



HAL
open science

Importance des différents types d'activités physiques dans la prévention du vieillissement cognitif chez les personnes âgées

Caroline Dupre

► **To cite this version:**

Caroline Dupre. Importance des différents types d'activités physiques dans la prévention du vieillissement cognitif chez les personnes âgées. Santé publique et épidémiologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSES048 . tel-03222981

HAL Id: tel-03222981

<https://theses.hal.science/tel-03222981>

Submitted on 10 May 2021

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

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



N° d'ordre NNT : 2020LYSES048

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

Ecole Doctorale ED488
Sciences Ingénierie et Santé (ED SIS)

Spécialité de doctorat :
Recherche clinique, innovation technologique, santé publique
Discipline : Epidémiologie

Soutenue publiquement le 18/12/2020, par :

Caroline Dupré

**Importance des différents types d'activités
physiques dans la prévention du vieillissement
cognitif chez les personnes âgées**

Devant le jury composé de :

Roche Frédéric, PUPH	Université Jean-Monnet, St-Etienne	Président
Gerbaud Laurent, PUPH	Université Clermont-Auvergne	Rapporteur
Laroche Marie-Laure, PUPH	Université de Limoges	Rapporteuse
Hupin David, MD, PHD, HDR	Université Jean-Monnet, St-Etienne	Examinateur
Robitaille Annie, PHD	Université Ottawa	Examinatrice
Bongue Bienvenu, PHD, HDR	Université Jean-Monnet, St-Etienne	Directeur
Carrière Isabelle, PHD	Université de Montpellier	Co-directrice
Deville Norbert, Directeur	Cetaf	Invité

Remerciements

Je tiens à remercier Bienvenu Bongue, d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Il a été l'appui dont j'avais besoin pour me lancer dans cette aventure. Son aide, sa confiance et ses encouragements m'ont poussée à réaliser cette thèse en 3 ans.

Je remercie particulièrement Isabelle Carrière pour son accompagnement durant ce beau projet. Malgré l'éloignement géographique, tu t'es toujours rendue disponible pour répondre à mes questions et m'accueillir à l'Unité Inserm 1061 "Neuropsychiatrie: recherche épidémiologique et clinique". Ton aide et tes conseils en statistiques, notamment sur les cohortes et les modèles mixtes m'ont été d'une aide précieuse. J'ai beaucoup appris avec toi et je t'en remercie énormément.

Je tiens à remercier Alain Colvez d'avoir soutenu dès le début ce projet de thèse, et de m'avoir mise en contact avec Isabelle Carrière.

Je remercie mon manager au Cetaf, Victor Afonso, pour la gestion de mon temps entre le Cetaf, la Chaire de Santé des Aînés et ma thèse.

Je remercie M. Deville d'avoir accepté que la thèse se réalise dans les locaux du Cetaf, me permettant ainsi d'avoir les moyens techniques pour la réaliser.

Merci à Laurent Gerbaud et Marie-Laure Laroche d'avoir accepté d'être mes rapporteurs.

Merci à David Hupin, Frédéric Roche et Annie Robitaille d'avoir accepté d'être membres de ce jury et ainsi me faire profiter de vos connaissances.

Merci à Samuel Mandengue d'avoir relu mon rapport de thèse et d'avoir apporté un regard extérieur sur celle-ci.

Merci à Marie-Josée Sirois et François Béland pour m'avoir permis d'accéder aux données de CETI et FréLE .

Merci à Nilson Herazo-Padilla, Hervé Fundenberger et Luc Goethals, mes compagnons de thèse. Vous aussi vous terminez bientôt la belle aventure du doctorat.

Merci à Jessica Guyot et Nathalie Barth pour leurs précieux conseils suite à leur expérience doctorale.

Merci à tous mes collègues pour leur encouragements. Je n'oublierai jamais vos commentaires sur la courbe spline dans le modèle de COX qui devait passer par 1.

Merci à Virginie et Marlène d'avoir relu mon rapport et corrigé toutes mes erreurs de français.

Je remercie chaleureusement Alexandra, Elodie et Ludivine pour leur soutien, et surtout pour leur amitié.

Un grand merci à Jean-Louis Dumarty qui a fait germer l'idée de la thèse. Vous aviez raison, "*les étoiles étaient alignées*".

Pour terminer, je ne remercierais jamais assez mes amis et ma famille pour leur soutien, et surtout mon chéri et mes enfants pour leur patience durant ces trois années.

Merci à l'ensemble des individus des cohortes 3C, FréLE, CETI et Proof d'avoir accepté de participer et d'avoir rendu possible l'ensemble des analyses.

Production scientifique

La thèse comporte plusieurs axes de recherche dont chacune des 4 cohortes étudiées a apporté tout ou une partie des réponses. Chaque étude a été valorisée à travers différents types de communications scientifiques (publiées, affichées ou orales). Statisticienne de formation, j'ai également participé à d'autres travaux en lien avec le laboratoire SNA-EPIS ou la Chaire Santé des Aînés et Ingénierie de la prévention.

Articles scientifiques

➤ Auteur

- **Dupré C**, Bongue B, Helmer C, Dartigues JF, Hupin D, Roche F, et al. Physical activity types and risk of dementia in community-dwelling older people: the Three-City cohort. *BMC Geriatr* (2020) 20:132.
- **Dupré C.**, Hupin D., Goethals L., Béland F., Roche F., Célarier T, Carrière I, Barth N. and Bongue B., Domestic activities associated with a decreased risk of cognitive disorders: Results of the “Fréle” Cohort. *Frontiers in Public Health* (2020) 8.
- **Dupré C**, Bongue B, Helmer C, Dartigues JF, Roche F, Berr C, Carrière I, Household and transportation physical activities prospectively associated with preserved executive functions and verbal fluency in older people from the Three-city cohort. (en cours de soumission à Plos One)

➤ Co-auteur

- Raffin J, Barthélémy J-C, **Dupré C**, Pichot V, Berger M, Féasson L, et al. Exercise Frequency Determines Heart Rate Variability Gains in Older People: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Sports Med* (2019) 49:719–29.
- Jugand R, Gonthier R, Martinez L, **Dupré C**, Célarier T. Intérêt du suivi des préconisations sur une période de 6 mois pour des sujets âgés ayant bénéficié d'un dépistage de la fragilité. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* (2019) 17:145–52.
- Berger M, Barthélémy J-C, Hupin D, Raffin J, **Dupré C**, Labeix P, et al. Benefits of supervised community physical activity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* (2018) 52.

- Bongue B, Buisson A, **Dupre C**, Beland F, Gonthier R, Crawford-Achour É. Predictive performance of four frailty screening tools in community-dwelling elderly. *BMC Geriatr* (2017) 17:262.

Communications orales

➤ Auteur

- **Dupré C**, Bongue B, Helmer C, Dartigues J-F, Hupin D, Roche F, et al. Dementia and her relationship with types of physical activities in community-dwelling older people: the Three-City cohort. 25th Nordic Congress of Gerontology, Reykjavik, Islande (2020, reporté 2021).
- **Dupré C**, Bongue B, Fruteau de Laclos L, Blais J, Sirois M-J. Aerobic activity or muscle strength and flexibility activities and mild cognitive impairment: results from the CETI cohort. 16th World Congress on Public Health, Rome, Italy (2020).
- **Dupré C**, Barth N, Béland F, Roche F, Bongue B. Relation between cognitive disorders and type of physical activity: Results of the FréLE cohort. 16th World Congress on Public Health, Rome, Italy (2020).
- **Dupré C**, Bongue B, Fruteau de Laclos L, Hegg S, Sirois M-J. Activité physique et troubles cognitifs résultats de la cohorte canadienne Ceti. 8ième Congrès de fragilité, Toulouse, France (2020).
- **Dupré C**, Hupin D, Béland F, Roche F, Célarier T, Bongue B. Leisure, domestic or professional activities so as to prevent cognitive decline: results FRÉLE. 22th International Conference on Epidemiology and Public Health, Sydney, Australia (2020), transformé en digital.
- **Dupré C**, Hupin D, Béland F, Roche F, Célarier T, Bongue B. Cognitive function and type of physical activity: results from the FRÉLE longitudinal study. 12 ième Congrès européen de Santé publique, Marseille, France (2019).
- **Dupré C**, Buisson A, Béland F, Gonthier R, Célarier T, Bongue B. Performance prédictive de quatre outils de dépistage de la fragilité chez les personnes âgées vivant dans la communauté Résultat de la cohorte FréLE. 6ième Congrès de fragilité, Toulouse, France (2018).

➤ Co-auteur

- Jugand R, **Dupré C**, Bongue B, Martinez L, Ojardias E, Gonthier R, et al. Fragilité et vulnérabilité sociale, concordances et discordances à partir de données issues de l'HDJ du CHU de Saint Étienne. 6ième Congrès de fragilité, Toulouse, France (2018).
- Goethals L, Barth N, **Dupré C**, Hupin D, Bongue B. Utilisation du marketing social et potentiel d'efficacité dans les interventions de promotion de l'activité physique chez les personnes âgées de 60 ans et plus: Revue de la littérature. 5ème Journée Internationale du Marketing de la Santé, Lille, France (2018).

Communications affichées

➤ Auteur

- **Dupré C**, Barth N, Colas C, Célarier T, Roche F, Bongue B. Expérimentation d'un programme de prévention AVC en région AURA: Comparaison de l'état de santé selon les intervenants en prévention. Journée ED SIS, Saint-Etienne, France (2019).
- **Dupré C**, Hupin D, Béland F, Roche F, Célarier T, Bongue B. Leisure, domestic or professional activities so as to prevent cognitive decline: results FRÉLE. 24ième Congrès mondial de neurologie à Dubaï, Emirats Arabes (2019).

➤ Co-auteur

- Barth N, Guyot J, Herazo Padilla N, Rozaire, O, **Dupré C**, Hupin D, et al. Primary Stroke prevention through front line professionals using the NeuroCoach system in the general population. Heart and Stroke International Conference, Barcelone, Spain (2020).

Sigles

3C	Cohorte des Trois Cités
AIC	Akaike Information Criterion
AIVQ	Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne
APOE	Apolipoprotéine E
AURA	Auvergne Rhône-Alpes
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVD	Activités de la Vie Domestique
AVQ	Activités de la Vie Quotidienne
BADL	Basic Activities of Daily Living
BVRT	Benton's Visual Retention Test
CETI	Canadian Emergency and Trauma Initiative
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM10	Classification Internationale des Maladies
CMRR	Centre mémoire de ressources et de recherches
DASH	Dietary Approaches to Stop hypertension
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
ECR	Essais contrôlés randomisés
ED SIS	Ecole doctorale Sciences Ingénierie Santé
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test
Fréle	FRagilité : étude Longitudinale de ses Expressions
GPAQ	Global Physical Activity Questionnaire
HAS	Haute Autorité de Santé

HCSP	Haut Conseil de la Santé publique
HDJ	Hôpital de jour
HR	Hasard ratio
IAChe	Inhibiteurs d'acétylcholinestérase
IC	Intervalle de confiance
INSEE	Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
MA	Maladie d'Alzheimer
MIND	Mediterranean- DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCA	Montréal Cognitive Assesment
NINCDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OARS	American Resources and Services
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Physical Activity
PASE	Physical Activity Scale for the Elderly
PIB	Produit intérieur brut
POPAQ	Population Physical Activity questionnaire
Proof	PROnostic of factors OF cardiovascular or neurovascular disease
RAPA	Rapid Assessment of Physical Activity
RR	Risque relatif
SHARE	Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe
SIEMPRE	Système Nerveux autonome et vieillissement cognitif PREmaturé

SNA	Système Nerveux autonome
SNDS	Système National des Données de Santé
SYNAPSE	SYNdrome d'APnées du Sommeil Et morbidités cardio- et cérébrovasculaire
TICS	Telephone Interview for Cognitive Status
TILDA	The Irish Longitudinal Study on Ageing
TMT	Trail Making Test
TNC	Trouble neurocognitif
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale

Table des matières

Remerciements	3
Production scientifique	5
Sigles.....	9
Table des matières	13
Liste des figures.....	18
Liste des tableaux.....	19
Liste des annexes.....	19
Introduction.....	21
1. Vieillessement, démence et troubles cognitifs	25
1.1. Vieillessement et vieillissement cognitif	25
1.2. La démence	27
1.2.1. Historique de la démence	27
1.2.2. Epidémiologie et statistiques	28
1.2.3. Diagnostic des démences	29
1.2.4. Critères diagnostiques de la démence (DSM-V) et classification CIM de l'OMS.....	30
1.2.5. Consultations mémoire	32
1.2.6. Alzheimer et autres démences.....	32
1.2.7. Traitements médicamenteux ou non	35
1.2.8. Neurophysiologie des démences de type Alzheimer	36
1.2.9. Proches et soignants.....	38
1.3. Les fonctions cognitives.....	39
1.3.1. Les fonctions cognitives.....	40

1.3.2.	Le bilan neurocognitif.....	41
1.3.3.	Les tests cognitifs	42
➤	Le Mini Mental State Examination	42
➤	Le Set Test d'Isaac	42
➤	Le Trail making test.....	44
➤	Le test de rétention visuelle de Benton	45
➤	Le test de Grober et Buschke (Free and Cued Selective Reminding Test)	46
➤	Le Montréal Cognitive Assessment	48
➤	Le Telephone Interview for Cognitive Status	49
➤	Le test de STROOP	51
➤	WAIS III	52
➤	L'échelle de Mac Nair abrégée	54
➤	L'échelle visuelle analogique (EVA)	56
1.3.4.	Evaluation cognitive dans les cohortes	56
2.	Facteurs de risque de la démence et des troubles cognitifs, effet de l'activité physique	59
2.1.	Facteurs de risque non modifiables	62
2.1.1.	Sexe	62
2.1.2.	Apolipoprotéine.....	64
2.2.	Facteurs de risque modifiables	65
2.2.1.	Niveau d'éducation.....	65
2.2.2.	Consommations: Tabac et Alcool	66
2.2.3.	Pression artérielle.....	67
2.2.4.	Diabète	67
2.2.5.	Nutrition	68
2.2.6.	Indice de masse corporelle.....	69
2.2.7.	Dépression.....	70
2.2.8.	Accidents vasculaires cérébraux et risque cardio-vasculaire	70

2.2.9.	Exposition environnementale et professionnelle	71
2.2.10.	Exercice, activité ou inactivité physique	72
2.3.	L'activité physique	73
2.3.1.	Les différents concepts.....	73
➤	L'activité physique	73
➤	L'inactivité physique	75
➤	La sédentarité.....	75
2.3.2.	Bénéfices associés à l'activité physique	75
2.3.3.	Effet de l'activité physique sur la démence	76
2.3.4.	Effet bénéfique de l'activité physique sur la cognition	77
2.3.5.	Questionnaires d'activité physique	78
2.3.6.	Mécanismes entre activité physique et cognition	81
2.4.	Questions de recherche	82
2.4.1.	Axe de recherche 1 : les types d'activité physique.....	83
2.4.2.	Axe de recherche 2 : les questionnaires d'activité physique	83
2.4.3.	Axe de recherche 3 : la quantité d'activité physique	83
2.4.4.	Axe de recherche 4 : les méthodes statistiques.....	84
3.	Matériel et Méthodes	87
3.1.	Les cohortes.....	87
3.1.1.	La cohorte des Trois cités (3C).....	87
➤	Le diagnostic de démence	88
➤	L'évaluation de la cognition.....	88
➤	Évaluation de l'activité physique.....	89
➤	Publications en lien avec la cognition	91
3.1.2.	La cohorte Fréle.....	92
➤	L'évaluation de la cognition.....	92
➤	Évaluation de l'activité physique.....	93

➤ Publications en lien avec la cognition	93
3.1.3. La cohorte CETle.....	94
➤ L'évaluation de la cognition.....	95
➤ Évaluation de l'activité physique.....	95
➤ Publications en lien avec la cognition	95
3.1.4. L'étude Proof	96
➤ L'évaluation de la cognition.....	97
➤ Évaluation de l'activité physique.....	98
➤ Publications en lien avec la cognition	98
3.2. Méthodes statistiques.....	99
3.2.1. Splines.....	99
3.2.2. Modèle de Cox.....	101
➤ Durée de survie	102
➤ Données censurées à droite et à gauche	102
➤ Entrée décalée.....	103
➤ Utilisation des splines dans le modèle de Cox.....	103
3.2.3. Modèle mixte	104
4. Résultats.....	109
4.1. Résultat 1 : Activité physique et risque de démence sur la cohorte 3C.....	109
4.2. Résultat 2 : Activité physique et évolution de la cognition sur la cohorte 3C.....	120
4.3. Résultat 3 : Activité physique et cognition sur les données de la cohorte Fréle	147
4.4. Résultat 4 : Résultats préliminaires avec les données de la cohorte CETI	156
4.4.1. Méthodes	156
➤ Survenue d'un déficit cognitif.....	156
➤ Evaluation de l'activité physique.....	156
➤ Statistiques.....	157
4.4.2. Résultats.....	157

4.4.3.	Conclusion	160
4.5.	Résultat 5 : Premiers résultats avec les données de la cohorte Proof.....	161
4.5.1.	Méthodes	161
➤	Evaluation de la cognition	161
➤	Evaluation de l'activité physique.....	161
➤	Analyses statistiques	162
4.5.2.	Résultats	162
4.5.3.	Conclusion	164
5.	Discussion et perspectives	167
5.1.	Discussion	167
5.1.1.	Les activités domestiques.....	168
5.1.2.	Questionnaire d'activité physique.....	169
5.1.3.	Quantité d'activité physique	169
5.1.4.	Les méthodes statistiques	170
5.2.	Perspectives.....	170
5.2.1.	Prévention	170
5.2.2.	Perspectives personnelles	171
	Bibliographie.....	173
	Annexes	195
	Résumé.....	244
	Abstract	244

Liste des figures

Figure 1: Modèle de Whitehead et Dhalgren.....	26
Figure 2: Diagnostic différentiel des démences communes (Camicioli,R)	33
Figure 3: Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires (données Eurodem Lobo et all. coll., 2000).....	34
Figure 4: Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires (taux pour 1 000 personnes/année, par tranche d'âge) (données Eurodem : Fratiglioni et coll., 2000)	34
Figure 5: Neurophysiologie des démences (source ¹)	37
Figure 6: Schéma d'un cerveau sain et atteint de la maladie d'Alzheimer	38
Figure 7: Étude nationale 2011 Mémoire par Agirc-Arrco	39
Figure 8: Le Mini Mental State Examination	43
Figure 9: le Trail Making Test	44
Figure 10: le test de rétention visuelle de Benton (BVRT)	45
Figure 11: Le test de Grober et Buschke (FCSRT)	47
Figure 12: Le Montreal Cognitive Assessment	48
Figure 13: Le Telephone Interview for Cognitive Status	49
Figure 14: Le Test de STROOP	51
Figure 15: Composantes des QI Total, Verbal et de Performance de Weschler [53].....	52
Figure 16: L'épreuve du Code de WAIS III	53
Figure 17: L'épreuve des Similitudes de WAIS III	54
Figure 18: L'échelle de Mac Nair abrégée.....	55
Figure 19: Les 12 facteurs de risques modifiables selon la revue Lancet [58].....	60
Figure 20: Le parcours de vie des facteurs de la démence (Lancet 2020)	61
Figure 21: Prévalence de la démence par sexe (Lobo 2000).....	63
Figure 22: Relation entre hommes et femmes et facteurs de risque possibles de développement de la maladie d'Alzheimer et d'autres démences (Podcasy 2016)	63
Figure 23: Prévalence / incidence des troubles menant à la démence et impact du sexe ou du genre (Podcasy 2016)	64
Figure 24: Hypothèse de la réserve cognitive (Stern 2009 [71]).....	65
Figure 25: Activité physique, sport et exercice selon Khan 2012)	74
Figure 26: Flow Chart de l'étude CETI	158
Figure 27: Distribution des sous-scores du RAPA dans la cohorte CETI.....	159

Liste des tableaux

Tableau 1: Critères diagnostiques de la démence (DSM-IV).....	31
Tableau 2: Critères diagnostiques des troubles neurocognitifs majeurs ou modérés (DSM-V).....	31
Tableau 3: Evaluation cognitive dans les cohortes 3C, Fréle, CETI et Proof	56
Tableau 4: Evaluation de l'activité physique dans les cohortes 3C, Fréle, CETI et Proof.....	80
Tableau 5: Exemples de combinaisons d'activités pour le sous-score d'activité domestique / transport et le sous-score d'activités de loisirs et de sport	90
Tableau 6: Nœuds de Harrel	101
Tableau 7: Risque d'évolution négative des performances cognitives en fonction des sous-scores du POPAQ.....	163

Liste des annexes

Annexe 1: le test de l'horloge.....	195
Annexe 2: le questionnaire Voorrips dans 3C.....	196
Annexe 3: le questionnaire PASE dans FrÉLE	198
Annexe 4: le questionnaire RAPA dans CETI	200
Annexe 5: le questionnaire POPAQ dans Proof.....	201
Annexe 6: Articles publiés (co-auteur).....	207
Annexe 7: Communications affichées (auteur).....	239
Annexe 8: Communication affichée (co-auteur).....	241

Introduction

Au 1er janvier 2019, l'Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques (INSEE) indique 13,4 millions de personnes âgées en France (65 ans ou plus), soit 20% de la population, et estime que cette proportion serait de 29% d'ici 2070 [1]. Cette augmentation était déjà visible de 1920 à 2018 où la proportion de personnes âgées a doublé passant de 9% à 20%. Cette amplification du nombre de seniors a plusieurs causes dont la baisse de la fertilité (nombre d'enfants par femme) et l'évolution de l'espérance de vie qui augmente d'année en année. Cependant, l'état de santé se dégrade avec l'âge : la part des personnes déclarant un état de santé mauvais ou très mauvais passe de 9% chez les 65-74 ans à 25% chez les 85 ans ou plus [2]. La mauvaise santé et la perte d'autonomie en résultant conduit à institutionnaliser les personnes âgées.

