDNF | Continuous | Control group: stretching and toning exercise Nordic walking; intensity: 50%–60% of maximal exertion Gymnastics: intensity: 30%–40% of maximal exertion Frequency: 5 times per week Time: 50 minutes Duration: 6 months | There was a trend for increase in BDNF with increasing physical activity over 6 months for both groups |
| Baker et al. ⁴³ (2010) | Randomized controlled trial | Older adult with glucose intolerance Aerobic group: $n = 19$; age: 71 ± 7.5 Stretching group: $n = 9$; age: 66 ± 6 | Plasma BDNF | Continuous | Exercise group (treadmill, stationary bicycle, or elliptical machine): Intensity: 75%–85% of HR reserve Stretching exercise Intensity: 50% of HR reserve Frequency: 4 times per week Time: 45–60 minutes Duration: 6 months | No change of BDNF level in aerobic exercise group and stretching group |
| Baker et al. ⁴⁴ (2010) | Randomized controlled trial | Older with MCI Exercise group: $n = 19$ women; $n = 10$; age: 65.3 ± 9.4 Men: $n = 9$; age: 70.9 ± 6.7 Stretching group: $n = 10$ Women: $n = 5$; age: 74.6 ± 11.1 Men: $n = 5$; age: 70.6 ± 6.1 | Plasma BDNF | Continuous | Exercise group (treadmill, stationary bicycle, or elliptical machine): Intensity: 75%–85% of HR reserve Stretching exercise Intensity: 50% of HR reserve Frequency: 4 times per week Time: 45–60 minutes Duration: 6 months | No change of BDNF level in aerobic exercise group and stretching group |

BDNF, brain-derived neurotrophic factor; FC, cardiac frequency; HR_{max}, maximal heart rate; HRR, heart rate reserve; PD, Parkinson's disease; MCI, mild cognitive impairment.

AT protocols

As summarized in Table 1, across the five studies that have considered IAT, the training intensity was ranged from 60% to 80% of maximal HR (HR_{max}) and the total duration of the program was set to an 8–16-week period, with a frequency of three sessions per week (40–60 minutes each). For the nine studies on CAT, the intensity of the exercise was ranged from 50% to 70% of the maximum oxygen uptake (VO_{2max}), 50% to 80% of HR_{max} , or 50% to 85% of HR_{max} reserve.

The training protocols either considered walking, Nordic walking, running, cycling, aquatic exercise, or an elliptical trainer.

IAT program on BDNF level

A significant increase was measured in 4/5 studies following the training protocol as showed in Table 1. BDNF serum level was measured in two studies,^{38,40} two studies considered plasma concentration,^{39,41} and one study analyzed serum and BDNF level.⁴²

Zoladz et al.,⁴⁰ in 12 PD patients, reported that 24 sessions of moderate IAT over 8 weeks increased, significantly, the BDNF level (baseline: 10.977 ± 756 pg/mL; posttraining: 14.206 ± 1256 pg/mL; $p=0.03$). Marusiak et al.³⁸ found an increase in the serum BDNF level of 34% ($p=0.035$). Nascimento et al.,⁴¹ in MCI or healthy individuals, measured a significant increase between pretraining and posttraining values (2.85 ± 1.9 – 3.43 ± 2.2 pg/dL and 2.81 ± 1.5 – 3.56 ± 1.8 pg/dL, respectively, all $p < 0.001$). Nascimento et al.,³⁹ in MCI, reported a similar benefit after 6 months of IAT in the trained group only (2.44 ± 0.98 vs. 3.07 ± 1.06 pg/dL; $p=0.01$). Maass et al.,⁴² in healthy individuals, found an increase in serum or plasma BDNF that did not reach the significant threshold after 4 weeks of walking on a treadmill (17635.9 ± 5754.5 – 16917.8 ± 6958.6 pg/mL).