Ralentir la perte d'autonomie est essentiel, que ce soit individuellement pour la santé et le bien-être de la personne âgée et de ses aidants mais aussi collectivement pour les effets économiques qu'elle entraîne (lits d'hospitalisation, places en institution, coût des prises en charge). Dans le cadre d'une réforme de la politique du grand âge, en 2019, une concertation sur le grand âge et l'autonomie a donné lieu à un rapport [3]. Parmi les 175 propositions faites, un des objectifs est d'accélérer et d'encourager les travaux de recherche liés au vieillissement afin d'éclairer la prise de décision dans le champ du grand âge. Pour cela, le groupe de travail a proposé de conduire une politique volontariste pour inciter à la recherche fondamentale et à la recherche clinique sur le vieillissement. Ils ont proposé de développer les expériences telles que les cohortes et d'étudier l'impact des thérapies non médicamenteuses.

Certaines maladies augmentent le risque de dépendance et donc la perte d'autonomie. Parmi elles, se situent les maladies neurodégénératives comme la démence et la maladie de Parkinson. La recherche de déterminants permettant de diminuer l'incidence de ces maladies ou d'en diminuer les effets est donc un enjeu important de santé publique. C'est dans cette réflexion d'une stratégie de prévention que le Haut Conseil de la Santé publique (HCSP) a rédigé des recommandations sur la prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées [4], suite à une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS). Parmi elles, nous pouvons retrouver le maintien d'activités stimulantes favorisant le lien social dont l'activité physique notamment à partir de 75 ans.

Au niveau mondial, l'OMS a mis en place un projet de plan mondial d'action de santé publique contre la démence 2017-2025 [5]. Ce plan comprend sept domaines d'actions dont la réduction des risques

de démence. Parmi ces actions, l'activité physique est présentée comme ayant un effet protecteur et pouvant réduire le risque de démence et de déclin des fonctions cognitives.

L'ensemble des actions menées nationalement ou mondialement montre l'importance des maladies neurodégénératives et notamment la maladie d'Alzheimer. En effet, en plus d'être responsable de la perte d'autonomie de la personne âgée, elle est souvent sous-diagnostiquée ou diagnostiquée à un stade déjà avancé, ne permettant pas de mettre en place des actions de prévention. Malgré des espoirs sur un traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer (l'aducanumab [6]), l'intérêt des thérapies non médicamenteuses est essentiel. L'activité physique fait partie de ces facteurs susceptibles de réduire le risque de démence ou de déclin cognitif. En effet, l'activité physique agirait de manière positive sur les cellules du cerveau grâce à son pouvoir antioxydant, la neurogénèse de l'hippocampe et la plasticité neuronale.

L'objectif de notre recherche est d'évaluer la relation entre l'activité physique et la cognition. Notre hypothèse est que les différents types d'activité physique n'ont pas le même effet sur la survenue de la démence et des troubles cognitifs. Pour cela, nous veillerons à analyser l'ensemble des types d'activités physiques que réalise la personne âgée, grâce à des questionnaires spécifiques à cette tranche d'âge. De plus, afin de pouvoir comparer nos résultats sans perdre de l'information sur l'évaluation de l'activité physique, nous étudierons la quantité d'activité physique par des méthodes statistiques appropriées sur différentes cohortes.

Contexte

Partie 1 : Vieillessement, démence et troubles cognitifs

1. Vieillessement, démence et troubles cognitifs

Le vieillissement commence dès la naissance, et jusqu'à l'âge adulte, il s'accompagne d'effets positifs sur le cerveau (acquisition de connaissances, augmentation de la réserve cognitive). Pour autant, utiliser le terme "vieillessement", a une connotation négative. Il est lié à la diminution des capacités physiques et cognitives de l'individu avec l'avancée en âge.

Le vieillissement cognitif est l'évolution des capacités intellectuelles avec l'avancée dans l'âge. Dans le cas des personnes âgées, deux types de vieillissement sont caractérisables, le vieillissement "normal" et le vieillissement pathologique. Le vieillissement normal correspond au déclin avec l'âge de certaines de nos capacités comme l'attention et la mémoire qui déclinent plus vite que le raisonnement ou la prise de décision, il s'agit d'une diminution de certaines performances cognitives. Le vieillissement pathologique est la conséquence d'une maladie neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer, il s'agit d'un déficit, d'une détérioration des fonctions cognitives.

1.1. Vieillessement et vieillissement cognitif

Le vieillissement n'est pas un phénomène unique. Il peut-être plus rapide chez certains individus que chez certains autres. Le vieillissement est propre à chaque individu et lié à différents facteurs [7] : les facteurs endogènes et exogènes. Les processus biologiques et neurologiques déclinant avec le temps ou certaines pathologies constituent la partie endogène du vieillissement. A l'inverse, le mode de vie de l'individu et les événements qui constituent son histoire sont la partie exogène. Leurs effets sont variables et interviennent à des moments différents propres à chaque individu. Ceci pourrait expliquer les effets plus ou moins tardifs du vieillissement chez les personnes âgées. Les facteurs exogènes, comme l'activité physique, sont donc des éléments importants à prendre en compte dans la prévention des effets du vieillissement sur la santé. En effet, l'activité physique permet une meilleure santé générale et cardiovasculaire, diminue le stress et oxygène le cerveau grâce à l'augmentation de l'apport sanguin. Les facteurs exogènes peuvent être directement liés à l'individu comme le tabagisme ou le niveau d'études mais aussi liés à son environnement qu'il soit professionnel, familial ou géographique.

Le vieillissement cognitif, comme le vieillissement global, est le reflet des inégalités de santé. Le modèle de Whitehead et Dahlgren [8] sur les déterminants de santé peut se répliquer sur la santé cognitive. Les niveaux présentés dans ce modèle ne sont pas indépendants et chacun apporte son interaction positive ou négative sur la cognition. Dès le jeune âge, avec les facteurs liés au sexe, à la génétique et au niveau d'éducation, les inégalités apparaissent, puis les expositions professionnelles, culturelles, sociales et environnementales (cf. figure 1).

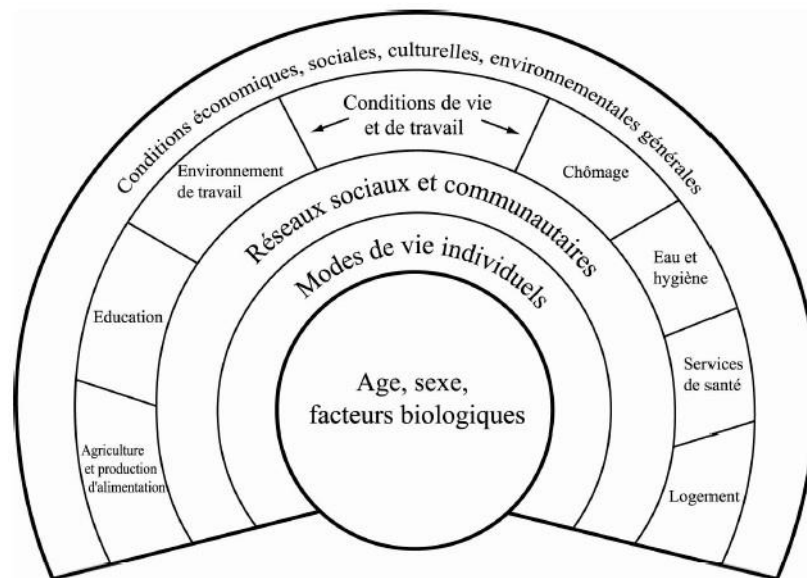


Figure 1: Modèle de Whitehead et Dahlgren

Les effets du vieillissement sur notre cerveau sont multiples. Les fonctions cognitives les plus fréquemment altérées sont la mémoire, l'attention et les capacités visuo-spatiales. Avec l'âge, nous pouvons constater un ralentissement de traitement de l'information, ainsi qu'une diminution des capacités d'attention [9]. La personne âgée a plus de difficultés à réaliser plusieurs tâches en même temps et rapidement. La mémoire diminue aussi avec l'âge, car la personne âgée organise moins les informations qu'avant : si l'information est traitée moins en profondeur, elle est moins enregistrée. Les fonctions cognitives ne sont pas toutes affectées de la même façon au même moment : la mémoire diminue avant les habilités visuo-spatiales, le système lexical avant le système phonologique [10, 11].

La réussite du vieillissement passe par l'absence de maladies, le maintien des activités physiques et cognitives ainsi que le bien-être mental (absence de dépression ou d'anxiété). L'ensemble des travaux réalisés sur le vieillissement cognitif montrent l'influence positive des activités dites exécutives comme la planification ou l'attention [12], parmi lesquelles le jardinage, la couture, ou les activités plus cognitives (lecture). Mais le terme activité est souvent associé à plusieurs activités diverses, certaines

de loisirs, d'autres sportives mais aussi des activités dites "intellectuelles" qui ne sont pas des activités physiques. De plus, l'activité réalisée par la personne âgée est parfois mal définie et peut être classée dans plusieurs types (exemple, la marche à la fois activité sportive, activité de loisirs et activité de transport). Il est donc important de préciser l'activité réalisée par la personne âgée afin d'évaluer son effet positif ou non sur le vieillissement.

1.2. La démence

Lorsque la mémoire et le raisonnement se dégradent, lorsque le comportement et l'attitude d'un individu semblent altérés, nous sommes potentiellement en présence d'un syndrome démentiel. Ce dernier a un retentissement sur la vie quotidienne, diminuant de façon significative la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne. La démence est une des causes principales de handicap et de dépendance chez les personnes âgées [5]. Elle altère plusieurs fonctions cognitives comme la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, le langage et le jugement. Elle révèle aussi des troubles du comportement entraînant souvent des troubles émotionnels et parfois une dépression. Ses conséquences sont physiques et psychologiques sur le malade lui-même mais aussi sur l'entourage (soignants et proches). Les conséquences sont également économiques, les dépenses liées au coût de la maladie d'Alzheimer représenteraient 1% du PIB en France d'ici 2040 [13].

1.2.1. Historique de la démence

La démence du latin "dementia" qui signifie "folie" ne doit pas pour autant être confondue avec ce terme. Elle correspond à une neurodégénérescence du système nerveux, qui entraîne la diminution puis la perte de fonctions cérébrales (mémoire, langage, attention). En 1822, Bayle parle de la démence comme une "paralysie générale" [14]. A la fin du XIX^e siècle, Wernicke, Klippel et Lhermitte, et Fisher décrivaient respectivement une démence sénile, une démence sénile sans athérome et enfin la lésion anatomique ("plaque sénile"). Les démences préséniles ont été décrites au début du XIX^e siècle par Alzheimer (psychiatre et neuropathologiste) avec notamment en 1907 le cas d'une patiente de 51 ans dont l'autopsie du cerveau permit de décrire les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. La maladie d'Alzheimer a été

distinguée de la démence sénile par Perusini en 1909, et le nom de "maladie d'Alzheimer" a été donné par Kraepelin en 1910.

En 1984, George Glenner (pathologiste) a mis en évidence la protéine bêta-amyloïde (A β) dont l'agrégat provoque les plaques séniles et les lésions. Puis en 1985, Jean-Pierre Brion a montré la présence de la protéine tau anormalement phosphorylée et accumulée dans les dégénérescences neurofibrillaires. La présence conjointe d'agrégats de β -amyloïdes et de protéine tau sont les signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Depuis les années 1990, des études génétiques ont permis d'identifier des gènes responsables de l'hérédité de la maladie d'Alzheimer: les gènes APP, PS1 et PS2 sur les chromosomes 21, 14 et 1 (respectivement). L'allèle $\epsilon 4$ du gène codant pour l'Apolipoprotéine E (APOE $\epsilon 4$) a quant à lui été identifié comme un facteur de risque génétique de l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Deux formes de la maladie existent : une forme familiale et une forme sporadique et tardive. Les formes sporadiques ou non-héréditaires représentent 99% des cas. Les formes familiales (1% des cas) sont plus précoces (avant 60 ans) et sont dues à la présence de mutation sur les chromosomes 21, 14 et 1.

1.2.2. Epidémiologie et statistiques

L'OMS estime que la démence touche 47 millions de personnes dans le monde et environ 5% de la population âgée. Selon des projections récentes, le nombre de patients atteints de démence atteindra 132 millions en 2050 dans le monde. Près de 9,9 millions de personnes développent une démence chaque année [15]. En France, le nombre de personnes souffrant de démence est estimé à 1 200 000 selon les estimations faites avec les données de la cohorte PAQUID et les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Cette estimation est difficile à réaliser car tous les individus ne sont pas pris en charge à cause d'un diagnostic non réalisé (en particulier chez les personnes les plus âgées ou ayant un bas niveau socioculturel). De plus le repérage et la validation des cas sont longs et complexes. Les projections [16] réalisées à partir de données de l'Insee, et de la cohorte Paquid, donnent le nombre de 1,75 millions de personnes démentes en 2030 en France. Cette augmentation est en partie liée à l'espérance de vie qui s'allongerait de 3,5 ans pour les hommes et 2,8 ans pour les femmes d'ici 2030. L'allongement de l'espérance de vie plus élevé chez les hommes que chez les femmes expliquerait aussi l'augmentation plus importante de la démence chez les hommes (+94,8%) que chez les femmes (+67%). La maladie d'Alzheimer et les autres démences représentent actuellement la 5ème cause de mortalité dans le monde. En France, les décès pour cause de démence représentent 6%

(Source: Eurostat Database 2014). Au-delà de la maladie et des conséquences individuelles pour le malade et ses aidants, c'est une dépense économique pour les pays de 818 milliards de dollars en 2015, qui est estimée à 2 trillions en 2030.

1.2.3. *Diagnostic des démences*

La première étape est celle du "screening" qui permet de repérer les individus suspectés de souffrir de démence grâce à une évaluation des fonctions cognitives. La deuxième étape est celle du diagnostic étiologique où un examen clinique est réalisé chez les personnes repérées précédemment, grâce à un examen neuropsychologique, l'imagerie cérébrale ou des examens biologiques.

Différentes circonstances permettent d'alerter sur la suspicion d'une démence, et amener le médecin à réaliser une évaluation cognitive. Les plaintes mnésiques sont fréquentes avec l'avancée en âge car elles peuvent refléter un vieillissement normal, cependant, elles peuvent aussi être précurseuses d'un état de démence. Il est donc important pour le médecin de différencier les plaintes sans altération de la performance mnésique, de celles associées à un déficit de la mémoire. L'oubli d'évènements récents, la désorientation dans l'espace et le temps, des problèmes de langage ou des difficultés attentionnelles sont des symptômes cognitifs à prendre en compte, qu'ils soient rapportés par l'individu ou son entourage. La perte d'autonomie fonctionnelle est aussi un indicateur de perturbation des fonctions cognitives. En effet, l'incapacité à réaliser les activités de la vie quotidienne est corrélée à la déficience cognitive et la démence [17]. Outre les plaintes et la perte d'autonomie, les troubles psychiatriques peuvent aussi être annonciateurs d'une démence ; la prévalence de la dépression parmi les personnes atteintes de démence varie de 20 à 60% et la moitié des individus souffrant de dépression ont des déficiences cognitives. Mais la relation n'est pas claire, la dépression pouvant être un facteur de risque de démence mais aussi la réponse psychologique à la diminution de la réserve cognitive ou un symptôme précurseur de la démence [18].

Enfin, le repérage systématique des syndromes pré-démenciels permettrait de détecter les démences plus précocement, sans attendre que les premiers symptômes soient détectés par le malade ou ses proches. Le test le plus couramment utilisé est le Mini Mental State Examination (MMSE) mais il existe aussi plusieurs tests rapides comme le test de l'horloge (cf. Annexe 1), le test des 5 mots ou de fluence verbale. Cependant, il n'est pas possible de dépister l'ensemble de la population générale et un dépistage ciblé paraît plus adapté. La Haute Autorité de Santé HAS dans son rapport de 2011 [19] a recommandé un dépistage précoce chez les individus avec des plaintes cognitives, ayant des troubles

cognitifs rapportés par l'entourage, certains symptômes (chutes, syndrome confusionnel, accident vasculaire cérébral...), ou lors de toute entrée en structure d'hébergement.

1.2.4. Critères diagnostiques de la démence (DSM-V) et classification CIM de l'OMS

Le diagnostic étiologique de la démence se réalise à partir des données cliniques et des critères diagnostiques de démence selon le DSM-V [20] (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^{ème} édition). Il est établi par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre). Dans la cohorte 3C, les critères de démence sont établis en fonction du DSM-IV [21]. Une des évolutions entre le DSM-IV et le DSM-V ,concernant la démence, est la disparition du terme "démence" au profit de "trouble neurocognitif majeur". Une autre évolution concerne les troubles de la mémoire qui ne sont plus un critère essentiel pour le diagnostic d'un trouble neurocognitif majeur. En effet, dans le cas de certaines démences (démence fronto-temporale par exemple), la perte de mémoire arrivant tardivement dans la progression de la maladie, le diagnostic au début de la maladie ne peut se faire sur ce critère.

Une seconde classification des troubles mentaux existe, il s'agit de la Classification Internationale des Maladies (CIM10) réalisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). CIM10 et DSM-V sont à la fois comparables car elles listent des catégories de maladies mais sont aussi distinctes dans leur approche des troubles mentaux. Le DSM est une classification américaine, plus sociologique et moins dans l'objectif de classer et de disposer de chiffres statistiques que la CIM-10 internationale et validée par l'OMS [22].

Lorsqu'une ou plusieurs des fonctions cognitives sont altérées, il s'agit d'un trouble ou déclin cognitif dont l'origine peut être neurologique, psychiatrique, médicamenteuse. Selon le DMS-V [23], un trouble neurocognitif (TNC) est une réduction acquise, significative et évolutive des capacités d'un ou de plusieurs domaines cognitifs. Il est considéré comme léger lorsque la réduction préserve des capacités permettant d'effectuer seul les activités de la vie quotidienne. Un TNC est majeur lorsque la réduction est suffisamment importante pour entraîner une perte d'autonomie, on parle alors de démence.

Tableau 1: Critères diagnostiques de la démence (DSM-IV)

<p>1. Apparition de déficit cognitifs multiples:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A. Altération de la mémoire - B. Perturbation(s) cognitive(s): <ul style="list-style-type: none"> o Aphasie (perturbation du langage) o Apraxie (altération de la réalisation des activités motrices malgré des fonctions motrices intactes) o Agnosie (incapacité à reconnaître ou identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes) o Perturbation des fonctions exécutives (planification organisation, abstraction) <p>2. Les déficits cognitifs des critères A et B entraînent une altération du fonctionnement social ou professionnel, significative par rapport au niveau précédent.</p> <p>3. Les déficits cognitifs des critères A et B ne sont pas dus à des affections du système nerveux central (Parkinson, tumeur...)</p> <p>4. Les déficits de sont pas dus à un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie</p>

Tableau 2: Critères diagnostiques des troubles neurocognitifs majeurs ou modérés (DSM-V)

<p>1. Évidence d'un déclin cognitif significatif par rapport au niveau de performance antérieur dans un domaine cognitif ou plus (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A. d'une préoccupation de l'individu, d'un informateur bien informé, ou du clinicien quant à un déclin significatif de la fonction cognitive - B. d'un déficit de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, une autre évaluation clinique quantifiée: <p>2. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (c.-à-d., au minimum, besoin d'aide pour les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne telles que le paiement des factures ou la gestion des médicaments).</p> <p>3. Les déficits cognitifs ne se produisent pas exclusivement dans le cadre d'un délirium.</p> <p>4. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple, le trouble dépressif majeur, la schizophrénie).</p>
--

1.2.5. Consultations mémoire

Lorsque le médecin traitant détecte des signes cliniques faisant penser aux troubles cognitifs, il oriente son patient vers les consultations mémoire. Il existe deux types de consultations mémoire :

- Les consultations mémoire à l'hôpital : il en existe 400 sur tout le territoire français
- Les consultations mémoire réalisées par des médecins libéraux habilités (les spécialistes en neurologie, gériatrie, psychiatrie, les médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie).

Les consultations mémoire sont menées par une équipe pluridisciplinaire (neurologues, psychiatres, gériatres) et réalisent différents examens afin de poser un diagnostic :

- Imagerie cérébrale
- Bilan neuropsychologique
- Examen neurologique
- Bilan médical.