CAT program on BDNF level

As shown in Table 1, nine studies considered CAT and have recruited healthy individuals (five studies), two, individuals with MCI (two studies), adults with depressive symptoms (one study), and seniors with glucose intolerance (one study). BDNF serum was measured in six studies, while other studies considered plasma. Two studies reported significant increases in BDNF concentration at rest after the CAT period,^{45,48} and 4/9 showed trends toward the improvement of peripheral BDNF secretion (*i.e.*, p -values above the significant threshold),^{15,46,49,50} and 3/9 revealed more conflicting results.^{43,44,47}

In healthy individuals, Erickson et al.,⁴⁵ after 12 months of training, reported an increase in serum BDNF levels (from 21.32 ± 9.32 to 23.77 ± 8.04 pg/mL posttest), which was correlated with an increment of the hippocampus volume. These results were confirmed after a 52-week CAT program (preintervention: $21,736.91 \pm 9768.31$ pg/mL; post-intervention: $24,067.78 \pm 7814.90$ pg/mL).⁴⁸ The last study showed that individuals trained in aerobic condition increased their BDNF levels, while those in the nonaerobic condition even demonstrated a decrease in serum values. After 6 months of CAT, Ruscheweyh et al.¹⁵ showed a positive relationship, but not significant, in BDNF levels in the training group.

Similar results were reported by Voss et al.⁴⁶ after 7 weeks of walking with moderate intensity and Schega et al.'s⁴⁹ study in which healthy individuals were trained during 4 weeks in normobaric hypoxia conditions (*i.e.*, simulated altitude conditions). The authors have found increasing values as expected in hematological parameters, but also in the time to exhaustion, and a sustainable improvement in cognitive function among trainees, while the serum BDNF-level did not increase (ratio serum BDNF-level pretest intervention group (IG): 0.91 ± 0.35 , posttest IG: 1.07 ± 0.13 , pretest control group (CG): 0.88 ± 0.27 , and posttest CG: 1.05 ± 0.10).

In individuals with MCI, Allard et al.⁵⁰ reported increases in serum BDNF in stretch (+46.29%) and aerobic (+15.12%) groups, but without reaching the significant threshold. Baker et al.⁴⁴ revealed more conflicting results since no significant changes were measured between pretraining and posttraining in aerobic groups.

Pereira et al.,⁴⁷ in women with depressive symptoms, and Baker et al.,⁴³ in person with glucose intolerance, did not find any significant change after the CAT period.

Discussion

In the past few years, there has been a growing interest in understanding the signaling pathways underlying the beneficial effects of AT on various health conditions and in brain functioning. Neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and associated disorders were particularly studied.⁵¹ With advancing age, there is a progressive decline of blood-circulating BDNF concentration, which parallels the decline in cognitive performances.^{16,17}

To the best of our knowledge, this is the first systematic review that provides a comprehensive overview of the available literature about the impact of CAT and IAT on peripheral BDNF level in seniors. Out of the 14 interventional studies analyzed, 6 have reported a significant increase in peripheral BDNF level with 4/5 considering IAT and 2/9 considering CAT. These results are in line with the available literature reporting benefits of acute exercise on blood-circulating BDNF concentration.^{52,53}

Interval aerobic training

The high-intensity periods of IAT are typically at, or close to, the anaerobic threshold, while the recovery periods correspond to an activity at a much lower intensity. Thus, with IAT, we could easily expect benefits on brain functioning (*i.e.*, cognitive function, blood flow, and resistance to injury) similar to those measured with acute physical activity.^{54,55} One of the major underlying mechanisms that contributes to these changes is thought to be related to brain plasticity and mediated by growth factors such as BDNF. The activation of the BDNF signaling pathway results in the enhancement of learning and memory formation.⁵⁶

As presented in Table 1, five studies analyzing IAT have reported a significant improvement of blood-circulating BDNF concentration (*i.e.*, plasma or serum).^{33–36} Furthermore, these studies were conducted in people with specific disorders, in which BDNF expression is physiologically reduced (*i.e.*, PD and cognitive impairment, but also during the ageing process^{57–59}), particularly in the most recent studies, from Nascimento et al.,^{39,41} in which the improvement of cognitive functioning and peripheral BDNF

production were observed in person with BDNF *met* allele noncarriers (Val/Val) and *met* allele carriers (Val/Met). This finding contributes to reinforce the fact that cognitive benefits are more related to the brain plasticity rather than genotype allele carriers,⁶⁰ or the indirect effect of physical activity on some psychological components as often reported, such as well-being, concentration, and mood, for example.⁶¹ Thus, according to the training protocols designed in Nascimento et al., IAT was included in multimodal programs conducted at 60%–80% of HR_{max} for three sessions a week (1 hour each) over 16 weeks.^{39,41} This induced an improvement in cognitive functioning in the trained groups.