Pour certains cas plus complexes, les consultations mémoires ont lieu dans les centres hospitalo-universitaires au sein des centres mémoire de ressources et de recherches (CMRR).

1.2.6. Alzheimer et autres démences

De nombreuses formes de démence existent. La plus fréquente est la maladie d'Alzheimer qui représente 60 à 70% des cas de démences. Les autres formes [24] sont :

- La démence à corps de Lewy : accumulation anormale de protéines alpha-synucléines à l'intérieur des cellules cérébrales
- La démence vasculaire : atteinte des vaisseaux sanguins du cerveau qui représentent 10 à 20% des cas de démence chez les personnes âgées. Ses causes sont des infarctus cérébraux multiples, des infarctus simples ou une atteinte diffuse de la substance blanche
- La démence fronto-temporale : dégénérescence des lobes frontaux du cerveau.

La distinction entre les différentes formes est parfois difficile chez le sujet âgé, et des formes mixtes de démence sont parfois recensées. Cependant certains critères sont propres à chacune des démences

[25] (cf. Figure 2). La maladie d'Alzheimer est progressive et la mémoire est la première affectée, alors que pour la démence vasculaire, le déclin est par paliers. Les caractéristiques de la démence à corps de Lewy sont des hallucinations visuelles, et une cognition fluctuante tandis que la démence fronto-temporale est caractérisée par des troubles du comportement et des déficits sur les fonctions exécutives et du langage. La répartition des formes de démence est fonction de l'âge [26–28]. En effet, la prévalence de la maladie d'Alzheimer augmente fortement avec l'âge et notamment chez les femmes (cf Figure 3). Chez les hommes, la prévalence stagne après 85 ans. Les prévalences de la démence et de la maladie d'Alzheimer sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes excepté pour la démence vasculaire. L'incidence (cf. Figure 4) augmente avec l'âge quelque soit le sexe, mais reste toujours plus élevée chez les femmes que ce soit pour la démence totale ou la maladie d'Alzheimer. La démence vasculaire, malgré un accroissement des cas, reste beaucoup plus faible que la maladie d'Alzheimer, que soit en prévalence ou incidence, notamment chez les plus âgés. La différence homme/femme change après 80 ans pour l'incidence: alors que les hommes ont un taux plus élevé que les femmes jusqu'à 79 ans, le taux d'incidence de la démence vasculaire devient plus élevée chez les femmes après 80 ans.

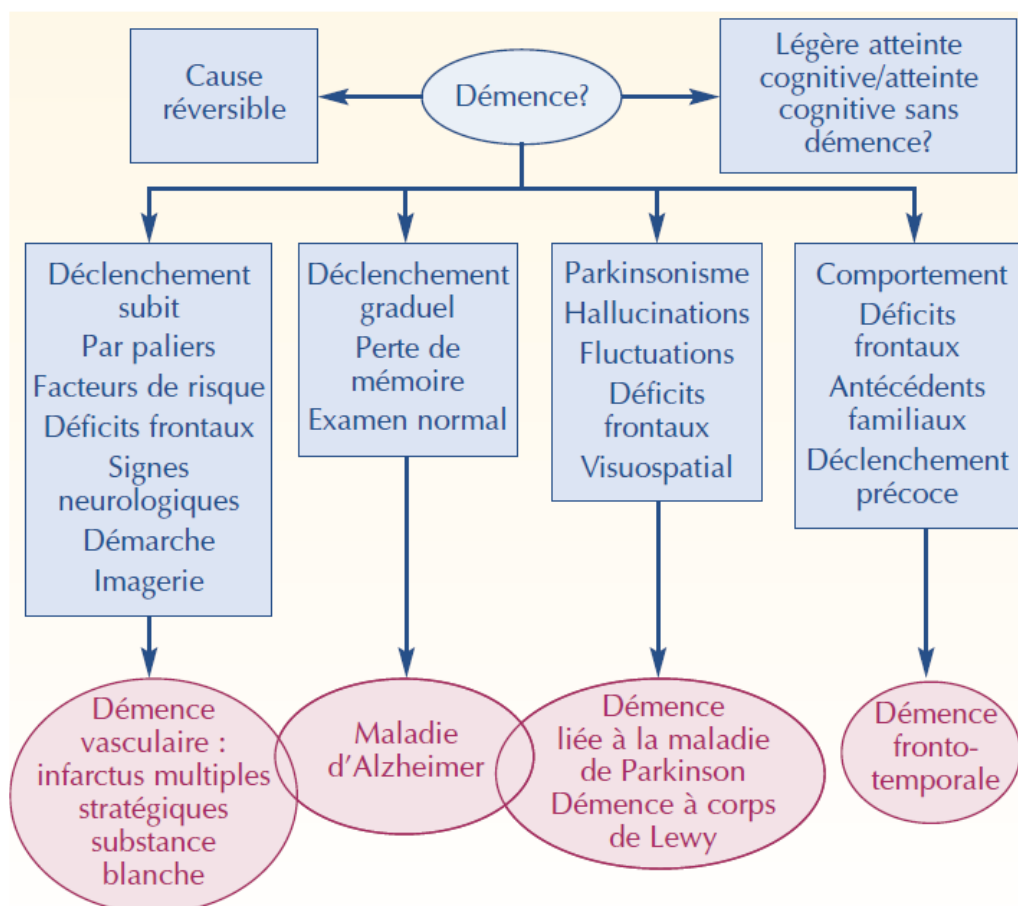


Figure 2: Diagnostic différentiel des démences communes (Camicioli, R)

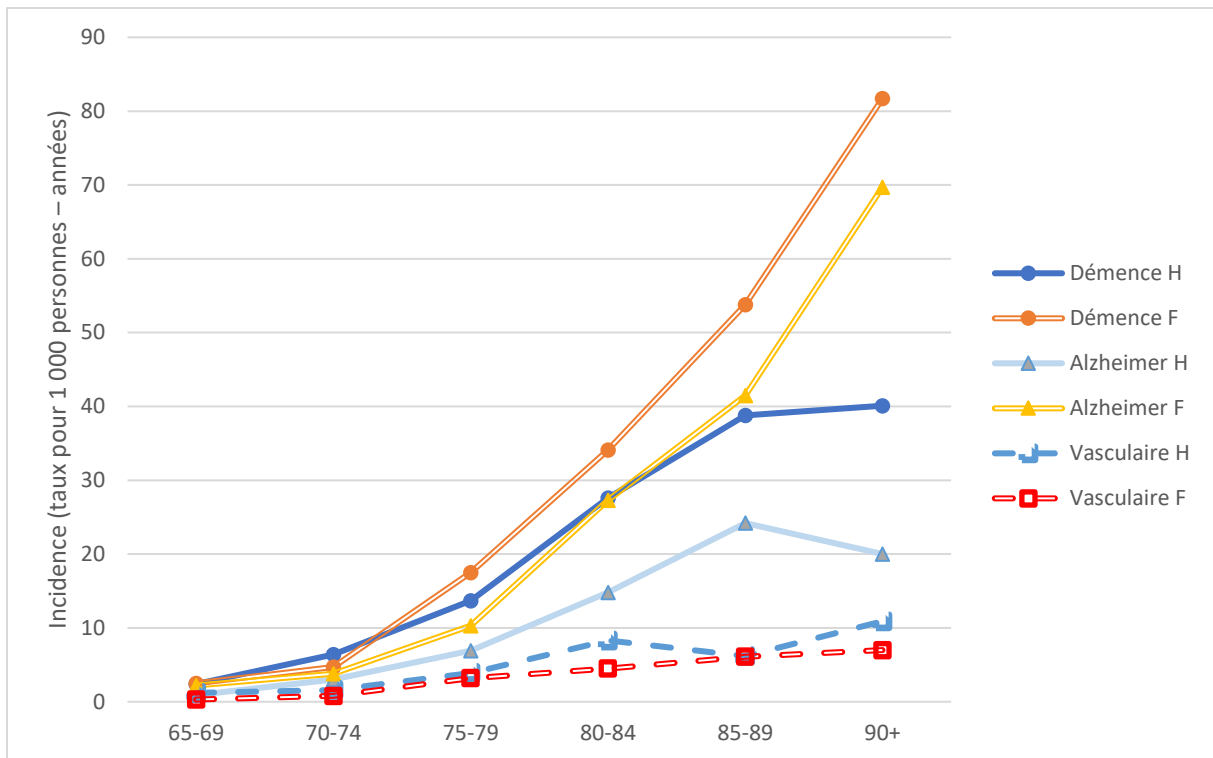


Figure 3: Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires (données Eurodem Lobo et al. coll., 2000)

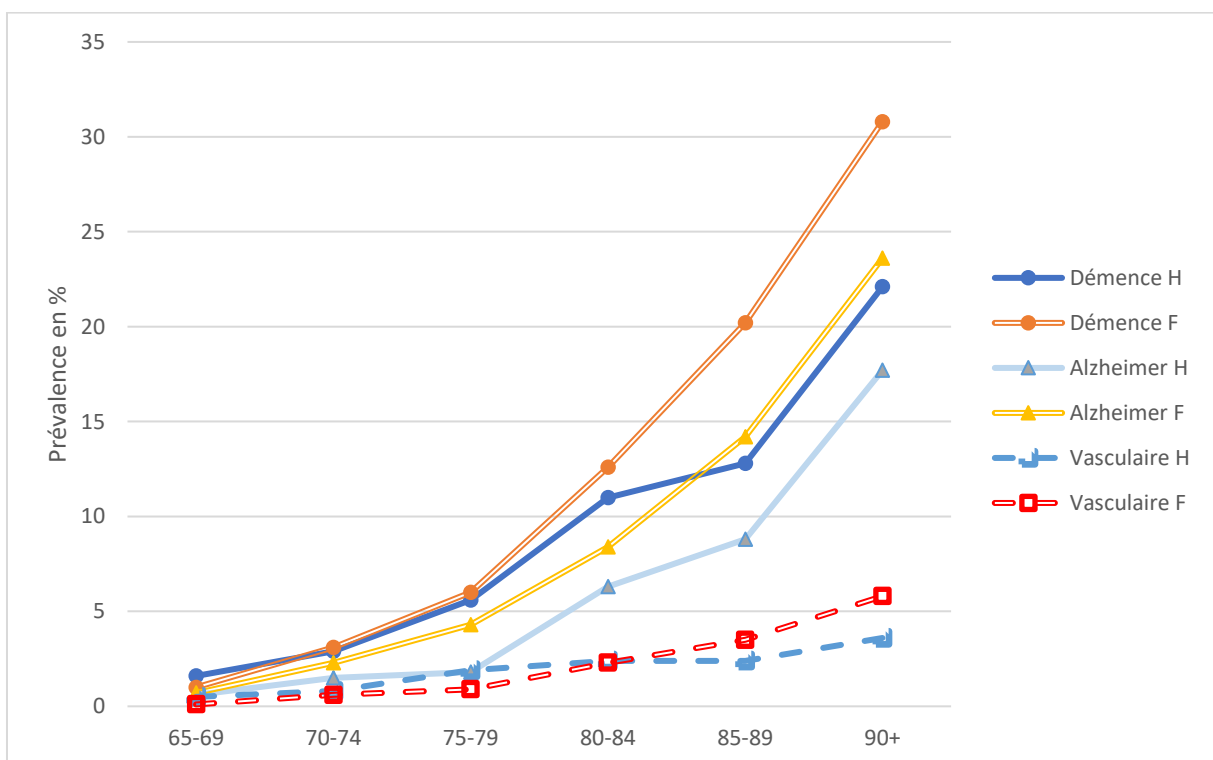


Figure 4: Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires (taux pour 1 000 personnes/année, par tranche d'âge) (données Eurodem : Fratiglioni et coll., 2000)

1.2.7. Traitements médicamenteux ou non

Il n'existe pas de traitement médicamenteux de la démence mais certains traitements permettent de diminuer ou ralentir l'évolution. Le traitement dépend du type de démence. Concernant la maladie d'Alzheimer [13], les traitements médicamenteux sont 3 inhibiteurs d'acétylcholinestérase (IACHÉ) (le donépézil, la rivastigmine et la galantamine) et un antagoniste des récepteurs glutamatergiques (la mémantine). Les IACHÉ sont prescrits pour les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, et la mémantine pour les cas modérés à sévères. Cependant, une méta-analyse en 2017 [29], sur les effets des IACHÉ et de la mémantine, a montré des effets modestes (IACHÉ) voire faibles (mémantine) sur le score MMSE, celui-ci servant d'échelle pour mesurer la gravité de la démence. Le rapport 2016 de la Commission de Transparence de la HAS, compte tenu de l'intérêt clinique insuffisant a conclu que les médicaments ARICEPT (donépézil), EXELON (rivastigmine), REMINYL (galantamine), et EBIXA (mémantine), n'avaient plus leur place dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et a donné un avis défavorable au remboursement (déremboursement actif depuis 2018).

Afin de mieux prendre en charge la vie des personnes atteintes de démence, des traitements non pharmacologiques peuvent être mis en place. Pour cela plusieurs types de thérapies sont appliqués individuellement ou en groupes dans différentes structures :

- Thérapies sur la cognition : stimulation cognitive ou ateliers mémoire. Une récente revue systématique [30] a examiné les preuves scientifiques existantes concernant l'efficacité des thérapies cognitives pour les personnes âgées atteintes de démence. Les séances d'orientation ont montré des effets mineurs pour les évaluations cognitives, tandis que les essais sur les thérapies comportementales et les essais sur les thérapies mixtes ont présenté des résultats contradictoires. Sur cet ensemble d'interventions différentes, l'auteur ne peut conclure à un effet positif de la thérapie cognitive sur la démence.
- Thérapies d'activité physique : 2 essais cliniques randomisés sur l'effet de l'activité physique sur la cognition des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'ont pas donné de preuves significatives de l'amélioration cognitive après l'intervention [31].
- Thérapies avec stimulation sensorielle : musicothérapie, aromathérapie, luminothérapie.

Ces approches non médicamenteuses à destination des malades semblent apporter un bénéfice positif sur la dépression engendrée par la démence, un déclin cognitif moins rapide ou tout simplement une meilleure qualité de vie. Malgré tout, la large hétérogénéité des méthodes d'intervention et la

faiblesse des méthodologies d'évaluation (randomisation, groupe témoin, effectif insuffisant, représentation nationale) ne permettent pas de conclure à la mise en place généralisée de ces actions.

1.2.8. Neurophysiologie des démences de type Alzheimer

Les démences sont dues à des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Elles entraînent une perte lente et irréversible des cellules nerveuses. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'affection est causée par (cf. Figure 5) :

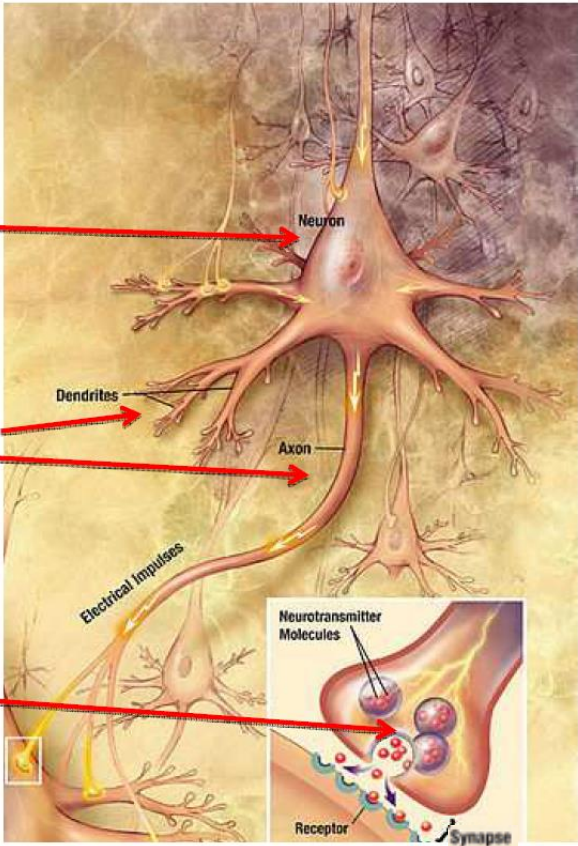
- L'accumulation anormale de protéines β -amyloïdes ($A\beta$) en amas extracellulaires qui détruisent les neurones,
- L'accumulation anormale dans les prolongements neuronaux de protéines Tau anormalement hyper-phosphorylées formant les dégénérescences neurofibrillaires (DNF), qui détruisent les fibrilles,
- La perte de neurones,
- Le blocage de la transmission au niveau des synapses.

L'imagerie cérébrale permet de constater la destruction du système nerveux (cf. Figure 6). Le cerveau est comme flétri, le cortex cérébral est replié sur lui-même et l'hippocampe rétréci, tandis que les ventricules se sont remplis de liquide céphalo-rachidien.

PHYSIOLOGIE

Le tissu nerveux

- Les neurones →
- Les fibrilles (axones, dendrites) →
- Les neurotransmetteurs (acétylcholine, glutamate) au niveau des synapses →



PHYSIOPATHOLOGIE

La pathologie

- Les plaques amyloïdes
 - détruisent les neurones
- La dégénérescence neurofibrillaire
 - détruit les fibrilles
- La cholinestérase
 - détruit l'acétylcholine
- l'excès de glutamate
 - bloque les récepteurs
- Les autres éléments
 - Les métaux (Al, Cu, Zn)
 - Les troubles glycémiques
 - Les troubles circulatoires

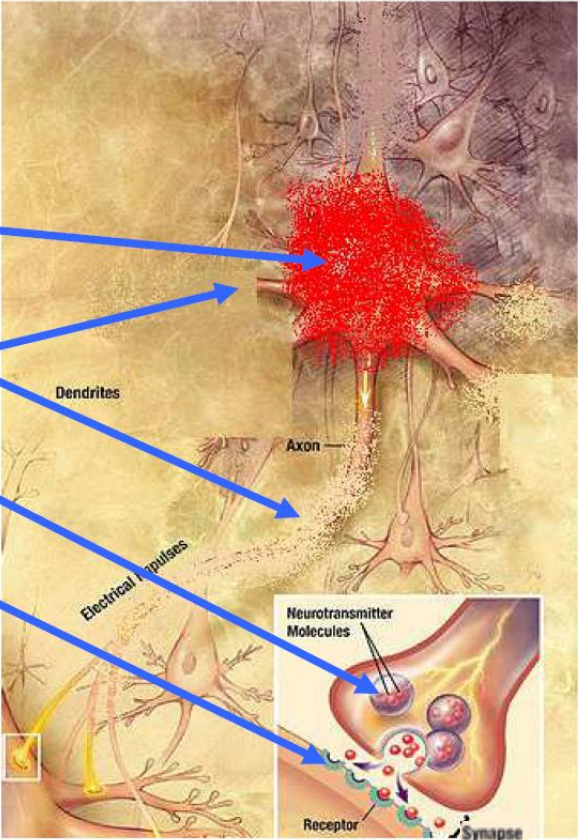


Figure 5: Neurophysiologie des démences (source ¹)

¹ <http://www.dr-gimbert.fr/formations/Demence.pdf>

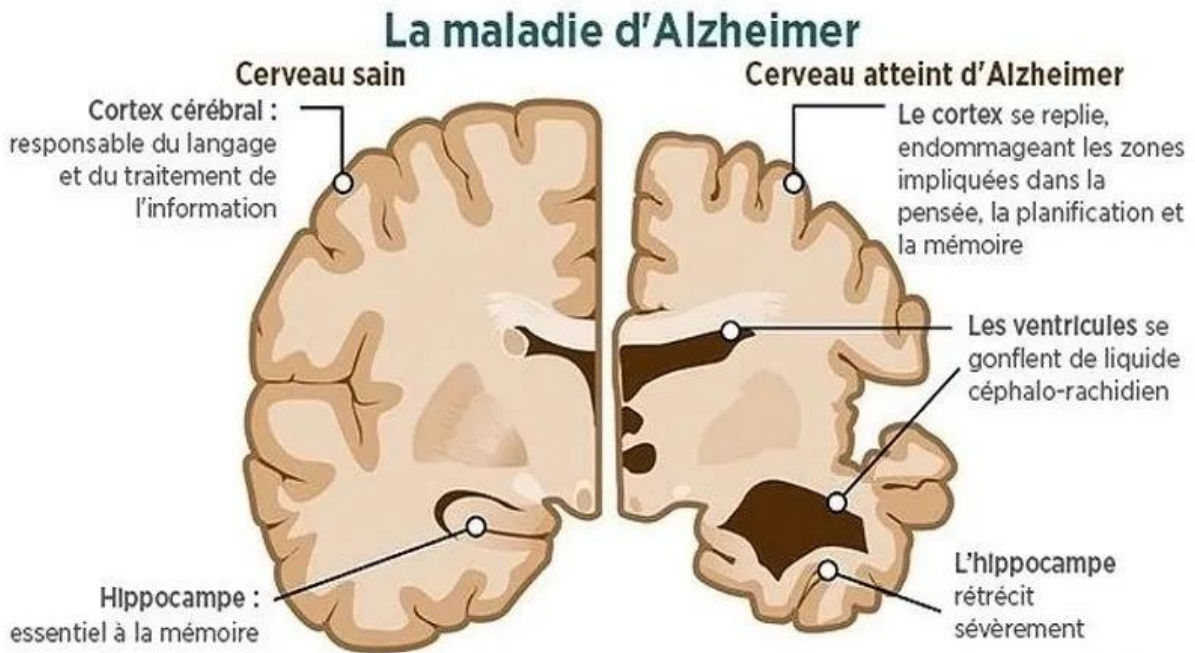


Figure 6: Schéma d'un cerveau sain et atteint de la maladie d'Alzheimer

1.2.9. Proches et soignants

La démence est une maladie grave pour la personne atteinte mais elle est aussi rude et épuisante pour les personnes qui entourent le malade que ce soient les proches ou les soignants. Parfois, la famille endosse aussi le rôle d'aidants. Tous les soins et l'attention que demande cette maladie, entraînent des pressions physiques, psychologiques et économiques, qui lorsqu'elles ne sont pas traitées peuvent entraîner des risques de maltraitance du patient. Il est donc nécessaire que le système de santé apporte son aide sanitaire, sociale, financière et juridique aux malades et à leurs aidants. Dans son rapport de février 2010, la HAS [19] recommande une formation à destination des aidants familiaux et professionnels. Cette formation doit porter sur la maladie, sa prise en charge et sur l'existence d'associations de familles.