Similar results were measured in seniors with PD. On the basis of 2/5 studies,^{38,40} the IAT program was conducted on a cycloergometer and resulted in a better control of motor symptoms associated with PD and functional performance.⁶² In animal models, it has been demonstrated that increased levels of neurotrophin were measured in the basal ganglia as a consequence of physical exercise and resulted in a cytoprotective effect on dopaminergic structures, and hence improvement in basal ganglia functioning. As a consequence, motor symptoms such as rigidity and bradykinesia were better controlled.^{38,63,64}

Compared to younger adults, in Zoladz et al.,⁶⁵ the results measured after IAT program in older counterparts were similar in terms of BDNF production. This may suggest that intensity and workload are important parameters to consider to enhance BDNF expression rather than age effect.⁶⁶ In the study conducted by Maass et al.,⁴² after 3 months of IAT, there was no effect on blood-circulating BDNF concentration, but a significant improvement in blood perfusion in the hippocampus was observed. The last finding suggests that the benefits of IAT on brain functioning result from the improvement of tissue oxygenation and could also contribute to prevent the onset of cognitive impairment as well as dementia.

With respect to the aged population, the BDNF level was described as decreasing in concert with hippocampus atrophy, which all together turn to cognitive impairment and finally dementia.⁵⁹ Inversely, recent reports supported that regular practice of physical activity enhanced, among some cognitive functions, learning and memory formation.^{2,56} Moreover, the BDNF signaling pathway was the underlying mechanism whereby the cognitive performance was improved or prevented.

CAT, in healthy seniors and individuals with neurodegenerative diseases

Nine studies have analyzed the CAT as training program. The results reported by Erickson et al.⁴⁵ and Leckie et al.⁴⁸ in healthy individuals after 12 months of walking-type exercise were in the line with those measured after IAT, but over a shorter period of training. This suggests that the exercise intensity is not the main modulating factor of BDNF expression to consider. At an equivalent global volume of physical activity (*i.e.*, intensity \times session \times frequency \times duration), a similar impact could be shown in aged people. It was, however, difficult to confirm this hypothesis with these data, in view of the wide heterogeneity between training protocols across the studies. However, Griffin et al.⁶⁷ and Seifert et al.,⁶⁸ in younger subjects, have demonstrated a significant increase in BDNF levels after a CAT program

over a period of time shorter or equal to 3 months. Moreover, when other studies included in this systematic review reported similar trends in BDNF concentration after 7–26 weeks of CAT (Baker et al.,^{43,44} Ruscheweyh et al.¹⁵ and Voss et al.⁴⁶), they did not all reach the significant threshold. This trend was, however, mirrored by an increase in the hippocampus volume in healthy individuals,^{15,46} which confirms the positive correlation initially found by Erickson et al.⁶⁹ The studies conducted by Baker et al.^{43,44} and Voss et al.⁴⁶ did not have enough subjects to reach a significant difference on BDNF level after CAT (*e.g.*, in Baker et al.^{43,44} the sample study was <20 individuals).

It is well recognized that in people with psychiatric disorders like schizophrenia or major depression, the BDNF levels were systematically lower than in age-adjusted healthy people.^{24,58,59,70} This decrease in BDNF could affect the size of the hippocampus and therefore increase the risk of impaired cognitive function and onset of dementia.^{59,71} In the study conducted by Pereira et al.⁴⁷ in aged community-dwelling women, while no significant increase in BDNF plasma level was measured after 10 weeks of CAT, participants showed improvement in their depressive symptoms. This reinforces the results reported by Toups et al.,⁷² that, improvement of depressive symptoms is not necessarily associated with specific changes in the BDNF level. However, with respect to BDNF, in Pereira et al.'s study,⁴⁷ women were not formally diagnosed with depression (but declared depressive symptoms) and hence the BDNF concentrations at baseline were not necessarily lowered as physiologically thought.¹⁵ Interestingly, one study conducted in depressed patients reported that antidepressant treatment, in addition to improve mood symptoms, was associated with increasing BDNF levels.⁷³ This first suggests that the variation of BDNF expression in relationship with depressive symptoms is mediated by a neurotransmitter like serotonin or others implicated in the neurobiological pathway of depression. Afterward, in relationship to depressed patients who engage in AT program, in case of concomitant treatment with an antidepressant drug, the direct effect of physical activity on BDNF level could be concealed.