1.3. Les fonctions cognitives

Les fonctions cognitives sont les capacités de notre cerveau à communiquer, se concentrer, se souvenir ou accumuler des connaissances. Elles comprennent :

- L'attention,
- Les fonctions exécutives,
- Les fonctions visuo-spatiales,
- Les gnosies,
- Le langage,
- La mémoire,
- Les praxies,
- La vitesse de traitement de l'information.

Chacune de ces fonctions est localisée dans une partie spécifique du cerveau (cf. Figure 7).

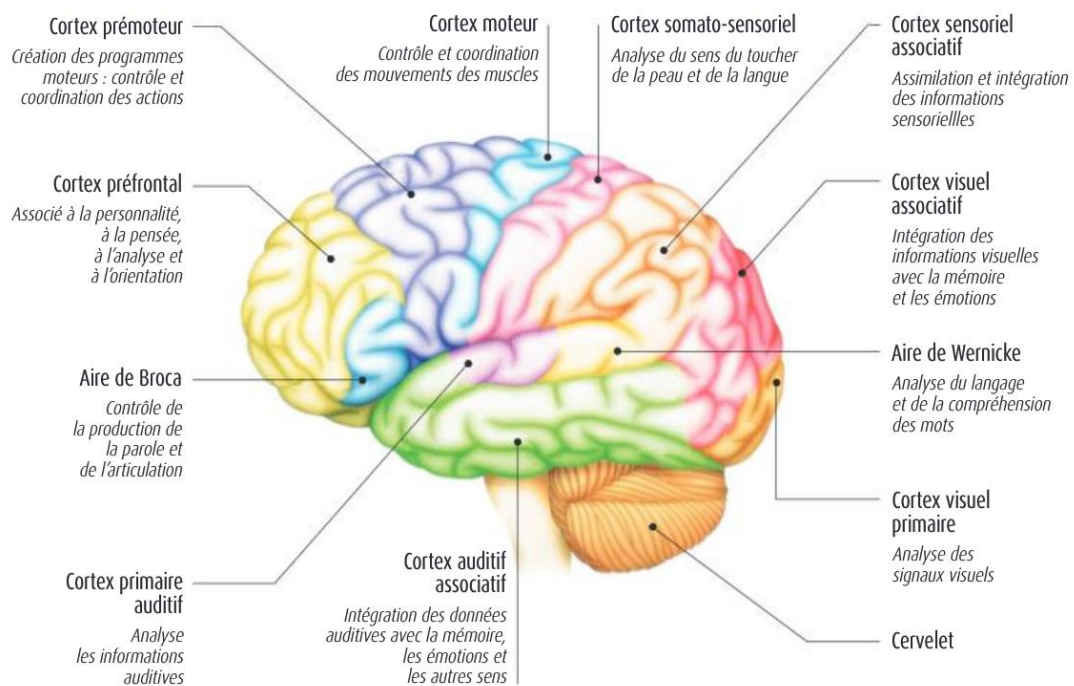


Figure 7: Étude nationale 2011 Mémoire par Agirc-Arrco

1.3.1. Les fonctions cognitives

L'attention est la capacité à traiter une information ou plusieurs informations en même temps. Elle permet à l'individu d'être ouvert à son environnement et de maintenir son attention sur une durée de temps appropriée.

Les fonctions exécutives sont la capacité à planifier, à décider, à s'adapter. Elles sont impliquées dans toute action orientée vers un but.

Les fonctions visuo-spatiales permettent de percevoir adéquatement les objets dans l'espace grâce à leur orientation par les angles, la direction et la distance à laquelle se trouve l'objet. Elles permettent de nous orienter dans un lieu.

Les gnosies sont la capacité à percevoir un objet grâce à nos sens : vision (gnosie visuelle), ouïe (gnosie auditive) et toucher (gnosie tactile) puis à le reconnaître.

Le langage comprend plusieurs fonctions langagières divisées en deux catégories ; celles correspondant aux capacités réceptives (comprendre le langage parlé et écrit : décodage des mots) et celles des capacités expressives (parler et écrire). Les habilités expressives regroupent la dénomination, l'articulation, la fluence verbale, l'intonation, la syntaxe et la grammaire.

La mémoire ou plutôt les mémoires se découpent en :

- Mémoire épisodique (événements vécus, récents et anciens)
- Mémoire sémantique (le savoir et les connaissances)
- Mémoire procédurale (les savoir-faire)
- Mémoire de travail (à court-terme)
- Mémoire perceptive (les sens).

La mémoire épisodique enregistre des informations avec un contexte de temps et de lieu. Pour cela, l'information est encodée (enregistrée dans le cerveau), consolidée (stockée de manière permanente) et si besoin récupérée. La mémoire épisodique peut se référer à des événements passés (mémoire rétrospective) mais aussi à des actions futures que l'individu est capable de planifier (mémoire prospective). La mémoire sémantique concerne les connaissances acquises (culture générale) qui sont stockées. La mémoire procédurale représente les habilités perceptives, motrices et cognitives acquises par la pratique et devenues automatiques (conduire, faire du vélo, jouer d'un instrument). La mémoire de travail est la capacité à traiter et manipuler mentalement des informations à un moment présent

(calcul mental par exemple). La mémoire perceptive permet grâce à nos sens de retenir des images et des bruits de manière inconsciente.

Les praxies sont la capacité à exécuter des mouvements de façon volontaire (praxies idéomotrices et idéatoires) et à construire (praxies constructives : faire un dessin, monter un objet).

La vitesse de traitement de l'information représente le rythme auquel les différentes opérations mentales sont déclenchées et exécutées.

1.3.2. Le bilan neurocognitif

L'évaluation neuropsychologique repose sur un examen clinique complet : l'entretien vise à recueillir des informations sur le motif de la consultation et sur l'histoire de vie du patient, puis l'évaluation mesure l'altération ou non des fonctions cognitives grâce à des outils normalisés (tests, échelles, questionnaires) portant sur les différents domaines cognitifs (mémoire, attention, organisation, langage). L'entretien permet aussi de sélectionner les domaines cognitifs qui semblent affecter d'un déficit et ainsi sélectionner les tests à réaliser. Le bilan neuropsychologique a pour objectif d'évaluer le fonctionnement cognitif d'un individu et de comprendre les éventuelles conséquences sur la vie de la personne et de son entourage.

La détection et la gradation d'un trouble neurocognitif sont réalisées par des praticiens et/ou neuropsychologues lors d'une analyse minutieuse des plaintes de l'individu, des témoignages de l'entourage et d'un examen clinique. Pour cela, plusieurs tests et évaluations sont mis à disposition afin d'aider le praticien dans son diagnostic. L'efficacité cognitive peut être mesurée globalement grâce à des tests comme : le MMSE (Mini Mental State Examination), le MoCA (Montreal Cognitive Assessment), le TICS (Telephone Interview for Cognitive Status).

Mais chacune des fonctions cognitives peut être évaluée grâce à des tests spécifiques :

- La mémoire épisodique : Epreuve des 5 mots, les rappels libres et indicés-16 items (FCSRT)
- Les capacités visuo-constructives : test de l'horloge
- Les fonctions visuo-spatiales : test de Benton
- Les fonctions exécutives : Trail Making Test
- L'attention : Empan digital direct et inversé

1.3.3. Les tests cognitifs

Les tests listés dans cette partie du rapport correspondent aux tests présents dans les quatre cohortes analysées.

➤ Le Mini Mental State Examination

Le MMSE (13) apporte des informations sur l'orientation dans le temps et dans l'espace du sujet, sur sa mémoire à court et moyen terme, sur le calcul mental, l'attention, le langage, la compréhension et la praxie constructive [32]. Il permet un dépistage rapide des troubles cognitifs grâce à 30 questions explorant l'ensemble des fonctions cognitives (cf. Figure 8). Le score total varie de 0 à 30. Les seuils utilisés [33] sont : démence légère (MMSE compris entre 26 et 19), démence modérée (MMSE compris entre 18 et 11) et démence sévère (MMSE compris entre 10 et 0).

➤ Le Set Test d'Isaac

Un premier test de fluence verbale avait été élaboré par Thurstone [34]. Puis Benton a développé la modalité orale du test [35] pour la fluence verbale phonologique. Isaac a créé le test pour la fluence verbale sémantique [36, 37]. L'évocation lexicale (ou fluence verbale) est une épreuve qui consiste en la production dans un temps limité du plus grand nombre possible de mots répondant à un critère sémantique ou formel (alphabétique). Certains facteurs comme l'âge ou le niveau socio-culturel influencent les performances. Il constitue une mesure indirecte des fonctions exécutives ou de la mémoire sémantique.

Il s'agit de faire citer au patient successivement le plus grand nombre possible de noms dans 4 catégories sémantiques (couleurs, animaux, fruits, villes). Pour chaque catégorie, les performances sont mesurées sur 30 secondes. Le score final correspond à la somme des mots produits dans les 4 catégories. Plus le score est élevé et meilleure est la performance.

ORIENTATION / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ?

sur 10

APPRENTISSAGE / 3

Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|---------------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil..... | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe..... | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard..... | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots

sur 3

ATTENTION ET CALCUL / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. $100 - 7 = 93$ 15. $93 - 7 = 86$ 16. $86 - 7 = 79$ 17. $79 - 7 = 72$ 18. $72 - 7 = 65$ sur 5

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?

RAPPEL / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|---------------|--------------------------|
| 19. Cigare | | Citron | | Fauteuil..... | <input type="checkbox"/> |
| 20. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe..... | <input type="checkbox"/> |
| 21. Porte | | Ballon | | Canard..... | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

sur 3

LANGAGE / 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?

24. Écoutez bien et répétez après moi : "PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET"

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. pliez-la en deux,

27. et jetez-la par terre.

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : "FERMEZ LES YEUX" et dire au sujet :

28. "Faites ce qui est écrit"

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. "Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière."

sur 8

PRAXIES CONSTRUCTIVES / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. "Voulez-vous recopier ce dessin ?" sur 1

SCORE TOTAL sur 30

Figure 8: Le Mini Mental State Examination

➤ Le Trail making test

Le Trail making test (TMT) est une épreuve qui permet de mesurer la flexibilité mentale, et notamment les fonctions exécutives [38]. Rapide de passation et simple, il est largement utilisé durant les consultations neuropsychologiques afin de détecter des troubles cognitifs.

Deux parties composent le test (cf Figure 9). Le TMT-A est une épreuve où le patient doit relier dans l'ordre croissant des nombres de 1 à 25 répartis de façon aléatoire sur une feuille de papier. Le TMT-B comprend des nombres de 1 à 13 et des lettres de A à L. Le patient doit relier dans l'ordre les nombres et les lettres en alternant à chaque fois un nombre et une lettre. Dans les deux parties, le temps en seconde est mesuré.

Une étude sur la cohorte 3C [39] a présenté les normes du TMT-A et du TMT-B chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Les temps augmentent avec l'âge et diminuent avec le niveau d'éducation. Les temps du TMT-B sont aussi toujours plus longs que ceux du TMT-A.

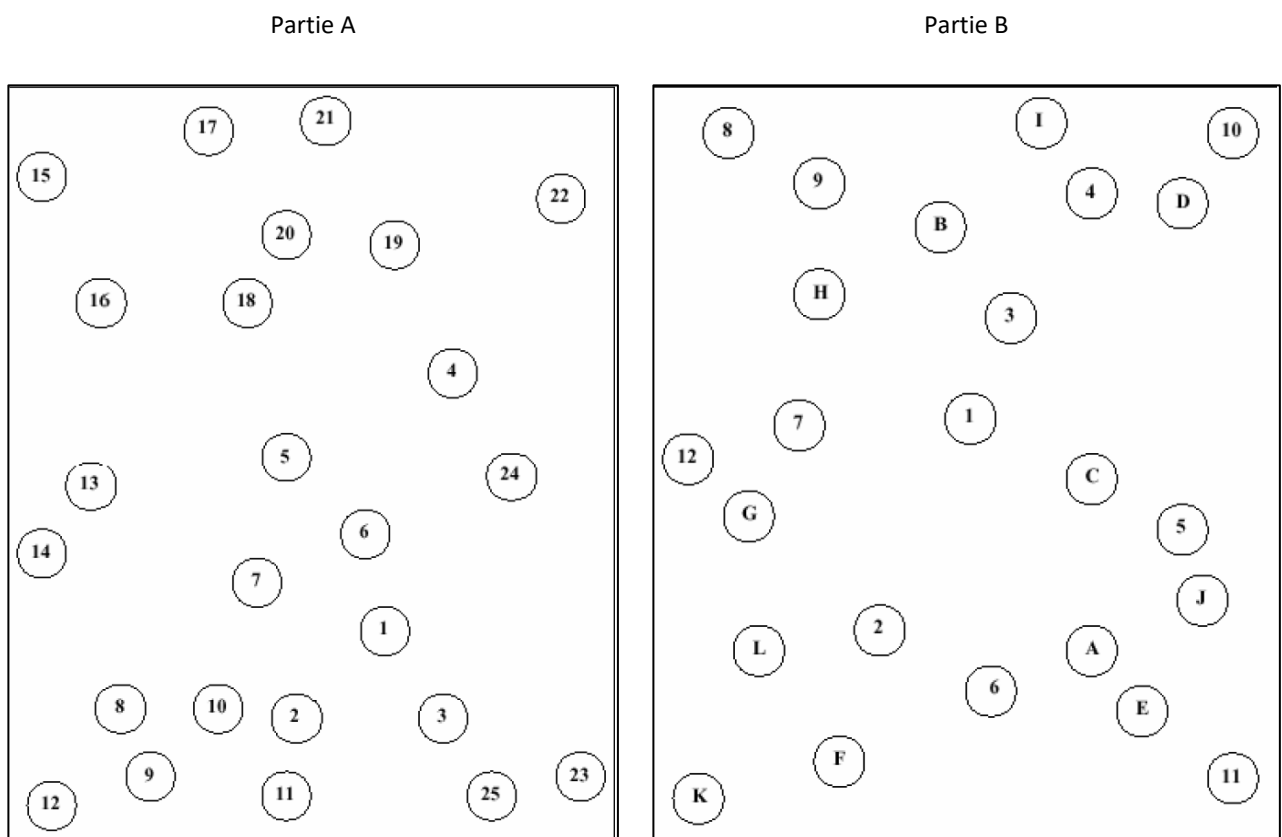


Figure 9: le Trail Making Test

➤ Le test de rétention visuelle de Benton

Le test de rétention visuelle de Benton (BVRT) [40] évalue la mémoire de travail visuelle et la fonction exécutive. La forme à choix multiples consiste en 15 cartes stimulus représentant une à trois figures géométriques et 15 cartes à choix multiples. Une carte stimulus est présentée au sujet pendant 10 secondes. Le sujet doit ensuite reconnaître la figure parmi un choix de quatre possibilités (cf. Figure 10). Un point est accordé pour chaque figure correctement identifiée. Le score total varie de 0 à 15. Le BVRT est largement utilisé chez le sujet âgé, dans le cadre du vieillissement cognitif pathologique, notamment dans la période préclinique de la maladie d'Alzheimer [41]. Évaluant la mémoire de travail visuo-spatiale, mémoire particulièrement sensible aux effets de l'âge, ce test est utilisé dans les études de déficits cognitifs chez les personnes âgées.

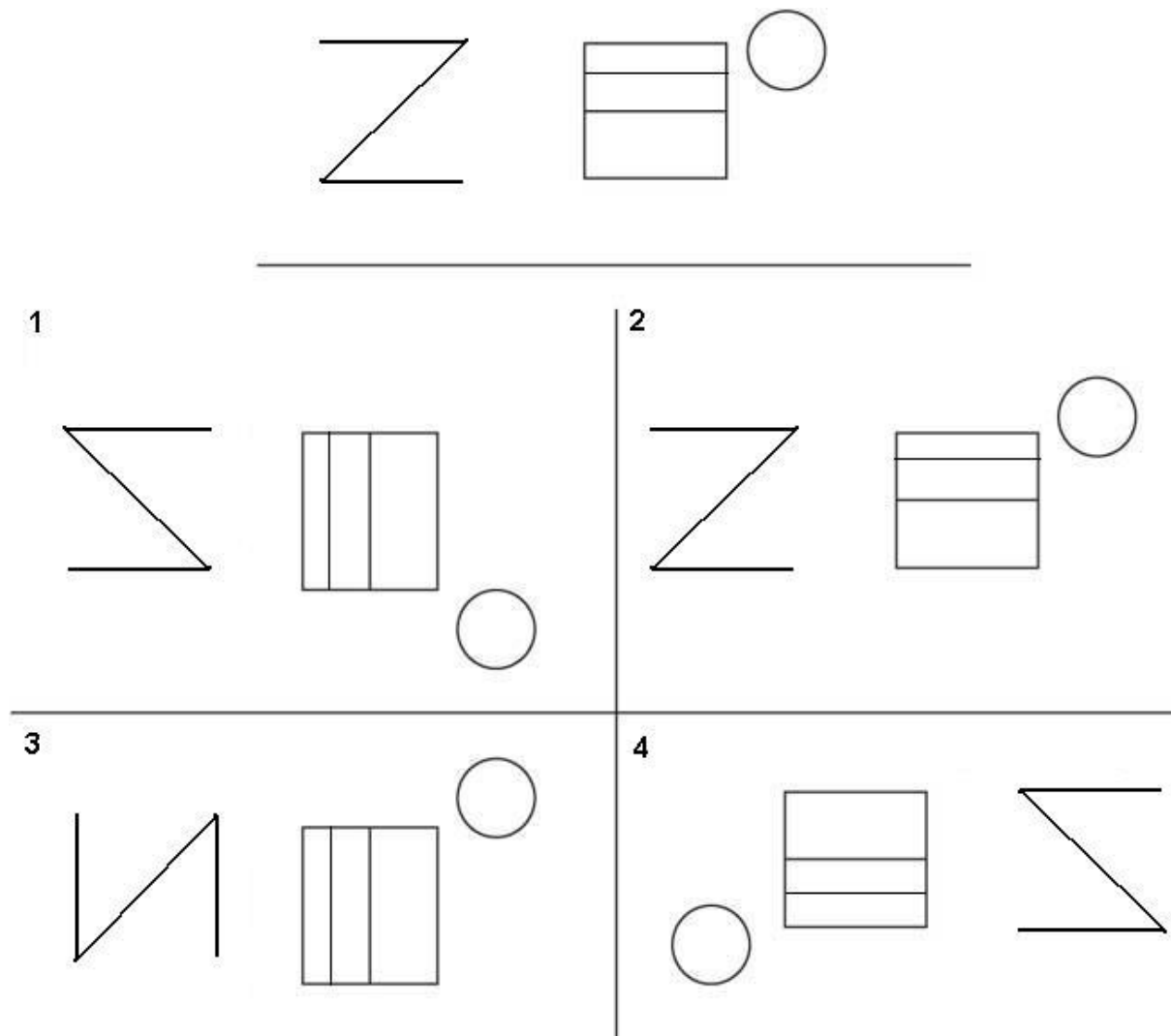


Figure 10: le test de rétention visuelle de Benton (BVRT)

➤ Le test de Grober et Buschke (Free and Cued Selective Reminding Test)

Le test de mémoire de Grober et Buschke ou "Free and Cued Selective Reminding Test" (FCSRT) [42, 43] est un test de mémoire sémantique, qui permet d'évaluer la mémoire verbale épisodique. L'adaptation francophone est le test du Rappel libre/Rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) de Van der Linden [44]. A l'origine, la procédure proposée par Buschke [45] utilisait des images. L'adaptation propose 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes. Le test se compose de 4 phases (cf. Figure 11) : la phase de contrôle de l'encodage, la phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés entrecoupés d'une tâche de comptage à rebours, une phase de reconnaissance et une phase de rappel libre/indiqué différé (20 minutes après).

En pratique, le patient doit mémoriser une série de 16 mots présentés 4 par 4. C'est l'encodage qui est alors contrôlé. Il doit se souvenir du maximum de mots sans aide de la part de l'examineur. Lorsqu'il y a des oublis, l'examineur donne un indice. Enfin, à distance de cette épreuve, il est demandé à nouveau au sujet de restituer ces mots. Ce test peut permettre de faire la différence entre des troubles mnésiques imputables à un syndrome dépressif et une maladie d'Alzheimer. En effet, l'indiçage facilite la récupération chez le sujet indemne de maladie d'Alzheimer. Ce test tient compte de l'âge des patients : les résultats sont étalonnés par tranches d'âge, mais pas au-delà de 88 ans.

Une version alternative existe dans le cas de mesures répétées afin de minimiser l'effet d'apprentissage. Les mots sont différents mais appartiennent toujours à la même catégorie sémantique. Dans le cas de la cohorte 3C, c'est cette version alternative qui a été utilisée et qui est présentée dans la Figure 11. Les résultats ont d'ailleurs permis de présenter des scores normatifs en population générale âgée [46].

Dans notre étude, nous avons utilisé le score de rappel libre (somme des trois rappels libres) et le score de rappel libre et indicé (somme des trois rappels libres et indicés). Plus le score est élevé et meilleure est la mémoire.

Catégorie	Item	Rappel immédiat	Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé	
			Libre	Indicé	Libre	Indicé	Libre	Indicé	Libre	Indicé
poisson	sardine									
vêtement	bonnet									
jeu	puzzle									
fleur	muguet									
profession	plombier									
fruit	abricot									
métal	aluminium									
instrument de musique	clarinette									
oiseau	corbeau									
arbre	platane									
sport	équitation									
légume	épinard									
danse	tango									
maladie	angine									
meuble	divan									
science	mathématiques									
	Total									

Figure 11: Le test de Grober et Buschke (FCSRT)

➤ Le Montréal Cognitive Assessment

Le Montréal Cognitive Assessment (MoCA) est un outil de dépistage [47] pour la détection des troubles cognitifs légers qui permet de distinguer les individus ayant un déficit cognitif léger des individus présentant un vieillissement normal. Le MoCA évalue les sphères cognitives suivantes : l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, les capacités visuo-constructives, les capacités d'abstraction, les calculs et l'orientation. Le seuil pathologique est inférieur à 26/30. Un résultat entre «27-30» est considéré comme normal, «18-26» indique la présence d'une déficience cognitive légère, «10-17» la présence d'une déficience cognitive modérée et «<10» la présence d'une déficience sévère [48]. Avec un score d'inclusion <27, le MoCA permet donc de détecter des troubles cognitifs légers [49] tandis que le score <18 indique une déficience cognitive modérée.

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 FRANÇAIS		NOM :	Date de naissance :	POINTS			
		Scolarité :	DATE :				
		Sexe :					
VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)			
					<input type="checkbox"/> Contour <input type="checkbox"/> Chiffres <input type="checkbox"/> Aiguilles ___/5		
DÉNOMINATION				___/3			
MÉMOIRE	Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.	VISAGE <input type="checkbox"/>	VELOURS <input type="checkbox"/>	ÉGLISE <input type="checkbox"/>	MARGUERITE <input type="checkbox"/>	ROUGE <input type="checkbox"/>	Pas de point
ATTENTION	Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2	___/2					
	Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB	___/1					
	Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt	___/3					
LANGAGE	Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []	___/2					
	Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] ____ (N≥11 mots)	___/1					
ABSTRACTION	Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle	___/2					
RAPPEL	Doit se souvenir des mots SANS INDICES VISAGE [] VELOURS [] ÉGLISE [] MARGUERITE [] ROUGE []	Points pour rappel SANS INDICES seulement ___/5					
Optionnel	Indice de catégorie Indice choix multiples						
ORIENTATION	[] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville	___/6					
© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30 Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans					

Figure 12: Le Montréal Cognitive Assessment

➤ Le Telephone Interview for Cognitive Status

Le Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) est un instrument d'évaluation [50] de la fonction cognitive pouvant être administrée en personne ou par téléphone (cf. Figure 13). Il contient différentes questions, donnant un score maximum de 50 [50] : compte à rebours, exercice d'apprentissage (10 mots), rappel différé, soustraction, répétition, toucher du doigt, mots contraires. Son seuil pathologique est à 35.

TICS-M

Assurez-vous d'avoir en main l'âge de la personne, son adresse et la date du jour avant de commencer ce test.

Avant de vous poser les prochaines questions, je voudrais m'assurer que vous n'avez :

- pas de distractions (seul dans la pièce, pas de télévision ou de radio allumée)
- pas de source d'information temporelle (journal, calendrier, agenda)
- pas de papier/crayon

Note à l'interviewer : une seule répétition des questions est permise sauf pour les items 5 et 8. Inscrivez la réponse et le pointage d'un point par réponse correcte dans la case appropriée.

1. Pouvez-vous me dire votre nom au complet.

1 pt pour le prénom, 1 pt pour le nom de famille..... /2

2. Quelle est la date d'aujourd'hui ?

date..... /1

mois..... /1

année..... /1

jour de la semaine..... /1

saison..... /1

si la réponse est incomplète, poser une question plus spécifique (ex., "Quel est le mois?", "Dans quelle saison sommes-nous?")

3. Quel est votre âge ? /1

Quel est votre numéro de téléphone ?..... /1

4. Comptez à rebours à partir de 20 jusqu'à 1 /2

2 pts si entièrement correct au premier essai, 1 pt si entièrement correct au deuxième essai, 0 pt pour tout autre réponse.

5. Je vais vous lire une liste de 10 mots. Vous les répérez après moi. Nous avons fait exprès une liste de mots assez longue pour qu'il soit difficile pour tout le monde de se rappeler de tous les mots. Écoutez-les attentivement et essayez de les mémoriser. Je ne pourrai pas les répéter. Quand j'aurai terminé vous devrez me répéter le plus de mots que vous pouvez, dans n'importe quel ordre.

Êtes-vous prêt?

Note à l'interviewer : faites une lecture lente des mots (répéter chaque mot intérieurement), si répétition est incorrect, épeler le mot

Chemise	/1	Poupée	/1
Lapin	/1	Marteau	/1
Banane	/1	Violon	/1
Jacinthe	/1	Baleine	/1
Vélo	/1	Armoire	/1
Sous-total:			/10

Aucune pénalité pour les répétitions ou les mauvais mots (intrusions).

Figure 13: Le Telephone Interview for Cognitive Status

6. Comptez à partir de 100 en enlevant 7 à chaque fois. (1 point par soustraction exacte)

93 /1
 86 /1
 79 /1
 72 /1
 65 STOP /1

N'informez pas le participant s'il donne une réponse inexact, mais donnez-lui 1 point si la soustraction subséquente à sa dernière réponse est exacte.

7. Quel instrument utilise-t-on pour découper le papier ? 1 pt pour "ciseau" /1
 Combien y a-t-il de choses dans une douzaine? 1 pt pour "12" /1
 Quelle est la plante verte épineuse que l'on trouve dans le désert? 1 pt pour "cactus" /1
 De quel animal vient la laine ? 1 pt pour "mouton" ou "agneau" /1

8. Je vais vous dire une phrase, écoutez-la bien, car je ne la dirai qu'une seule fois et vous devrez la répéter juste après moi. (1 pt si entièrement correct)
 « Pas de mais, de si, ni de et » /1
 « L'élève a résolu un problème compliqué » /1

9. Qui est le premier ministre du Canada actuellement?
 (1 pt pour le prénom et 1 pt pour le nom de famille (Stephen Harper)) /2
 Qui est le premier ministre de notre province actuellement? (1 pt pour le prénom et 1 pt pour le nom de famille (Ontario = Dalton McGuinty, Québec = Jean Charest)) /2

10. Tapez 5 fois sur le combiné de téléphone que vous tenez dans les mains et dans lequel vous parlez. /2
 2 pts si vous entendez 5 tapements, 1 pt si le participant tape plus ou moins de 5 fois

11. Quel est l'opposé de l'est ? 1 pt pour "ouest" /1
 Quel est l'opposé de généreux? 1 pt pour "égoïste", "cupide", "avare", "radin", "mesquin" ou tout autre antonyme adéquat /1

12. Pouvez-vous me donner à nouveau les 10 mots que je vous ai lus tout à l'heure?

Chemise	/1	Poupée	/1
Lapin	/1	Marteau	/1
Banane	/1	Violon	/1
Jacinthe	/1	Baleine	/1
Vélo	/1	Armoire	/1
Sous-total:			/10

Calculez le Total du TICS-m /50

➤ Le test de STROOP

Le test de Stroop [51] mesure l'interférence émanant de la dénomination de la couleur de l'encre de mots désignant eux-mêmes une autre couleur (par ex, le mot "bleu" est écrit en rouge). Le test de Stroop évalue ainsi la capacité à inhiber une réponse automatique. L'automatisme de lecture doit être remplacé par le visuel. Le test de Stroop contient trois conditions : lecture, dénomination et interférence. L'objectif de la condition d'interférence est de mesurer la superposition de deux phénomènes : lecture et vision des couleurs (cf. Figure 14). Il s'agit de voir si une activité peu pratiquée (la dénomination des couleurs), peut se superposer à une activité plus courante (la lecture). Les individus doivent dénommer la couleur des mots présentés dans une pastille d'une autre couleur.

BLEU	JAUNE	VERT	ROUGE	BLEU
VERT	JAUNE	ROUGE	BLEU	JAUNE
VERT	ROUGE	VERT	JAUNE	BLEU
BLEU	ROUGE	JAUNE	VERT	BLEU
VERT	ROUGE	JAUNE	JAUNE	VERT
ROUGE	BLEU	BLEU	JAUNE	VERT
ROUGE	JAUNE	BLEU	ROUGE	VERT
BLEU	VERT	ROUGE	JAUNE	JAUNE
BLEU	ROUGE	VERT	JAUNE	ROUGE
VERT	BLEU	ROUGE	VERT	BLEU

Figure 14: Le Test de STROOP

➤ WAIS III

Les échelles de Wechsler mesurent l'intelligence globale [52] par le calcul d'un quotient intellectuel (QI) global composé d'une partie verbale et d'une partie de performance (cf. Figure 15). Chacune de ces sous-parties, se composent de plusieurs échelles. Au total, 14 échelles verbales et non-verbales (dites de performance) permettent de fournir une mesure standardisée du potentiel cognitif. L'échelle verbale comprend 7 sous-tests : Vocabulaire, Similitudes, Arithmétique, Mémoire de chiffres, Information, Compréhension, Séquences des lettres-chiffres (optionnel). Elle mesure les acquis du raisonnement verbal, l'attention au matériel verbal et l'intelligence cristallisée (capacité à utiliser les compétences, les connaissances et l'expérience, repose sur l'accès aux informations de la mémoire à long terme). L'échelle de performance qui mesure les capacités d'organisation perceptive et visuo-motrice, est composée de six parties: Complètement d'images, Code, Cubes, Raisonnement avec matrices, Arrangement d'images, Recherche de symbole (optionnelle), Assemblage d'objets (optionnelle).

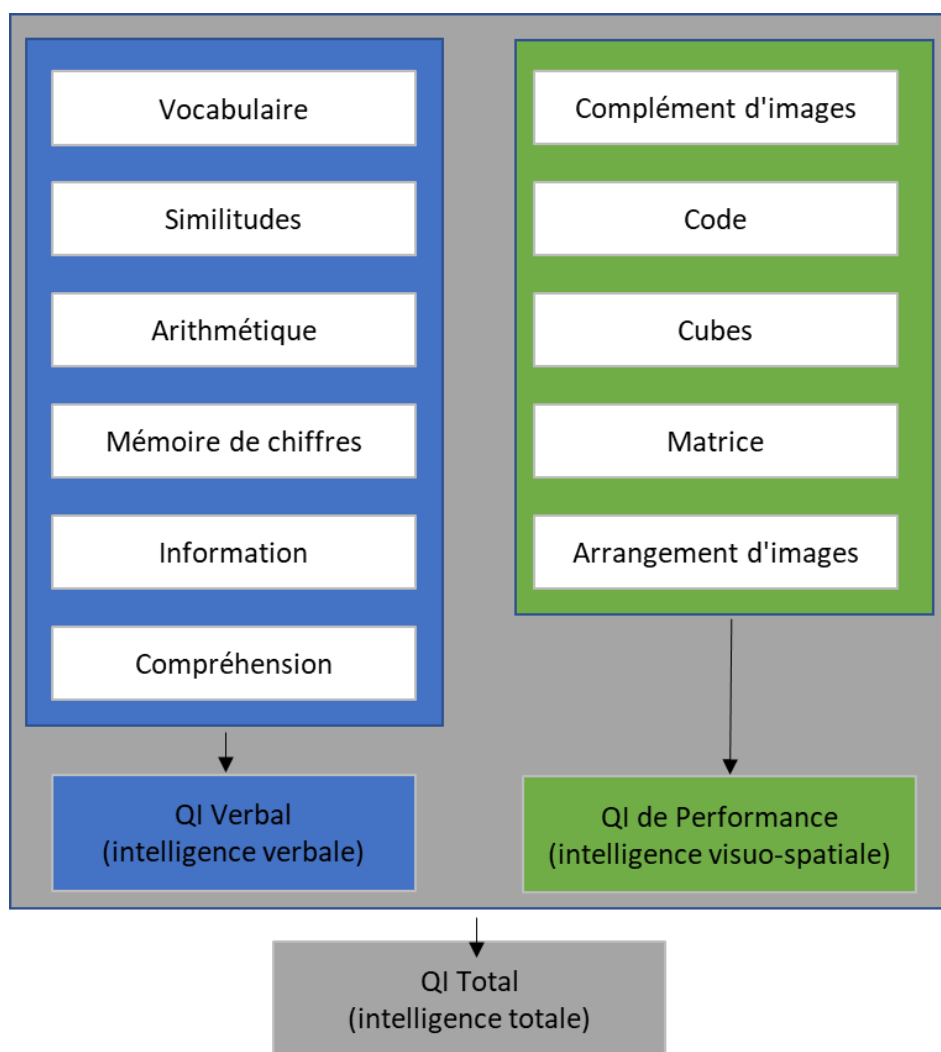


Figure 15: Composantes des QI Total, Verbal et de Performance de Wechsler [53]

Dans la cohorte Proof, nous utilisons le test du Code et celui des Similitudes. Les similitudes appartiennent à la partie verbale et le test du code à celle des performances [53].

L'épreuve du Code est utilisée pour évaluer la vitesse du traitement de l'information. Il s'agit pour l'individu d'attribuer, dans un tableau de chiffres, à chaque chiffre son signe correspondant (le code) indiqué en haut de la page. La note correspond au nombre de signes correctement reportés en deux minutes, au maximum 133 (cf. Figure 16).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊢	⊣	⊤	○	△	⊗	≡

Items d'exemple

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4
5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3
7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4
6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7
9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6
2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5
7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

Figure 16: L'épreuve du Code de WAIS III

Le test des similitudes est un facteur prédictif de détérioration. Il évalue la capacité d'abstraction logique, la conceptualisation verbale, la pensée abstraite et le raisonnement verbal. Il s'agit pour l'individu de trouver la ressemblance ou la similitude entre deux termes (cf. Figure 17). Cette similitude peut être de l'ordre catégoriel ou fonctionnel. L'épreuve contient 19 items et le score maximal est de 33.

1. En quoi un manteau et un costume se ressemblent ?
2. En quoi jaune et vert se ressemblent ?
3. En quoi un chien et un lion se ressemblent ?
4. En quoi une cuiller et une fourchette se ressemblent ?
5. En quoi des chaussettes et des chaussures se ressemblent ?
6. En quoi un bateau et une voiture se ressemblent ?
7. En quoi un oeil et une oreille se ressemblent ?
8. En quoi une table et une chaise se ressemblent ?
9. En quoi la laine et la soie se ressemblent ?
10. En quoi un cube et un cylindre se ressemblent ?
11. En quoi manger et dormir se ressemblent ?
12. En quoi un poème et une statue se ressemblent ?
13. En quoi une récompense et une punition se ressemblent ?
14. En quoi la vapeur et le brouillard se ressemblent ?
15. En quoi un douanier et un instituteur se ressemblent ?
16. En quoi un dictionnaire et un annuaire se ressemblent ?
17. En quoi le caoutchouc et le papier se ressemblent ?
18. En quoi le vent et l'eau se ressemblent ?
19. En quoi sédentaire et nomade se ressemblent ?

Figure 17: L'épreuve des Similitudes de WAIS III

➤ L'échelle de Mac Nair abrégée

En 1984, Mac Nair [54] a construit une échelle d'autoévaluation des difficultés cognitives pour évaluer les troubles cognitifs provoqués par les traitements antidépresseurs tricycliques. La version abrégée [55] explore les difficultés cognitives de la vie quotidienne, en utilisant 26 questions qui évaluent l'attention, la mémoire, les difficultés de langage et de praxies dans les activités de la vie quotidienne (cf. Figure 18). Pour chaque item, le sujet a le choix entre 5 réponses (jamais, rarement, parfois, souvent, très souvent : échelle de Likert). Le score maximum est de 4 pour chaque item : la réponse «très souvent» vaut 4 points et la réponse «jamais» 0. Ainsi, le score maximal est de 104.

1. Quand je suis interrompu(e) dans une lecture, j'ai du mal à retrouver où j'en étais
2. Quand je fais des courses, j'ai besoin d'une liste écrite
3. J'oublie des engagements, de me rendre à des rendez-vous, des réunions
4. J'oublie de rappeler quand on m'a téléphoné
5. J'ai du mal à mettre une clef dans une serrure
6. J'oublie en cours de route des courses que j'avais projeté de faire
7. J'ai des difficultés à me rappeler le nom des gens que je connais
8. J'ai des difficultés pour me concentrer sur un travail ou une occupation
9. J'ai des difficultés à raconter une émission que je viens de voir à la télévision
10. J'ai des difficultés à exprimer clairement ce que je voudrais dire
11. Il m'arrive de ne pas reconnaître des gens que je connais
12. Il m'arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir
13. J'ai des difficultés à comprendre ce que je lis
14. J'oublie le nom des gens juste après qu'ils m'aient été présentés
15. Je perds le fil de mes idées lorsque j'écoute quelqu'un d'autre
16. J'ai des difficultés à boutonner mes vêtements ou à tirer une fermeture éclair
17. J'oublie quel jour de la semaine nous sommes
18. Je fais des erreurs en écrivant ou en faisant des calculs
19. Il m'est difficile de fixer mon esprit sur quelque chose
20. J'ai du mal à coudre, à raccommoder, à faire des paquets, à effectuer de petites réparations
21. J'ai du mal à fixer mon esprit sur ce que je lis
22. J'oublie immédiatement ce que les gens viennent de dire
23. J'oublie de payer des notes, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster le courrier
24. J'ai par moments, l'impression d'avoir la tête vide
25. J'oublie quel jour du mois nous sommes
26. J'ai des difficultés à utiliser des outils, des ciseaux, un tire-bouchon, un ouvre-boîte...

Figure 18: L'échelle de Mac Nair abrégée

➤ L'échelle visuelle analogique (EVA)

La plainte mnésique est un marqueur potentiel d'une démence débutante [56]. Il peut donc être utile d'évaluer ces plaintes par des échelles d'auto-évaluation dans le cadre de la prévention des démences. L'individu doit exprimer les changements de sa mémoire sur une échelle visuelle de 0 (aucun changement) à 10 (changement significatif).

1.3.4. *Evaluation cognitive dans les cohortes*

Pour évaluer les performances cognitives et les différents domaines associés, nous utiliserons les scores aux tests neuropsychologiques réalisés par des neuropsychologues. Les tests utilisés dans les cohortes 3C, Fréle, CETI et Proof sont les suivants :

Tableau 3: *Evaluation cognitive dans les cohortes 3C, Fréle, CETI et Proof*

Tests cognitifs	Cohortes			
	3C	Fréle	CETI	Proof
Mini Mental State Examination (MMSE)	X	X		X
MoCA		X	X	
TICS			X	
Set Test d'Isaacs	X			X
Trail making test A-B (TMT A et B)	X			X
Test de Benton	X			X
Test de Grober et Buschke	X			X
Stroop				X
Similitudes et codes (WAIS III)				X
Echelle de Mac Nair abrégée				X
Echelle visuelle analogique (EVA)				X

Problématique

Partie 2 : Facteurs de risque de la démence et des troubles cognitifs, effet de l'activité physique

2. Facteurs de risque de la démence et des troubles cognitifs, effet de l'activité physique

Dans la prévention contre le vieillissement cognitif anormal, deux stratégies de prévention existent : la prévention médicale grâce aux traitements et à la prévention de certaines pathologies (hypertension, diabète) et la prévention associée au mode de vie grâce à des changements d'habitudes comme l'activité physique ou la nutrition. En effet, les facteurs de risque d'une évolution négative de la cognition (perte de fonctions cognitives, démence, Alzheimer...) sont nombreux. Certaines revues systématiques et méta-analyses ont montré l'effet dose réponse entre le nombre de facteurs de risque et la démence [57]. Dans un objectif de prévention, il est donc nécessaire de connaître les facteurs de risque et les facteurs de protection de la démence et des troubles cognitifs. Ces facteurs peuvent être classés en deux catégories, les modifiables et les non-modifiables.