The study of Schega et al.⁴⁹ provided interesting information about the effect of CAT in conditions-simulated altitude. This original study, however, found no improvement in the serum BDNF level in seniors like it was measured in healthy young adults after just a 72-hour exposure to high altitude ($\sim 11,000$ feet, alveolar PO₂ = 100 mmHg).⁷⁴

The recent study of Allard et al.,⁵⁰ conducted in MCI Afro-American population, emphasizes the importance of the relationship between the apolipoprotein E (APOE) gene $\epsilon 4$ and the level of BDNF in the context of AT. This $\epsilon 4$ variant of the APOE is the greatest known genetic risk factor for late-onset sporadic AD in a wide variety of ethnic groups,⁷⁵ and recent evidence suggests that APOE genotype affects differently the expression of BDNF. Thus, in this study, the authors measured that non- $\epsilon 4$ carriers showed a significant upregulation in BDNF levels at the 6-month time point, while $\epsilon 4$ carriers did not. These results align with those reported by Ruscheweyh et al.¹⁵ in which the authors, however, showed that CAT conveyed the beneficial effects on memory function independent of its intensity, possibly mediated by local gray matter volume and neurotrophic factors (BDNF-trend only). Altogether, these findings carry

significant implications for prevention and particularly support the benefit of CAT, induced, in part, by the BDNF signaling pathway, in the prevention of cognitive decline,² but not in the most at-risk group of $\epsilon 4$ carriers.

Workload in AT

Exercise intensity is considered an important factor of which the level is frequently debated as being the main underlying regulator, explaining some of the benefits of physical and mental health outcomes.^{66,76} Indeed, both the hypothesis of the inverted U-shaped dose–effect curve and the human’s drive theory suggest that exercise intensity influences the size of the effect.⁵¹ Thus, the latter states that humans have a drive to assess how they are doing and how they are doing; they seek standards against which to compare themselves. For example, in an investigation on how social influences encourage healthy behaviors such as exercise, so do the perceived attitudes of peers. The individuals were likely to mimic the behavior of those around them. Individuals feel the need to engage in socially acceptable attitudes, such as exercising, when observing others doing the same.⁷⁷ Finally, the “drive theory” suggests that the largest benefits will be observed at the highest intensity. With the inverted U-shaped dose–response hypothesis, it appears that moderate intensity induces the greatest benefits, when lowest and highest intensity are considered to induce null or even worse negative effects.

In studies evaluating the effects of acute exercise on blood-circulating BDNF values, it was reported that high-intensity training protocols resulted in a higher upregulation than did those considering lower intensity programs. Hence, there is a direct link between intensity level in acute physical activity and the level of BDNF-related health outcomes like cognitive performance or behavioral outcomes.⁷⁸

According to the findings of the present systematic review, the questions about the exact role played by the intensity and workload levels in the BDNF response are raised. In young adults,^{67,68,79} and sport students,⁸⁰ the results of variations in BDNF levels after CAT are heterogeneous. One possible explanation lies in the design of the training programs considered in the different studies. Indeed, in rat brains, the upregulation of BDNF after training programs was observed after incremental exercises that gradually increased the intensity from moderate to high when no changes was measured with either moderate or strenuous training.²⁸ Thus, acute exercise and IAT or CAT of high intensity facilitates the upregulation of BDNF.^{81,82} This was confirmed by Schmolesky et al.⁶⁶ (high workload and intensity generated a positive BDNF response to exercise) and Tan et al.⁵¹ (*i.e.*, low workload and intensity were associated with higher risk of dementia). These findings suggest that an increase of basal peripheral BDNF level and higher brain volumes may be additional health benefits of AT among seniors.