Les facteurs non modifiables sont l'âge, le sexe et le gène de l'apolipoprotéine E, avec l'allèle $\epsilon 4$. L'âge est le principal facteur de risque [28].

Les facteurs modifiables sont nombreux. La revue du Lancet [58] a listé 12 risques modifiables qui peuvent ainsi être potentiellement diminués voire supprimés afin de réduire les risques de démences. Elle a calculé pour chacun de ces facteurs, le risque relatif de démence et leur prévalence dans la population, afin d'obtenir un pourcentage de réduction si le facteur de risque était supprimé, appelé fraction de risque attribuable dans la population (cf. Figure 19). Plus le facteur augmente le risque de démence, plus sa fréquence dans la population est élevée, et plus son pourcentage de réduction est élevé en cas de suppression. Par exemple, le tabagisme a un risque relatif identique à celui de l'hypertension ($RR=1,6$). Mais sa prévalence plus élevée que celle de l'hypertension (27,4% versus 8,9%) lui attribue un pourcentage plus élevé de réduction (5,2% versus 1,9%). Le cumul des réductions en pourcentage si tous les facteurs étaient éliminés du plus jeune âge à l'âge plus avancé en passant par le milieu de vie donne une réduction de 40% de la prévalence de la démence (cf. Figure 20).

	Relative risk for dementia (95% CI)	Risk factor prevalence	Communality	Unweighted PAF	Weighted PAF*
Early life (<45 years)					
Less education	1.6 (1.3-2.0)	40.0%	61.2%	19.4%	7.1%
Midlife (age 45-65 years)					
Hearing loss	1.9 (1.4-2.7)	31.7%	45.6%	22.2%	8.2%
TBI	1.8 (1.5-2.2)	12.1%	55.2%	9.2%	3.4%
Hypertension	1.6 (1.2-2.2)	8.9%	68.3%	5.1%	1.9%
Alcohol (>21 units/week)	1.2 (1.1-1.3)	11.8%	73.3%	2.1%	0.8%
Obesity (body-mass index ≥ 30)	1.6 (1.3-1.9)	3.4%	58.5%	2.0%	0.7%
Later life (age >65 years)					
Smoking	1.6 (1.2-2.2)	27.4%	62.3%	14.1%	5.2%
Depression	1.9 (1.6-2.3)	13.2%	69.8%	10.6%	3.9%
Social isolation	1.6 (1.3-1.9)	11.0%	28.1%	4.2%	3.5%
Physical inactivity	1.4 (1.2-1.7)	17.7%	55.2%	9.6%	1.6%
Diabetes	1.5 (1.3-1.8)	6.4%	71.4%	3.1%	1.1%
Air pollution	1.1 (1.1-1.1)	75.0%	13.3%	6.3%	2.3%

Data are relative risk (95% CI) or %. Overall weighted PAF=39.7%. PAF=population attributable fraction. TBI=traumatic brain injury. *Weighted PAF is the relative contribution of each risk factor to the overall PAF when adjusted for communality.

Figure 19: Les 12 facteurs de risques modifiables selon la revue Lancet [58]

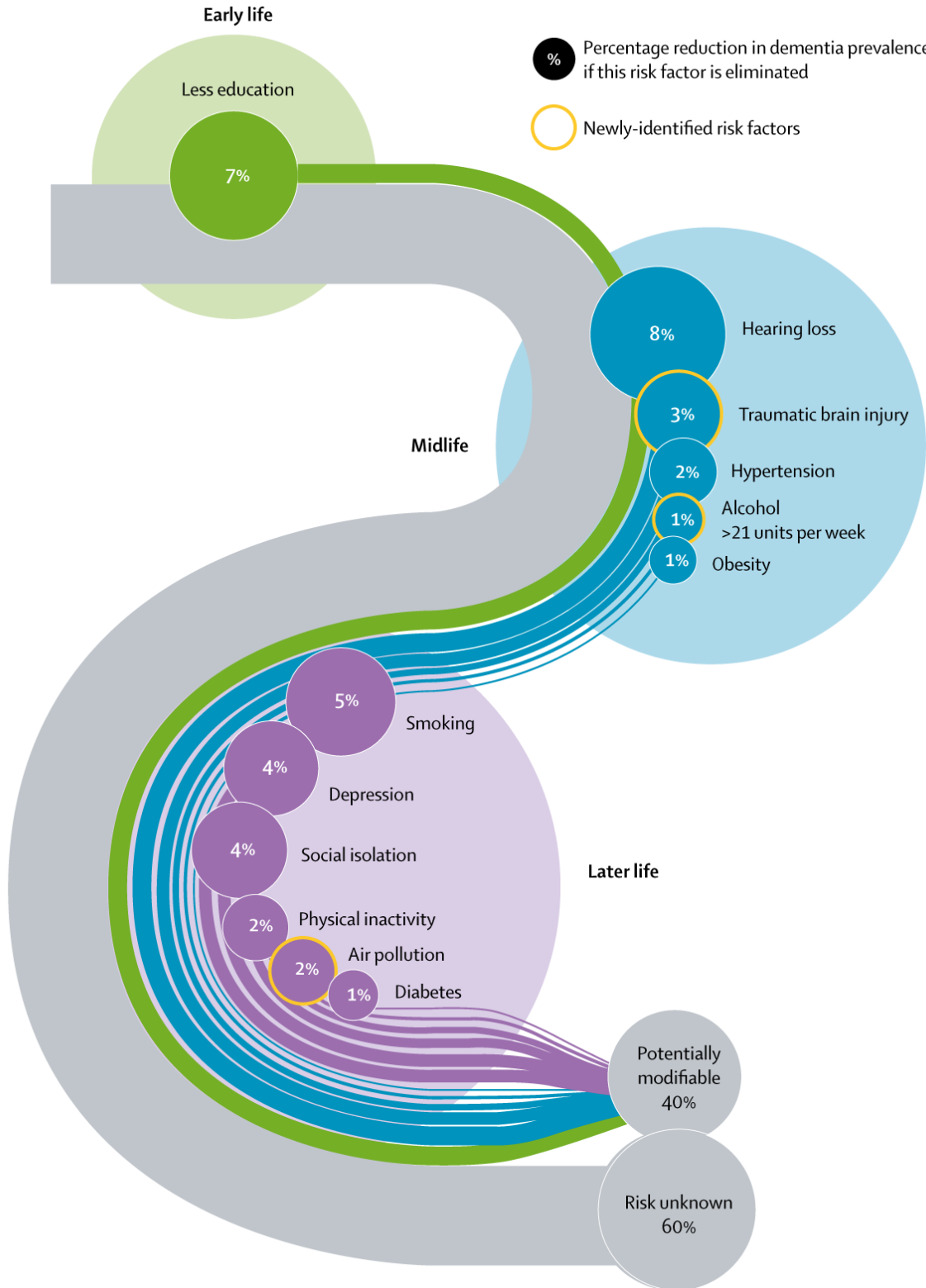


Figure 20: Le parcours de vie des facteurs de la démence (Lancet 2020)

2.1. Facteurs de risque non modifiables

2.1.1. Sexe

Plusieurs études ont montré une prévalence des démences plus élevée chez les femmes que chez les hommes [28, 59] et notamment après 80 ans (cf. Figure 21). Cette différence serait due à des facteurs hormonaux, génétiques et socio-culturels. Les femmes ayant un niveau d'éducation plus bas en moyenne, et le niveau d'éducation étant un facteur de risque de la démence, cela expliquerait la fréquence de démence plus élevée chez les femmes. Cependant, la cohorte Paquid avait montré que l'incidence plus élevée chez les femmes n'était pas due au niveau d'éducation [60]. Un échantillon [59] portant sur les données de quatre études suédoises, a montré que les taux d'incidence de démence et de la maladie d'Alzheimer (MA) étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes, cette différence apparaissant après l'âge de 85 ans pour les démences et 80 ans pour la maladie d'Alzheimer. L'effet "sexe" serait donc différent selon le type de démence. Une revue récente [61] a listé les différences entre sexes et types de démence. Les résultats montrent que pour certains types de démences (maladie d'Alzheimer) les fréquences sont plus élevées chez les femmes et pour d'autres chez les hommes (démences vasculaires, maladie de parkinson). Ceci serait en partie due aux effets des facteurs de risque, différents selon le sexe. En effet, les facteurs de risque par leur prévalence différente en fonction du sexe, ou par leurs effets délétères différents chez les hommes et les femmes, ne présentent pas les mêmes risques sur les démences (cf. Figure 22). Le tabagisme plus fréquent chez les hommes explique la présence plus élevée de certaines démences chez les hommes. Pour autant, d'autres facteurs de risque comme le diabète ou l'obésité, bien que plus fréquents chez les hommes, sont plus associés aux démences chez les femmes. Par contre, la durée de vie plus élevée chez les femmes expliquent que certaines démences soient plus fréquentes chez elles, mais ce ne serait pas le cas pour la maladie d'Alzheimer. Les autres facteurs de risque comme l'APOE ou le niveau d'éducation sont des facteurs de risque importants à la fois pour les hommes et les femmes.

En fonction du sexe, les facteurs n'ont donc pas les mêmes risques d'augmenter la survenue des différentes démences. Mais la différence par sexe n'apparaît pas qu'en amont des démences mais aussi en aval avec des conséquences hétérogènes selon le sexe et les types de démence (cf. Figure 23). Par exemple la maladie d'Alzheimer réduit davantage l'espérance de vie chez les hommes que chez les femmes. La maladie de Parkinson a des conséquences plus sévères sur le déclin cognitif chez les hommes alors que pour la démence vasculaire, cette sévérité est plus élevée chez les femmes.

Enfin un rôle spécifique des hormones sexuelles a été évoqué [62] et les processus biochimiques impliqués dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives sont de plus en plus reconnus comme influencés par les stéroïdes sexuels.

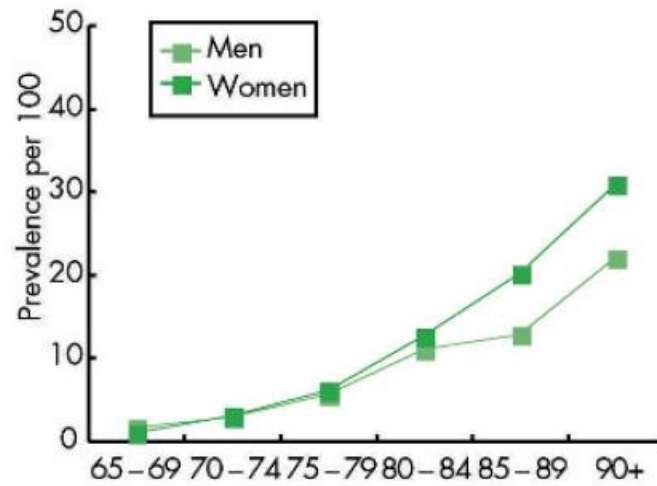


Figure 21: Prévalence de la démence par sexe (Lobo 2000)

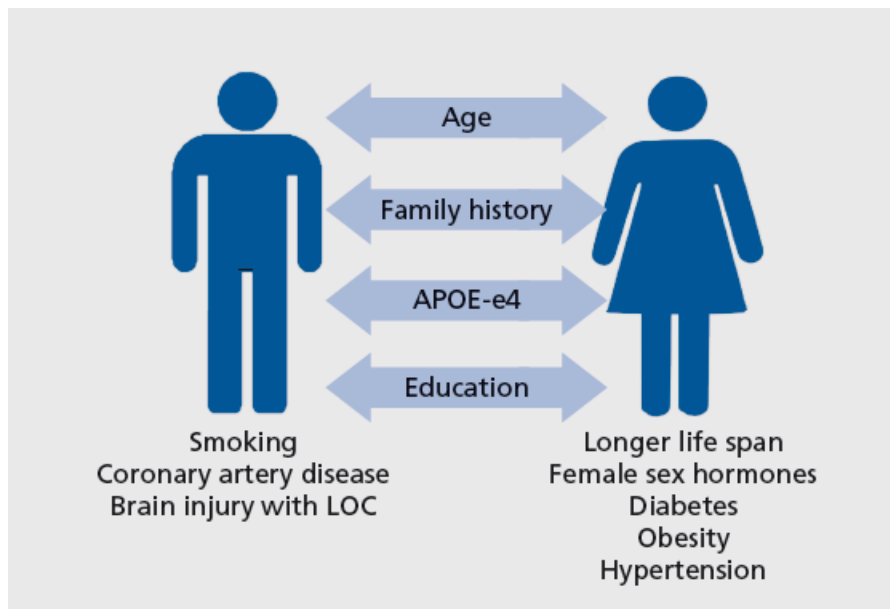


Figure 22: Relation entre hommes et femmes et facteurs de risque possibles de développement de la maladie d'Alzheimer et d'autres démences (Podcasy 2016)

Disorders leading to dementia	Prevalence/incidence & impact of sex/gender
Alzheimer disease	<ul style="list-style-type: none"> • Accounts for 60%-80% of dementia cases. • Almost twofold increased risk in women versus men.¹ • However, shorter life span for men after diagnosis.²
Vascular disease	<ul style="list-style-type: none"> • Accounts for 10%-20% of dementia cases. • Risk factors for vascular or multi-infarct dementia are more common in males, but have greater severity of impact in females.³
Dementia with Lewy bodies	<ul style="list-style-type: none"> • Extensive overlap with Parkinson disease dementia. • Incidence greater in males than females (4.8 vs 2.2).⁴ • Male sex is associated with more rapid cognitive decline.
Parkinson disease dementia	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinson disease prevalence higher in males than females;^{5,6} • Earlier onset of Parkinson disease dementia in males.⁷ • Greater severity of cognitive decline in males.⁸
Due to multiple causes (mixed)	<ul style="list-style-type: none"> • Most often a combination of vascular dementia and Alzheimer disease.^{9,10} • More common in males than females: 31% vs 25%.¹¹
Normal pressure hydrocephalus	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalence differs greatly depending upon age and study, but is 1.3% according to a recent systematic review.¹² • Almost twice as common in men than women after age 60, though other studies suggest equal frequency in males and females.¹³
Frontotemporal degeneration	<ul style="list-style-type: none"> • Earlier age of onset in those with TBI and LOC. • May be more common in males.^{14,15} • Sex not associated with survival duration after diagnosis.¹⁶
Creutzfeldt-Jakob disease	<ul style="list-style-type: none"> • Rare: 1.26 cases/million people.¹⁷ • Sex differences in prevalence and clinical course have not been reported.

Figure 23: Prévalence / incidence des troubles menant à la démence et impact du sexe ou du genre (Podcasy 2016)

2.1.2. Apolipoprotéine

L'Apolipoprotéine E (ApoE) est une classe d'apolipoprotéines, dont le rôle est de transporter les lipides. Elle permet d'entretenir et de maintenir les membranes neuronales. Le gène de l'APOE présente trois allèles majeurs appelés $\epsilon 2$ (8% de la population générale), $\epsilon 3$ (75%, la plus fréquente) et $\epsilon 4$ (15 %).

L'allèle $\epsilon 4$ est un facteur important de risque génétique de la maladie d'Alzheimer et ce particulièrement en cas d'homozygotie [63]. En effet, le risque relatif de développer la maladie d'Alzheimer chez les porteurs hétérozygotes (porteurs d'un seul allèle $\epsilon 4$) est de 3,2 (95% CI, [2,9-3,5]), pour les porteurs homozygotes ($\epsilon 4/\epsilon 4$), il est de 11,3 (95% CI, [8,9-15,4]).

La revue de Riedel et al [64] présente l'effet "Triade" de l'âge, du sexe et du gène de l'APOE. Elle montre les interactions complexes de ces trois facteurs non modifiables. En cas d'hétérozygotie, l'allèle $\epsilon 4$ augmenterait le risque chez les femmes, alors que les hommes homozygotes de l'allèle $\epsilon 4$ auraient plus de risque de développer la maladie d'Alzheimer. De plus chez les hommes, la présence de l'allèle $\epsilon 4$ diminuerait plus vite l'espérance de vie [65].

2.2. Facteurs de risque modifiables

2.2.1. Niveau d'éducation

Le niveau d'éducation est évalué par le nombre d'années d'éducation, ou le diplôme le plus élevé. Plusieurs études [66] ont montré qu'un niveau de scolarité plus faible était associé à un risque plus élevé de démence. Il y aurait même un effet dose-réponse du niveau d'éducation sur le risque de démence. Cet effet protecteur de l'éducation a été expliqué par la constitution d'une réserve cognitive qui pourrait retarder l'expression cognitive et fonctionnelle des maladies neurodégénératives [67]. La dégradation cognitive liée à la maladie d'Alzheimer arrive plus tard chez ceux ayant une réserve cognitive plus élevée (le point d'inflexion de la mémoire est plus tardif). Par contre, la progression clinique de la maladie est plus rapide chez les individus à haute réserve cognitive (cf. Figure 24).

Une méta-analyse [68] sur 15 cohortes prospectives a montré une réduction de 7% du risque de démence pour une augmentation d'une année de scolarité (RR[IC]=0,93 [0,92–0,94]). De plus, les personnes ayant occupé des emplois plus exigeants au niveau cognitif présenteraient moins de risque de développer des démences, mais cet effet positif serait perdu à la retraite avec un déclin cognitif identique pour tous les niveaux d'emploi [69]. L'impact de la retraite sur la cognition serait cependant associé aux caractéristiques de l'emploi occupé [70].

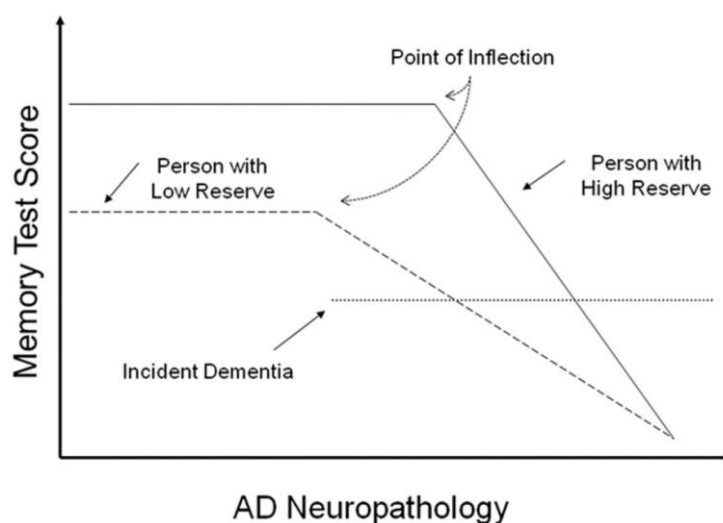


Figure 24: Hypothèse de la réserve cognitive (Stern 2009 [71])

2.2.2. Consommations: Tabac et Alcool

Selon la méta-analyse de Zhong [72], les fumeurs actuels présentent plus de risque de développer une démence (RR[IC]=1,3 [1,2-1,5]). De plus un modèle dose-réponse a permis de constater l'augmentation du risque de démence de 34% pour chaque paquet de 20 cigarettes par jour. L'analyse longitudinale sur 8 ans de plus de 46 000 hommes [73] a permis de constater l'effet positif de l'arrêt du tabagisme sur le risque de démence à condition que cet arrêt soit d'au moins 4 ans. Prévenir le risque de démence par la non consommation de tabac ou son arrêt est un outil important de prévention, surtout lorsque l'on connaît la forte prévalence du tabagisme en France et dans le monde (1,3 milliard de fumeurs dans le monde et 16 millions en France).

La consommation excessive d'alcool est nocive pour le cerveau. Une revue systématique [74] de 28 revues systématiques a indiqué que dans la majorité des cas, il y avait une association significative entre la consommation d'alcool et le risque de perte cognitive et de démence. Cette association indiquait que la consommation d'alcool légère à modérée durant l'âge adulte était associée à une diminution du risque de démence, alors qu'une forte consommation d'alcool, par les changements de structures cérébrales auxquelles elle est associée, présentait un risque accru pour tous les types de démence. La cohorte rétrospective française [75] sur les 31 millions de patients admis à l'hôpital, a trouvé que les troubles liés à la consommation d'alcool étaient un facteur de risque majeur d'apparition de tous les types de démence, et en particulier de démence à début précoce (HR[IC]=3,4 [3,3-3,4]). La cohorte Whitehall de 9087 individus observés sur 23 ans de suivi a montré un effet dose-réponse entre la consommation d'alcool par semaine et le risque de démence quel que soit l'âge [76]. Elle montre aussi un risque plus élevé de démence en cas d'abstinence, une consommation modérée pourrait donc jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la cognition (effet antioxydant, sur la coagulation, sur l'insulinorésistance et anti-inflammatoire). Au même titre que le tabac, des interventions doivent donc être mise en place en cas de forte consommation d'alcool afin de réduire le risque de démence.

2.2.3. Pression artérielle

Une méta-analyse [77] qui comprenait 12 essais cliniques portant sur 92 135 individus a montré qu'une baisse de la pression artérielle grâce à la prise d'antihypertenseurs, permettait de diminuer le risque de démence ou de perte cognitive (OR[IC]=0,93 [0,88-0,98]) avec un suivi moyen de 4,1 ans. Une autre méta-analyse [78] mais sur des études prospectives a recherché l'influence de l'hypertension sur les risques de troubles cognitifs. Les 209 études retenues ont montré globalement une association plus forte en milieu de vie qu'en âge plus avancé, avec un risque de troubles cognitifs de 1,19 à 1,55 fois plus élevé chez les individus hypertendus. Des analyses doses-réponses sur 5 études ont de plus montré un seuil de 130 mm Hg de la pression systolique comme risque accru de troubles cognitifs alors qu'une pression artérielle diastolique entre 90 et 100 mm Hg présentait un faible risque de maladie d'Alzheimer. Enfin, les antihypertenseurs étaient associés à une réduction de 21% du risque de démence. La cohorte Whitehall sur 8639 personnes [79] fait partie des études ayant montré l'effet néfaste sur la démence de la tension systolique avec un seuil à 130 mm Hg chez les plus de 50 ans (HR[IC]=1,38 [1,11-1,70]). Celle de Framingham sur 1440 individus et un suivi de 8 ans [80] donnait un risque relatif instantané de démence de 1,57 [1,05-2,35] (HR[IC]) pour la pression systolique (>140/90 mm Hg) au milieu de vie, qui augmente avec la durée en années de l'hypertension. L'association entre la tension artérielle et la cognition est donc dépendante de l'âge, du type de tension artérielle (diastolique ou systolique) et du temps d'exposition.

2.2.4. Diabète

Une méta-analyse groupée sur 14 études [81] a cherché à estimer la relation entre le diabète et la démence chez les hommes et les femmes. Dans les deux sexes, le risque de démence est augmenté de 60% avec la présence de diabète. Les femmes diabétiques ont un risque 19% plus élevé que les hommes concernant la démence vasculaire. Une revue Cochrane [82] a analysé les résultats d'essais contrôlés randomisés afin de comparer les différents traitements du diabète et leur relation avec la démence ou le développement de déficiences cognitives. Les quatre études incluses n'ont pas montré de façon évidente un lien entre le traitement du diabète et la cognition. Par contre, une autre méta-analyse sur 13 études, publiée par Mc Millan [83] montre des associations différentes selon le traitement antidiabétique. La Metformine et les sulfamides ne sont pas significativement associés à un risque de démence. L'insuline est associée à une augmentation de 21% du risque de démence

(RR[IC]=1,21 [1,06-1,39]), mais l'insuline étant prescrite comme traitement, le lien entre insuline et démence est peut-être due à la gravité et la durée du diabète, à la sévérité de l'hypoglycémie plus qu'à l'effet propre de l'insuline. A l'inverse, les thiazolidinediones présentent un possible effet protecteur sur la démence (RR [IC]=0,71 [0,55-0,93]). Enfin, le risque de démence est presque doublé avec la présence d'une hypoglycémie sévère (RR[IC]=1,77 [1,35-2,33]) mais la relation est peut-être bidirectionnelle, l'hypoglycémie sévère entraînant des déficiences neurologiques et la perte de cognition augmentant le risque d'hypoglycémie. La récente revue systématique sur 144 études prospectives (122 pour la méta analyse) [84] a montré un risque plus élevé de troubles cognitifs avec le diabète (risques relatifs allant de 1,25 à 1,91). Elle montre aussi un effet positif des thiazolidinediones, avec une réduction de risque de démence dans la population diabétique de 47% avec la consommation du pioglitazone (RR[IC]=0,53 [0,39-0,73]).

Le glucose est nécessaire au cerveau pour fonctionner. L'hypoglycémie ou l'hyperglycémie provoquent donc des altérations du système nerveux qui à terme peuvent entraîner des troubles cognitifs et un risque de démence. Le diabète étant en plus un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral, il augmente aussi le risque de démence vasculaire.

2.2.5. Nutrition

Concernant la nutrition, plusieurs facteurs ont été étudiés : la consommation de fruits et légumes, de vitamines, ou le suivi d'un régime (méditerranéen par exemple). Dans la cohorte 3C [85], la consommation quotidienne de fruits et légumes est associée à une diminution du risque de démence de 30% (HR[IC]=0,72[0,53-0,97]), celle de poisson à une diminution du risque de maladie d'Alzheimer de 35% (RR[IC]=0,65[0,43-0,99]). L'utilisation régulière d'huile riche en oméga 3 est aussi associée à un risque moindre de démence mais avec une significativité limitée (RR[IC]=0,46 [0,19-1,11]). Une revue systématique [86] d'études portant sur les fruits et les légumes séparément, montre un effet de la consommation de légumes mais pas de fruits (sauf pour une forte consommation de fruits). Une étude suédoise [87] a précisé que la consommation de fruits et légumes à l'âge adulte diminuait le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer 30 ans plus tard.

D'autres études ont travaillé sur les régimes alimentaires, mettant en évidence des résultats contradictoires entre le régime méditerranéen, le DASH (Dietary Approaches to Stop hypertension) ou le MIND (Mediterranean- dash Intervention for Neurodegenerative Delay) et le risque de démence [88, 89]. Bien que les régimes combinés à plusieurs composantes tels que le DASH ou le MIND semblent

être plus efficaces pour le maintien de la cognition, des essais cliniques sont nécessaires pour confirmer le rôle bénéfique d'une alimentation saine dans la prévention de la démence [90].

Pour terminer sur la nutrition, une étude très récente [91] a déterminé si la consommation d'antioxydants de la famille des flavonols était associée à un risque moindre de maladie d'Alzheimer. Sur les 921 individus suivis pendant 6 ans, les résultats ont montré que ceux dont l'apport de flavonols était le plus grand, avaient un risque diminué de 48% de développer la maladie d'Alzheimer (RR[IC]=0,52 [0,33-0,84]). De plus, la classification des flavonols a permis de constater des risques réduits différents selon la consommation des différents types: -38% pour les isorhamnétines (poire, olive, vin et tomate), -51% pour les kaempférol (chou frisé, haricots, thé, épinards, brocolis), -38% pour les myricétine (thé, vin, chou frisé, oranges et tomates, mais pas d'effet avec la quercétine (tomates, chou frisé, pommes et thé).

2.2.6. *Indice de masse corporelle*

L'effet du poids sur le risque de démence est dissocié. D'un côté, la perte de poids précéderait la maladie et serait donc un signe précoce de la survenue de la démence, de l'autre, l'obésité augmenterait le risque. Une étude datant de 2006 [92] avait montré que la perte de poids s'accélérait avant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer faisant de la perte de poids un éventuel indicateur préclinique de la maladie d'Alzheimer. Une méta-analyse [93] sur 13 études longitudinales et 7 essais contrôlés et randomisés a montré un lien entre la perte de poids chez des individus souffrant de surpoids ou d'obésité et différents domaines cognitifs. L'attention et la mémoire étaient améliorées dans les deux types d'études, tandis que la fonction exécutive présentait de meilleurs résultats dans les études longitudinales, et le langage dans les essais randomisés. La perte de poids intentionnelle chez les personnes obèses / en surpoids était donc associée à des améliorations de la performance cognitive.

La méta-analyse de Kivimäki et al [94] sur 39 cohortes a d'abord montré une association inverse entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la démence (HR[IC]=0,87 [0,82-0,93]). Après stratification sur le temps de suivi et donc sur le nombre d'années, la relation entre l'IMC et la démence est différente. Un IMC élevé 20 ans avant est associé à une augmentation du risque de démence alors que moins de 10 ans avant, un IMC faible est associé au risque de démence. La méta-analyse de Albanese et al [95] confirme aussi que l'obésité à l'âge adulte (mais pas le surpoids) augmente le risque de démence plus tard (RR[IC]=1,33 [1,08-1,63]). La relation perte de poids et démence n'est pas stable entre les 19

études recensées, et les relations significatives seraient la conséquence d'une causalité inversée car uniquement recensées dans les études ayant un suivi inférieur à 20 ans.

2.2.7. Dépression

De la même manière que pour l'IMC, la dépression représente à la fois un facteur de risque et un prodrome de la maladie selon différentes études.

Une méta-analyse de 2006 [96], présentait un risque de démence plus élevé chez les individus souffrant de dépression (OR[IC]=1,90 [1,55-2,33]) sur les 11 cohortes recensées. Une seconde méta-analyse [97] sur 23 études et la dépression tardive donne les mêmes résultats. La dépression à un âge plus avancé était associée à un risque significatif de démence (OR[IC]=1,85 [1,67-2,04]). De plus, l'augmentation du risque de démence vasculaire (OR[IC]=2,52 [1,77-3,59]) était plus élevée que pour la maladie d'Alzheimer (OR[IC]=1,65 [1,42-1,92]). La mise à jour ultérieure de cette méta-analyse [98], donnait la même conclusion : la dépression tardive est systématiquement associée à un risque multiplié par deux de démence. Mais deux études plus récentes, l'une britannique [99] et l'autre australienne [100], identifiaient la dépression non pas comme facteur de risque mais plutôt comme marqueur de la démence précoce. La cohorte Whitehall (UK) a indiqué que les symptômes dépressifs à un âge avancé augmentaient le risque de démence (suivi moyen de 11 ans : HR[IC]=1,7 [1,2-2,4]) mais pas lorsque la dépression est plus ancienne et chronique (suivi moyen de 22 ans : HR[IC]=1,0 [0,7-1,4]). La cohorte australienne précise que la dépression augmente le risque de démence uniquement dans les 5 premières années. Ces deux dernières études viennent renforcer l'idée que la dépression résulte plus des effets de la pré-démence qu'elle n'est un facteur de risque.

2.2.8. Accidents vasculaires cérébraux et risque cardio-vasculaire

Plusieurs équipes ont montré un lien entre les fonctions cognitives et les pathologies cardiaques. Une méta-analyse en 2014 [101], conclue grâce à 12 cohortes, que la déficience cognitive était associée à un plus fort risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) (RR[IC]=1,19 [1,12-1,27]). Des scores plus faibles aux différentes fonctions cognitives (exécutives, attention, mémoire, langage) avaient

sensiblement les mêmes risques d'AVC. Dans cette étude, l'AVC était considéré comme une conséquence d'une mauvaise cognition.

Dans d'autres études, l'AVC est considéré comme facteur de risque de la démence ou d'une déficience cognitive. La méta-analyse [102] sur 36 études de prévalence et 12 études d'incidence, a montré un risque élevé de démence parmi les participants présentant un AVC prévalent (RR[IC]=1,69 [1,49-1,92]) ainsi que chez les participants avec un AVC incident (RR[IC]=2,18 [1,90-2,50]). Une autre méta-analyse [103] a étudié plus précisément le temps après l'AVC. Les 21 études ont montré que 4 patients sur 10 qui ont eu un AVC, ont une déficience cognitive sans démence dans l'année après l'AVC. Une étude britannique [104] a étudié le lien entre la sévérité de l'AVC et la démence sur 2305 patients. Les résultats montrent que l'incidence de la démence est près de 50 fois plus élevée dans l'année suivant un AVC majeur que dans la population générale, mais l'excès de risque est nettement plus faible après un accident ischémique transitoire et un accident vasculaire cérébral mineur. Enfin, une cohorte sur 21 ans [105] a montré grâce à l'utilisation du score de risque cardiovasculaire de Framingham qu'un score de risque élevé peut prédire une diminution de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail et de la vitesse de perception et est associé à une neurodégénérescence et à des lésions vasculaires cérébrales.

2.2.9. Exposition environnementale et professionnelle

Parmi les facteurs de risques recensés par la revue du Lancet, la pollution de l'air est citée. En effet, l'environnement social ou professionnel peut jouer un rôle. Les travaux de Noémie Lettelier durant sa thèse le démontrent [106, 107]. Au niveau social, vivre dans un quartier défavorisé augmente chez les femmes, le risque de démence (HR [IC]=1,29 [1,00-1,67]) et de maladie d'Alzheimer (HR [IC]=1,42 [1,09-1,84]). D'un point de vue professionnel, l'exposition aux solvants augmente le risque de performances cognitives plus faibles, les solvants étudiés étant l'essence, le white spirit et un diluant cellulosique. De plus, le risque augmente avec le nombre de solvants auquel l'individu est exposé (effet dose réponse). Une cohorte britannique [108] rétrospective sur 131 000 individus a mis de plus en évidence une association entre la pollution atmosphérique de Londres et la démence. Dans une cohorte canadienne [109], les auteurs estimaient à 6,1% la proportion de démences attribuable à une pollution atmosphérique élevée.

2.2.10. Exercice, activité ou inactivité physique

Dans son rapport sur la réduction du risque du déclin cognitif et de la démence [110], l'organisation mondiale de la santé (OMS), exprimait que des preuves de qualité faible à moyenne montraient que l'activité physique a un effet modeste mais bénéfique sur la cognition et que cet effet serait probablement dû à l'exercice d'aérobie. L'évaluation du "cardiovascular fitness" par un ergomètre (ergocycle) sur 1462 femmes suivies durant 44 ans a montré un lien positif entre le test fitness et la démence [111]. Les individus ayant un fort niveau ont moins de risque d'avoir une démence par rapport aux individus à niveau moyen (HR [IC]=0,12 [0,03-0,54]) et ceux ayant un niveau faible n'avait pas de résultats significatifs. Malgré un nombre conséquent d'études montrant un lien positif voir un effet protecteur de l'activité physique sur la cognition, deux méta-analyses et une étude récente prouvent le contraire.

L'étude de Framingham sur 10 308 participants suivis pendant 28 ans [112], ne montre pas d'association entre l'activité physique et le déclin cognitif, ni avec la démence. Cette étude sur les trajectoires entre quantité d'activité physique et survenue de la démence, montre qu'aucune différence de niveau d'activité physique n'est observée que sur les 10 à 28 ans avant la démence. Par contre, une baisse de l'activité physique est constatée durant les 9 ans avant le diagnostic de démence. Ces résultats montreraient donc bien l'absence d'effet protecteur de l'activité physique mais plutôt une causalité inversée où l'activité physique est impactée par la pré-démence. La méta-analyse sur 5 essais randomisés [113] et celle sur 19 cohortes prospectives [114] concluent que l'exercice et l'inactivité physique ne sont pas associés à la démence ni à la cognition.

L'ensemble de ces études présentent des résultats discordants et des définitions différentes. Certaines études utilisent l'exercice physique i.e. la pratique d'une activité, d'autres parlent d'activités physiques plus globales, tandis que certaines mesurent l'inactivité physique. Le débat sur le lien entre activité physique et la cognition reste donc entièrement d'actualité. L'activité physique est bénéfique pour la santé, mais la question se pose encore de son effet sur les capacités cognitives. Pour répondre à cela, une définition claire de l'activité physique doit être utilisée.

2.3. L'activité physique

Afin d'analyser le rôle de l'activité physique sur la cognition, plusieurs concepts doivent être définis. En effet, l'activité physique, l'inactivité physique et la sédentarité sont trois concepts différents qui peuvent se croiser. L'activité physique correspond à une quantité, alors que l'inactivité physique est un état (seuil en dessous des recommandations). La sédentarité est quant à elle un concept différent de l'activité physique n'incluant pas les mêmes activités.

2.3.1. Les différents concepts

➤ L'activité physique

L'activité physique (physical activity) a été définie en 1985 par Caspersen [115] comme «tout mouvement corporel produit par des muscles squelettiques entraînant une dépense énergétique». Cette dépense énergétique est mesurée en kilocalories. Dans la vie quotidienne, l'activité physique se compose d'activités professionnelles, de loisirs, domestiques, de déplacements (marche, vélo), ou autres. La recommandation est de pratiquer par semaine au moins 150 minutes pour une activité modérée ou au moins 75 min pour une activité plus élevée [116].

Parmi les activités de loisirs, nous retrouvons les exercices et le sport. Le terme "exercice" est un sous-ensemble de l'activité physique, qui est prévu et répété afin de répondre à une amélioration ou un entretien de la forme physique d'un individu. La forme physique (physical fitness) correspond quant à elle, aux attributs de la personne, i.e. "à la capacité d'effectuer des tâches quotidiennes, sans fatigue excessive et avec énergie". La forme physique ou condition physique est liée à l'endurance respiratoire, l'endurance musculaire, la force musculaire, la composition corporelle et la flexibilité. Les exercices physiques peuvent contribuer à améliorer spécifiquement une partie du corps : les jambes, les abdos, la flexibilité, la respiration... Parmi les activités de loisirs, nous pouvons aussi distinguer les activités sportives qui se rattachent à un sport. C'est aussi un sous-ensemble de l'activité physique qui correspond à une activité où la personne âgée adhère à des règles communes (tennis, course, ...).

La représentation de Kahn (cf. Figure 25) permet de visualiser l'intersection entre l'activité physique, l'exercice et le sport (A). Les profils (B) et (C) comparent les quantités d'activité physique. Le profil (B) présente un individu qui réalise 180 min d'activité physique grâce à 90 min de tennis (un sport) et 90 min de gym (un exercice). Le profil (C) concerne un individu (C) qui réalise plus d'activité physique par semaine que l'individu (B) sans faire ni sport ni exercice. Ceci démontre que l'activité physique ne se résume pas à des activités uniquement sportives ou d'exercices. Il ne faut donc pas exclure de l'activité physique, les activités non sportives qui produisent une dépense d'énergie comme aller chercher son pain, faire son ménage, préparer ses repas ou faire ses courses et qui doivent donc être considérées comme des activités physiques à part entière [117].

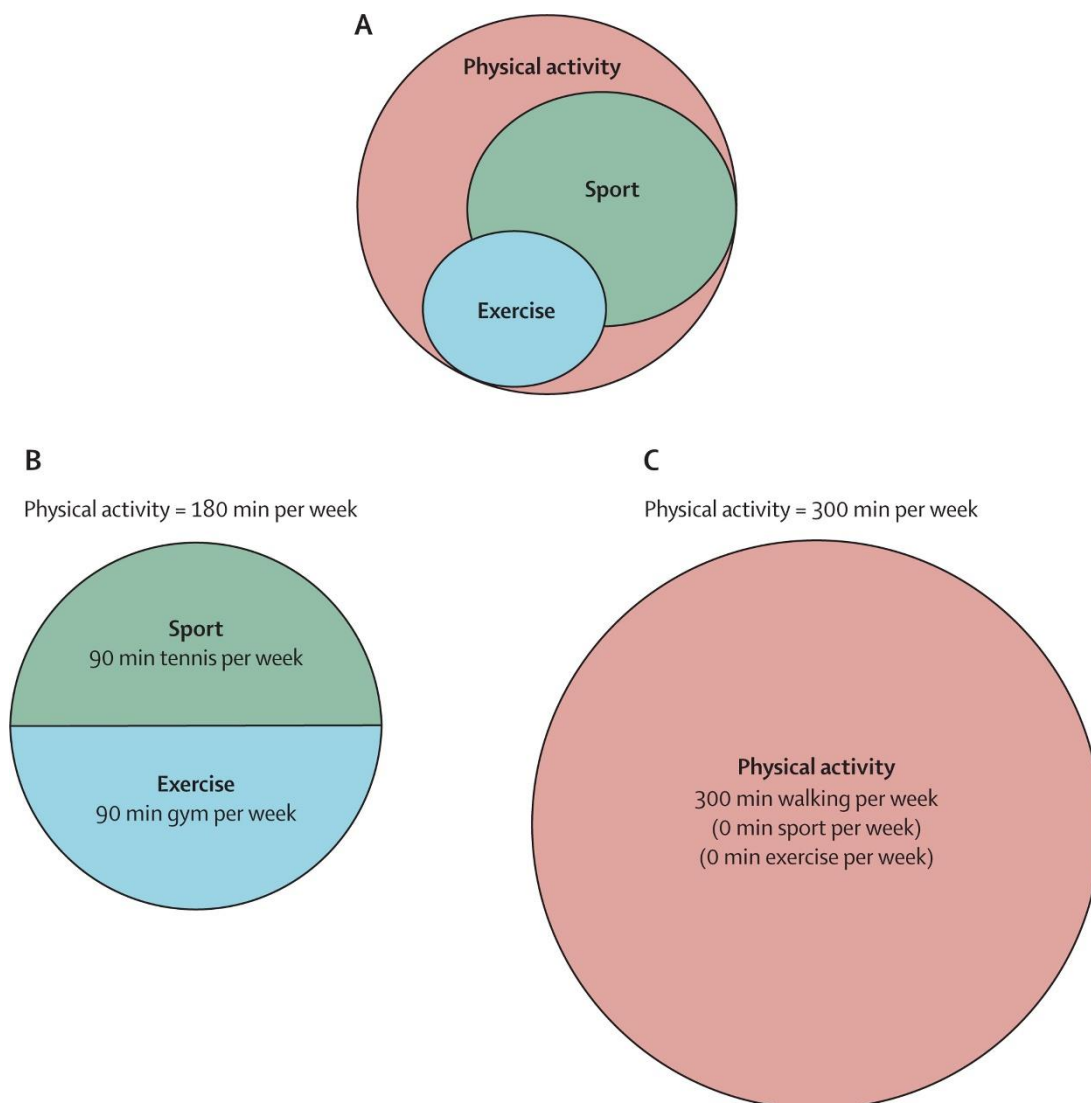


Figure 25: Activité physique, sport et exercice selon Khan 2012)

➤ L'inactivité physique

La personne âgée est considérée comme inactive si son niveau d'activité est inférieur aux recommandations. En France, ce seuil est fixé à 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée par jour [118].