The BDNF-mediated effect

Recent evidence suggests that endogenous molecules increased by exercise are able to cross the blood–brain barrier to enhance the expression of BDNF at the cerebral level.⁸³ As an example, Wrann et al.,⁸⁴ in an animal study, reported that 30 days of AT (free-wheel running exercise) upregu-

lates the BDNF expression through the induction of the hippocampus expression of Fndc5 (fibronectin type III domain-containing protein 5), a PGC-1 α - and ERR α -dependent myokine. Fndc5 was initially discovered as a transcriptional coactivator of mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism in muscle brown fat.^{84,85} These findings can suggest that the upregulation of BDNF measured at the central nervous system level is a consequence of an increase in the mitochondrial activity and PGC-1 in the hippocampus, but also at the skeletal muscle level.⁸⁶ It was also proven that estrogens modulate the BDNF.⁸⁷ In that way, the decrease in hormone levels at menopause may result in lower expression of BDNF. This hypothesis is in line with the evidence suggesting that loss of estrogens in both women and men would play a role in the cognitive decline associated with AD.^{88,89}

Review limitations

While providing interesting and important findings, this systematic review has some limitations. When three electronic databases have been considered for the literature search, it did not include studies not edited in English or thesis dissertations. In addition, BDNF serum or plasma concentrations across the different studies showed considerable variability (concentrations of serum BDNF are ~200-fold higher relative to those of plasma BDNF),⁹⁰ which could be attributed to the heterogeneity of methodological procedures for serum or plasma preparation and storage conditions.^{91,92} These technical parameters would have contributed to mask the exact benefit of IAT or CAT on BDNF regulation.

Conclusion

Altogether these findings suggest that CAT and IAT tend to increase the blood-circulating BDNF concentration, although the results did not all reach the significant threshold. This was observed, whatever the senior’s health status (MCI, PD, AD, depressive syndrome, or healthy). With respect to cognitive impairment, it appears that carrying $\epsilon 4$ genotype considerably limits the effect of AT on BDNF, contributing to explain the highest risk of AD in this population. Despite heterogeneity between studies and sometime a lack of statistical power, these results argue in favor of a generalization of AT among senior. This review also demonstrates that the type of training (IAT or CAT) is not the determining factor and BDNF level is modulated by several additional factors such as frequency of sessions, intensity, duration of programs, and some genetic determinants (possibly epigenetic as well), which drive the BDNF expression. All these factors have to be carefully addressed in future researches in this field.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

1. WHO. World report on ageing and health. WHO 2016;3: 43–51.
2. Bouaziz W, Lang PO, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T. Health benefits of multicomponent training

- programmes in seniors: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2016;70:520–536.
3. Lang PO, Govind S, Bokum A Ten, et al. Immune senescence and vaccination in the elderly. *Curr Top Med Chem* 2013;13:2541–2550.
 4. Lang PO, Mitchell WA, Lapenna A, Pitts D, Aspinall R. Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty: Role of immunosenescence. *Eur Geriatr Med* 2010;1:112–121.
 5. Harwood RH, Sayer AA, Hirschfeld M. Current and future worldwide prevalence of dependency, its relationship to total population, and dependency ratios. *Bull World Health Organ* 2004;82:251–258.
 6. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:1326–1334.
 7. Shah H, Albanese E, Duggan C, et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurol* 2016;15:1285–1294.
 8. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001;63:71–124.
 9. Bekinschtein P, Cammarota M, Izag LM, Bevilacqua LRM, Izquierdo I, Medina JH. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF-dependent phase in the hippocampus. *Neuron* 2007;53:261–277.
 10. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: On the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem* 9:224–237.
 11. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:677–736.
 12. Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci* 2001;21:4249–4258.
 13. Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1264:49–63.
 14. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:89–98.
 15. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, et al. Physical activity and memory functions: An interventional study. *Neurobiol Aging* 2011;32:1304–1319.
 16. Rainfray M. Comment prendre en charge les personnes âgées souffrant de troubles cognitifs? *Cancer Radiother* 2015;19:386–390.
 17. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004;3:369–382.
 18. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995;373:109.
 19. Marton O, Koltai E, Takeda M, et al. The rate of training response to aerobic exercise affects brain function of rats. *Neurochem Int* 2016;99:16–23.
 20. Aguiar AS, Speck AE, Prediger RDS, Kapczinski F, Pinho RA. Downhill training upregulates mice hippocampal and striatal brain-derived neurotrophic factor levels. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115:1251–1255.
 21. Aguiar AS, Castro AA, Moreira EL, et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: Involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mech Ageing Dev* 2011;132:560–567.
 22. Cassilhas RC, Tufik S, de Mello MT. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:975–983.
 23. Loprinzi PD, Herod SM, Cardinal BJ, Noakes TD. Physical activity and the brain: A review of this dynamic, bidirectional relationship. *Brain Res* 2013;1539:95–104.
 24. Foster PP. Role of physical and mental training in brain network configuration. *Front Aging Neurosci* 2015;7:117.
 25. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Int Med* 2006;144:73–81.
 26. Hawley JA, Myburgh KH, Noakes TD, Dennis SC. Training techniques to improve fatigue resistance and enhance endurance performance. *J Sports Sci* 1997;15:325–333.
 27. Billat LV. Interval training for performance: A scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: Aerobic interval training. *Sports Med (Auckland, NZ)* 2001;31:13–31.
 28. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, et al. The effects of moderate-, strenuous-and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neurochem Int* 2005;46:635–640.
 29. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: A systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med (Auckland, NZ)* 2010;40:765–801.
 30. Zoladz JA, Pile A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: From animal to human studies. *J Physiol Pharmacol* 2010;61:533–541.
 31. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports* 2014;24:1–10.
 32. Coelho FG, Gobbi S, Andreatto CAA, Corazza DI, Pedroso RV, Santos-Galduróz RF. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:10–15.
 33. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res* 2015;60:56–64.
 34. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 2012;78:1323–1329.
 35. Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: Methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull* 2007;73:143–149.
 36. Stovold E, Beecher D, Foxlee R, Noel-Storr A. Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: An adapted PRISMA flow diagram. *Syst Rev* 2014;3:54.
 37. Viswanathan M, Ansari MT, Berkman ND, et al. Assessing the risk of bias of individual studies in systematic reviews of health care interventions. *Agency for Healthcare Research and Quality* 2012:1–33.
 38. Marusiak J, Żeligowska E, Mencil J, et al. Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in

- patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor. *J Rehabil Med* 2015;47:372–375.
39. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *J Alzheimers Dis* 2015;43:81–91.
 40. Zoladz JA, Majerczak J, Zeligowska E, et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J Physiol Pharmacol* 2014;65:441–448.
 41. Nascimento C, Pereira J, Andrade L, et al. Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. *Curr Alzheimer Res* 2014;11:799–805.
 42. Maass A, Düzel S, Brigadski T, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage* 2016;131:142–154.
 43. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22:569–579.
 44. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. *Arch Neurol* 2010;67:71–79.
 45. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3017–3022.
 46. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun* 2013;28:90–99.
 47. Pereira DS, de Queiroz BZ, Miranda AS, et al. Effects of physical exercise on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms in elderly women—A randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1443–1450.
 48. Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci* 2014;8:985.
 49. Schega L, Peter B, Brigadski T, et al. Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people. *J Sci Med Sport* 2016;19:941–945.
 50. Allard JS, Ntekim O, Johnson SP, et al. APOE ϵ 4 impacts up-regulation of brain-derived neurotrophic factor after a six-month stretch and aerobic exercise intervention in mild cognitively impaired elderly African Americans: A pilot study. *Exp Gerontol* 2017;87:129–136.
 51. Tan ZS, Spartano NL, Beiser AS, et al. Physical activity, brain volume, and dementia risk: The Framingham study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:789–795.
 52. Skriver K, Roig M, Lundbye-Jensen J, et al. Acute exercise improves motor memory: Exploring potential biomarkers. *Neurobiol Learn Mem* 2014;116:46–58.
 53. Coelho FG, Vital TM, Stein AM, et al. Acute aerobic exercise increases brain derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;39:401–408.
 54. Schiffer T, Schulte S, Sperlich B, Achtzehn S, Fricke H, Strüder HK. Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. *Neurosci Lett* 2011;488:234–237.
 55. von Duvillard SP, LeMura LM, Bacharach DW, Di Vico P. Determination of lactate threshold by respiratory gas exchange measures and blood lactate levels during incremental load work. *J Manipulative Physiol Ther* 1993;16:312–318.
 56. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004;20:2580–2590.
 57. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, et al. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: A longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord* 2002;17:45–53.
 58. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26:115–123.
 59. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: Interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 2012;18:82–97.
 60. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257–269.
 61. Piepmeier AT, Etnier JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential mechanism of the effects of acute exercise on cognitive performance. *J Sport Health Sci* 2015;4:14–23.
 62. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013;12:716–726.
 63. Gash DM, Zhang Z, Ai Y, Grondin R, Coffey R, Gerhardt GA. Trophic factor distribution predicts functional recovery in parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 2005;58:224–233.
 64. Stahl K, Mylonakou MN, Skare Ø, Amiry-Moghaddam M, Torp R. Cytoprotective effects of growth factors: BDNF more potent than GDNF in an organotypic culture model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2011;1378:105–118.
 65. Zoladz JA, Pile A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:119–132.
 66. Schmolesky MT, Webb DL, Hansen RA. The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. *J Sports Sci Med* 2013;12:502–511.
 67. Griffin EW, Mullally S, Foley C, Warrington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav* 2011;104:934–941.
 68. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R372–R377.
 69. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci* 2010;30:5368–5375.
 70. Ventriglia M, Zanardini R, Bonomini C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases. *BioMed Res Int* 2013;2013:901082.
 71. Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, et al. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:301–309.
 72. Toups MSP, Greer TL, Kurian BT, et al. Effects of serum brain derived neurotrophic factor on exercise augmentation

- treatment of depression. *J Psychiatr Res* 2011;45:1301–1306.
73. Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, et al. Adding a low dose atypical antipsychotic drug to an antidepressant induced a rapid increase of plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:308–312.
 74. Helan M, Aravamudan B, Hartman WR, et al. BDNF secretion by human pulmonary artery endothelial cells in response to hypoxia. *J Mol Cell Cardiol* 2014;68:89–97.
 75. Sadigh-Eteghad S, Talebi M, Farhoudi M. Association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with sporadic late onset Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Neurosciences* 2012;17:321–326.
 76. Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared to intense continuous exercise. *J Appl Physiol* 2015;119:1363–1373.
 77. Plante TG, Madden M, Mann S, et al. Effects of perceived fitness level of exercise partner on intensity of exertion. *J Soc Sci* 2010;6:50–54.
 78. Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: A meta-analysis. *Brain Res* 2012;1453:87–101.
 79. Goekint M, Roelands B, De Pauw K, Knaepen K, Bos I, Meeusen R. Does a period of detraining cause a decrease in serum brain-derived neurotrophic factor? *Neurosci Lett* 2010;486:146–149.
 80. Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor I in humans. *Hormone Metab Res* 2009;41:250–254.
 81. Rojas Vega S, Strüder HK, Vera Wahrmann B, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Res* 2006;1121:59–65.
 82. Ferris LT, Williams JS, Shen C-L. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:728–734.
 83. Garcia C, Chen MJ, Garza AA, Cotman CW, Russo-Neustadt A. The influence of specific noradrenergic and serotonergic lesions on the expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts following voluntary physical activity. *Neuroscience* 2003;119:721–732.
 84. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013;18:649–659.
 85. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998;92:829–839.
 86. Cheng A, Wan R, Yang J-L, et al. Involvement of PGC-1 α in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nat Commun* 2012;3:1250.
 87. Singh M, Meyer EM, Simpkins JW. The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* 1995;136:2320–2324.
 88. Simpkins JW, Green PS, Gridley KE, Singh M, de Fiebre NC, Rajakumar G. Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. *Am J Med* 1997;103:19S–25S.
 89. Janicki SC, Schupf N. Hormonal influences on cognition and risk for Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:359–366.
 90. Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu M, et al. Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein Expr Purif* 1995;6:465–471.
 91. Maffioletti E, Zanardini R, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Influence of clotting duration on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dosage in serum. *Biotechniques* 2014;57:111–114.
 92. Tsuchimine S, Sugawara N, Ishioka M, Yasui-Furukori N. Preanalysis storage conditions influence the measurement of brain-derived neurotrophic factor levels in peripheral blood. *Neuropsychobiology* 2014;69:83–88.

Address correspondence to:

Lievyne Enette
 Doctoral School in Life and Health Sciences
 European Doctoral College (CDE)
 46 Boulevard de la Victoire
 Strasbourg 67000
 France

E-mail: lievyne.nette@etu.unistra.fr

Received: September 22, 2016

Accepted: May 11, 2017

Annexe 3: Questionnaire quality of life – Alzheimer’s disease

Questionnaire patient

| | | | | |
|--|-----------|----------|--------|-------------|
| 1. Santé physique | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 2. Forme, vitalité | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 3. Moral, humeur | Mauvais | Moyen | Bon | Excellent |
| 4. Cadre de vie | Mauvais | Moyen | Bon | Excellent |
| 5. Mémoire | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 6. Relations avec votre famille | Mauvaises | Moyennes | Bonnes | Excellentes |
| 7. Vie de couple | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 8. Relations avec vos amis (es) | Mauvaises | Moyennes | Bonnes | Excellentes |
| 9. Image de soi | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 10. Capacité à réaliser les tâches du quotidien | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 11. Capacité à vous divertir, à faire des choses pour le plaisir | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 12. Situation financière | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 13. Vie dans son ensemble | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |

Questionnaire aidant

| | | | | |
|---|-----------|----------|--------|-------------|
| 1. Sa santé physique | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 2. Sa forme, sa vitalité | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 3. Son moral, son humeur | Mauvais | Moyen | Bon | Excellent |
| 4. Son cadre de vie | Mauvais | Moyen | Bon | Excellent |
| 5. Son jugement concernant sa mémoire | Mauvais | Moyen | Bon | Excellent |
| 6. Ses relations avec sa famille | Mauvaises | Moyennes | Bonnes | Excellentes |
| 7. Sa vie de couple (à défaut sa relation avec la personne la plus proche) | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 8. Ses relations avec ses amis (es) | Mauvaises | Moyennes | Bonnes | Excellentes |
| 9. L'image que votre proche a de lui même | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 10. Sa capacité à accomplir les tâches du quotidien | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 11. Sa capacité à se divertir, à se distraire, à faire des choses par plaisir | Mauvaise | Moyenne | Bonne | Excellente |
| 12. Son jugement de sa situation financière | Mauvais | Moyen | Bon | Excellent |
| 13. Son jugement sur sa vie dans son ensemble | Mauvais | Moyen | Bon | Excellent |

Faisabilité et comparaison d'un entraînement aérobic de type continu ou intermittent sur les capacités physiologiques, cognitives et la qualité de vie, chez des personnes âgées présentant un trouble neurocognitif majeur associé à la maladie d'Alzheimer.

Résumé

L'entraînement aérobic (EA) montre des bénéfices sur la santé des personnes âgées présentant la maladie d'Alzheimer (MA) mais les mécanismes physiologiques expliquant ceux-ci restent à analyser. Les objectifs de ce travail étaient d'étudier la faisabilité d'un EA de type continu (EATC) ou intermittent (EATI) durant 9 semaines et de comparer leur effet sur: la synthèse plasmatique du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNFp), l'endurance cardiorespiratoire (EC), les capacités cognitives et la qualité de vie (QdV), chez des personnes âgées présentant la MA. Après EATC et EATI, aucun effet n'a été observé sur le taux de BDNFp et les performances cognitives. Une amélioration des paramètres d'endurance a été trouvée. La QdV était améliorée après EATC. Ce travail a montré que l'EATC et l'EATI sont faisables et efficaces indifféremment pour améliorer l'EC. L'EATC a eu un impact positif sur la QdV, mais les 2 types d'EA n'ont pas eu d'effet sur la synthèse de BDNFp et les capacités cognitives.

Mots-clés : entraînement aérobic, entraînement continu, entraînement intermittent, endurance cardiorespiratoire, capacité cognitive, BDNF, qualité de vie, Alzheimer.

Abstract

Aerobic training (AT) shows health benefits for older with Alzheimer disease, but the physiological mechanisms that explain these remain to be analyzed. The objectives of this work were to study the feasibility of continuous aerobic training (CAT) or interval aerobic training (IAT) over 9 weeks and to compare their effect on brain derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level, aerobic fitness, cognitive capacities and quality of life (QoL) in older with AD. No significant changes in terms of BDNF plasma level and cognitive performance was measured but a significantly improvement of endurance parameters was found. QoL was improved after CAT. This work shown that CAT and IAT are both feasible and equally effective to improve aerobic fitness. CAT had a positive impact on QoL, but both aerobic training failed to induce significant BDNF responses and improve cognitive performances.

Keywords: Aerobic training, continuous training, interval training, BDNF, aerobic fitness, cognitive capacity, quality of life, Alzheimer disease.