➤ La sédentarité

La sédentarité est définie par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1.5 METs en position assise ou allongée [119]. Elle se mesure par le temps passé devant un écran, ou toute autre activité assise ou allongée (lire, téléphoner, être assis dans une voiture). Nous pouvons être sédentaire tout en pratiquant une activité physique, dès que le temps passé assis ou allongé est suffisamment élevé. C'est un comportement distinct avec ses propres effets sur la santé [120].

2.3.2. Bénéfices associés à l'activité physique

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur la santé sont nombreux et largement publiés. Une méta-analyse [121] sur 122 417 sujets âgés de plus de 60 ans avec un suivi de 10 ans a montré qu'une faible dose d'activité physique modérée à sévère, réduisait de 22% le risque de mortalité (RR [IC]=0,78 [0,71-0,87]). Pour le risque lié aux maladies cardiovasculaires, le risque de mortalité était diminué de 25%. Dans la cohorte Proof [122], cette réduction du risque de mortalité est aussi démontrée puisque le risque de décès (toutes causes confondues) était réduit de 22% (RR [IC]=0,78 [0,25-0,90]) sur les 688 individus suivis durant 15 ans.

Une étude [123] sur les trajectoires d'activité physique a montré que pour chaque kJ/kg par jour dépensé en plus, le risque de mortalité 12,5 ans plus tard était diminué de 24% (29% pour les décès cardiovasculaires et 11% pour les décès liés aux cancers). De plus, les individus ayant maintenu un niveau d'activité physique modéré (respectivement élevé) au cours du suivi avaient une baisse de mortalité de 28% (respectivement 33%).

La synthèse de Warburton a démontré que l'activité physique était un facteur positif de la diminution des risques de mortalité, d'accidents vasculaires cérébraux, de maladies cardiovasculaires, d'hypertension, d'obésité, de diabète, de dépression, de cancer du sein, de cancer du côlon et

d'ostéoporose. La relation serait même linéaire [124] avec un effet dose réponse où plus l'activité physique augmenterait et plus l'effet serait bénéfique sur la santé.

2.3.3. *Effet de l'activité physique sur la démence*

La littérature sur l'effet de l'activité physique sur le risque de démence est abondante, mais pas toujours concluante. Plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont montré un effet protecteur de l'activité physique sur l'apparition de la démence. Les études observationnelles qui les composent, montrent effectivement que l'activité physique était associée à une diminution du risque de démence [112, 125, 126] mais pas toutes.

Les méta-analyses ont calculé des réductions du risque pour un niveau élevé d'activité physique variant de 21 à 28% pour la démence toutes causes et de 26 à 45% pour la maladie d'Alzheimer [127–130]. Cependant, les résultats sont hétérogènes, notamment du fait du type d'activité physique étudié. Par exemple, dans une revue systématique qui comprenait 24 études (dont 5 dans des populations d'âge moyen), Stephen et al. [127] ont rapporté un effet bénéfique de l'activité physique dans 18 d'entre elles. Alors que l'association avec la réduction du risque de maladie d'Alzheimer était claire pour les activités de loisirs, elle était moins évidente pour le travail et les déplacements. Dans une méta-analyse portant sur 44 études (6 en populations d'âge moyen), Lee [131] a constaté que des quantités élevées et modérées d'activité physique étaient liées à des risques réduits de démence toutes causes, maladie d'Alzheimer et démence vasculaire. L'auteur a identifié diverses activités, telles que l'activité physique de loisirs, l'exercice régulier et le jardinage, qui avaient un effet protecteur sur le risque de démence. À l'inverse, la marche n'était pas significativement associée au risque de démence (quatre études sur des personnes de 60 ans ou 65 ans et plus). Parmi les 27 études chez les personnes âgées, quatre n'ont trouvé aucun effet positif de différents types d'activité physique (natation, marche, danse) [132–134], et une autre [135] a détecté un effet positif uniquement pour les activités productives (jardinage, ménage).

Plusieurs questions demeurent concernant les types et niveaux d'activité physique les plus pertinents et les outils à utiliser pour mieux évaluer l'activité physique chez les personnes âgées. Plus précisément, les études de cohortes précédentes ont été critiquées car elles n'ont pas étudié les différents types d'activité physique et n'ont pas étudié la contribution des activités domestiques [127, 131]. Il convient de noter que parfois, l'activité physique comprenait également des activités telles que

lire, regarder la télévision et écouter de la musique, qui sont définies comme des activités sédentaires et non physiques. Aucune des études n'a clairement exclu les activités récréatives en position assise.

La forme de la relation exposition-réponse n'est pas non plus claire. Xu et coll. [136] ont trouvé une association linéaire entre l'activité physique de loisirs et le risque de démence toutes causes ou maladie d'Alzheimer. Cependant, ils ont également signalé que la courbe de risque de maladie d'Alzheimer avait tendance à s'aplatir pour des niveaux d'activité élevés. Il est donc nécessaire d'étudier la forme de la fonction de risque, de déterminer les seuils de niveau d'activité correspondant aux changements de risque, tout en ayant plus de détails sur le type, l'intensité et la durée de l'activité physique [137].

2.3.4. Effet bénéfique de l'activité physique sur la cognition

Un nombre important d'études, de revues systématiques ou de méta-analyses existent sur le lien entre l'activité physique et la cognition. La revue systématique de Cunningham [138] a montré une réduction du risque de déclin cognitif (de 26% pour une activité physique modérée et 33% pour une activité physique intense). Cependant, le rapport de Miller [139] a expliqué que bien que l'association entre l'exercice physique et la cognition préservée au cours du vieillissement soit clairement démontrée, l'hypothèse spécifique selon laquelle l'exercice physique est une cause d'un vieillissement cognitif sain n'a pas encore été validée; il s'agit ici d'exercice physique, sous ensemble de l'activité physique. De plus, la revue systématique de Kikkert [140] ne présentait pas l'activité physique comme protecteur du déclin cognitif, mais expliquait que la vitesse de marche servirait de référence pour prédire le déclin cognitif. Plus récemment, la méta-analyse sur cinq essais randomisés [113] et celle sur 19 cohortes prospectives [114] ont conclu que l'activité physique n'était pas associée à la cognition. Cela explique que dans son rapport sur la réduction du risque de déclin cognitif et de démence [110], l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'a pu conclure qu'avec des preuves de qualité faible à moyenne que l'activité physique a un effet modeste mais protecteur sur la cognition et que cet effet est probablement dû aux exercices d'aérobic. Baumgart et al [141] ont recensé et discuté les différents risques de déclin cognitif et de démence. A partir de revues systématiques et de méta-analyses, d'études longitudinales et transversales, ainsi que des essais contrôlés randomisés (ECR), ils ont montré que l'activité physique - même légère comme la marche - est associée à un risque réduit de déficience cognitive et / ou d'amélioration de la fonction cognitive. Cependant, ils n'ont pas déterminé la durée optimale de l'activité, le type et l'intensité de l'exercice. La revue Cochrane [142] n'a trouvé

aucune preuve dans les données disponibles des ECR que les activités physiques aérobies présentent un avantage cognitif chez les personnes âgées cognitivement saines. Bien que plusieurs études suggèrent que l'activité physique pourrait améliorer la fonction cognitive et réduire le déclin cognitif [143], d'autres n'ont trouvé aucune preuve d'un effet neuroprotecteur de l'activité physique [112]. Peu de cohortes ont étudié les différents types d'AP, et encore moins les activités domestiques. Les connaissances sont encore insuffisantes sur les domaines cognitifs les plus touchés et les types d'activités physiques les plus bénéfiques.

Ces incohérences entre études sont peut-être dues à l'hétérogénéité des méthodes utilisées. Les études publiées au cours des dernières décennies ont appliqué une méthodologie statistique différente. Certaines études [144–150] ont utilisé la régression logistique et n'ont donc pas pris en compte l'effet du temps sur la survenue de troubles cognitifs. D'autres études [147, 151] concernaient uniquement une population féminine et d'autres uniquement des hommes [152]. Pour certaines d'entre elles [148–150, 153], un suivi trop court n'a pas permis de conclure. Pour les autres études [154–159], les résultats n'étaient pas stables car ils différaient selon la méthode, le type d'activité physique ou le test cognitif utilisé portant sur les mêmes données. Afin d'analyser la relation, il est donc nécessaire d'utiliser des modèles prenant en compte le temps, mais aussi les comorbidités et un suivi suffisamment long.

Une autre raison de l'hétérogénéité des résultats des études précédentes peut être le manque d'informations sur les domaines cognitifs. Premièrement, deux indicateurs de la cognition globale peuvent montrer des résultats différents : l'activité physique dans l'étude de Willey [160] était significativement liée à la cognition globale définie par le MMSE alors que les résultats n'étaient pas significatifs avec le TICS (entretien téléphonique pour l'état cognitif) ; le TICS étant plus sensible aux changements de mémoire [161]. Deux études [157, 162] ont montré un possible effet protecteur des activités physiques sur le déclin cognitif et en particulier sur des domaines cognitifs tels que la mémoire épisodique et le langage.

2.3.5. Questionnaires d'activité physique

Afin que les résultats des études épidémiologiques soient solides et probants, il est nécessaire d'utiliser des mesures de l'activité physique de qualité. Ces mesures peuvent être objectives ou déclaratives. Dans les méthodes objectives, la mesure de l'activité physique peut être réalisée par l'utilisation d'un accéléromètre ou d'un podomètre. Cependant les modalités de collecte et de traitement des données

ne sont pas toujours bien validées, particulièrement chez les personnes âgées. De plus ces méthodes ne permettent pas de distinguer les types d'activité physique réalisés [163]. Dans les méthodes subjectives, déclarées par l'individu, les questionnaires sont nombreux ; tous ne sont pas validés pour les personnes âgées.

Parmi les questionnaires pour tous publics, nous pouvons citer deux questionnaires de références :

- Le Global Physical Activity surveillance Questionnaire (GPAQ). Créé par l'OMS, ce questionnaire comporte 16 questions permettant de recueillir des informations sur l'exercice physique et les comportements sédentaires dans trois domaines : les activités liées au travail, les déplacements et les activités de loisirs. Bien que fortement corrélé à un autre questionnaire (IPAQ), une étude [164] sur 9 pays a conclu à une validation moyenne du GPAQ.
- L'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Ce questionnaire évalue la pratique d'activités intenses, modérées, de marche ou assise, que ce soit au travail, dans la vie quotidienne, lors des déplacements ou lors des activités de loisirs. Ce questionnaire a été validé sur une population âgée de 18 à 65 ans [165] et sa version courte [166] a tendance à surestimer l'activité physique par rapport à des valeurs objectives et mesurées.

Des questionnaires d'activités physiques ont été spécialement conçus pour les personnes âgées, parmi lesquels :

- Le VOORRIPS : développé par Voorrips [167], il s'agit du questionnaire de Baecke [168] adapté aux personnes âgées. Il permet de mesurer les activités physiques habituelles des personnes âgées sur l'année passée. Ses questions portent sur les activités domestiques, de loisirs et sportives et donnent un score continu.
- The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) : c'est un questionnaire bref conçu spécifiquement pour évaluer l'activité physique chez les personnes âgées de plus de 65 ans [169]. Il peut être administré par téléphone ou en entretien. Il est associé à des mesures physiologiques et de dépenses énergétiques [170].
- The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) : c'est un questionnaire rapide d'évaluation de l'activité physique chez les personnes plus âgées. Composé de 9 questions avec une réponse en oui/non, il permet de couvrir des activités physiques sédentaires, régulières ou vigoureuses, ainsi que la force musculaire et la flexibilité [171, 172]. Il est conçu pour fournir aux cliniciens un outil permettant d'évaluer rapidement le niveau d'activité physique de leurs patients adultes plus âgés.

Pour évaluer l'activité physique des personnes âgées et les différents types d'activités physiques, nous utiliserons les questionnaires suivants dans les cohortes 3C, Fréle, CETI et Proof :

Tableau 4: Evaluation de l'activité physique dans les cohortes 3C, Fréle, CETI et Proof

Questionnaires	Cohortes	Spécifique personnes âgées	Activité physique domestique
VOORRIPS	3C	X	X
PASE	Fréle	X	X
RAPA	CETI	X	-
POPAQ	Proof	-	X

2.3.6. Mécanismes entre activité physique et cognition

Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer le rôle de l'activité physique sur la cognition. D'abord, l'activité physique permet d'oxygéner le cerveau en créant de nouveaux neurones [173] et en augmentant le volume de l'hippocampe. Ensuite, le stress oxydatif a été reconnu comme facteur contribuant au vieillissement et à la progression de maladies neurodégénératives, y compris la maladie d'Alzheimer. Or, l'exercice réduit le stress oxydatif dans le cerveau en induisant des enzymes antioxydantes. Puis, l'activité physique permettrait de réduire les changements électrophysiologiques du fonctionnement nerveux liés à l'âge grâce à son effet sur la structure du système nerveux [174]. L'information serait ainsi traitée plus rapidement et efficacement chez les individus pratiquant une activité physique que chez ceux n'en pratiquant pas (hypothèse neurale) [175]. De plus, l'activité physique régulière augmente le flux sanguin cérébral et le métabolisme cérébral [176]. Elle améliorerait ainsi l'oxygénation du cerveau et par conséquent le métabolisme glucidique et celui des neurotransmetteurs. Cette hypothèse métabolique est confortée par l'analyse du fonctionnement cortical par imagerie cérébrale en fonction de l'aptitude physique des personnes âgées [177]. Enfin, l'activité neurotrophique joue un rôle dans la modulation de la plasticité synaptique cérébrale, de l'angiogenèse, et la neurogenèse de l'hippocampe chez l'adulte par la libération des facteurs neurotrophiques (neurotrophiques d'origine cérébrale, facteur de croissance analogue à l'insuline et facteur de croissance dérivé de l'endothélium vasculaire) qui est renforcée par l'exercice [178]. L'hypothèse nutritive (trophique) de l'activité physique sur le cerveau, et notamment sur la densité du tissu cérébrale a été confirmée par l'étude de Colcombe et al [179], où la perte de substance grise et blanche était diminuée chez les individus à haut niveau d'aptitude physique. Pour terminer, les études chez l'animal ont montré que l'exercice contribue à réduire l'accumulation de bêta-amyloïde et de protéine tau (marqueurs de la maladie d'Alzheimer) dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien [180].

2.4. Questions de recherche

Les études observationnelles sur le lien entre activité physique et troubles cognitifs / démence sont nombreuses mais très différentes dans leur modalité de recueil de l'activité physique, du suivi et des méthodes statistiques utilisées. Certaines d'entre elles, mais pas toutes, montrent un effet protecteur de l'activité physique sur la cognition. A l'inverse les études d'intervention ne démontrent pas d'effets concluants de l'activité physique sur la cognition. Beaucoup de questions ressortent des revues systématiques et méta-analyses réalisées sur cette relation activité physique / cognition, et notamment sur le type d'activité physique et la forme de la relation. L'activité physique est souvent étudiée globalement sans distinction des types d'activité, et sans prise en compte des activités domestiques qui bien qu'elles ne soient pas sportives, correspondent néanmoins à une dépense énergétique, notamment chez les personnes âgées. Dans une étude suédoise [135], la participation à des activités telles que le jardinage, les tâches domestiques ou le volontariat chez des personnes âgées étaient significativement liées à un risque moindre de démence 6,4 ans plus tard alors que les autres activités physiques ne l'étaient pas. De plus, la forme de la relation entre la cognition et les activités est souvent tronquée par l'utilisation arbitraire de classes de quantité d'activité physique.

La littérature n'est donc pas univoque concernant l'effet de l'activité physique, peut-être parce qu'elle couvre un large spectre de type d'activité : sportif, cognitif, loisirs, hygiène de vie, etc... Au niveau méthodologie, l'hétérogénéité des résultats des cohortes provient aussi de la difficulté de l'évaluation de l'activité physique chez les personnes âgées : chaque étude utilise un questionnaire et un recueil d'informations sur l'activité physique différent, non spécifique aux personnes âgées.

De ce constat, plusieurs questions de recherche sont apparues. D'abord, la nécessité de recueillir et d'analyser une activité physique quantitative pour étudier la forme de sa relation avec la démence. Ceci permettra de constater si un effet dose-réponse existe et si des seuils d'activité physique modifient la relation (points d'inflexion). Ensuite, la question se pose de savoir si l'effet de l'activité physique est identique sur la démence et la cognition. Pour cela, il est nécessaire de pouvoir étudier l'effet de l'activité physique sur la démence et la cognition sur une même cohorte, et donc une même population de personnes âgées. Puis il faut étudier l'ensemble des activités qui composent l'activité physique de personnes âgées et pour cela distinguer les différents types d'activité physique afin de voir si l'une ou l'autre de celles-ci a un effet différent sur la démence ou la cognition : sportives, loisirs, domestiques. Enfin, afin d'analyser un éventuel lien causal, il est judicieux d'utiliser des données longitudinales et les méthodes statistiques telles que les splines, les modèles de Cox, les modèles

mixtes, sans oublier de contrôler les éventuels biais de confusion en ajustant sur la comorbidité et les facteurs modifiables ou non (sexe, APOE, maladies cardiovasculaires).

2.4.1. Axe de recherche 1 : les types d'activité physique

Bien qu'il existe une abondante littérature sur le lien entre l'activité physique et le vieillissement cognitif, il est important de définir les activités composant l'activité physique afin de répondre aux interrogations sur le type d'activité physique. En effet, certaines études sur la démence ont mélangé des activités de loisirs et de travail [181] ou sportives et de travail [182]. D'autres n'ont analysé que la marche [183, 184]. Notre objectif est d'analyser différents types d'activité physique, et particulièrement les activités domestiques très souvent oubliées des activités engendrant une dépense énergétique chez les personnes âgées.

2.4.2. Axe de recherche 2 : les questionnaires d'activité physique

La revue bibliographique des études sur la relation entre l'activité physique et la cognition a montré des recueils différents de l'activité physique. Certaines études ne prennent pas en compte la durée ou l'intensité de l'activité, d'autres ne permettent pas d'avoir un recueil de l'ensemble des activités réalisés par les personnes âgées. Notre objectif est d'analyser l'activité physique chez les personnes âgées grâce à des questionnaires spécifiques à cette génération.

2.4.3. Axe de recherche 3 : la quantité d'activité physique

La relation dose-réponse entre l'activité physique et la démence est très peu exploitée. Dans une méta-analyse qui comprenait 15 études prospectives (trois dans des populations d'âge moyen), Xu et al. [136] ont analysé les effets catégoriels et continus de l'activité physique. Premièrement, ils ont constaté que le risque de démence toutes causes et de maladie d'Alzheimer était réduit de 27% et 26%, respectivement, dans le groupe avec le niveau d'activité physique le plus élevé par rapport au groupe avec le niveau le plus bas. Ensuite, ils ont observé dans quatre études une relation dose-

réponse linéaire inverse. Plus précisément, une augmentation de l'activité physique de loisirs de 500 kcal / semaine était associée à une diminution d'environ 10% du risque de démence. Mais ils ont également signalé que la courbe de risque de maladie d'Alzheimer avait tendance à s'aplatir pour des niveaux d'activité élevés. D'autres études ont examiné le risque de démence dans les quintiles de l'activité physique et ont montré soit une réduction linéaire du risque [184], soit des preuves médiocres d'une relation dose-réponse [129, 145, 185]. Il est donc nécessaire d'étudier la forme de la fonction de risque et de déterminer les seuils de niveau d'activité correspondant aux changements de risque. L'objectif est de conserver la totalité de l'information quantitative de l'activité physique pour déterminer un éventuel effet dose-réponse et la possibilité de points d'inflexion sur cette relation activité physique/cognition.

2.4.4. Axe de recherche 4 : les méthodes statistiques

Grâce aux moyens dont nous disposons (recueil de données informatisés, logiciel de traitement de données) et à l'intérêt porté aux suivis des individus dans le temps afin d'étudier l'évolution de leur santé, de plus en plus de cohortes sont mises en place avec un recueil longitudinal sur une longue période. Les modèles statistiques doivent correspondre à ces données pour faire face aux sources de variabilités induites par ce type de données : la variabilité inter-individuelle, la variabilité des mesures répétées dans le temps et les erreurs de mesure [186]. Plusieurs modèles de données répétées existent en fonction de la nature de la variable réponse (continue, ordinale, binaire). Dans le cas des données répétées sur données continues, les modèles linéaires mixtes sont totalement adaptés. De plus, dans le cas des modèles de survie avec une variable explicative continue, la représentation par spline de la relation avec la variable dépendante (ici la démence) est recommandée [187, 188].

Notre objectif est d'utiliser les méthodes statistiques les plus adaptées à l'étude de la relation entre l'activité physique et la démence/cognition, à savoir les splines pour conserver la puissance d'un facteur quantitatif, le modèle de Cox pour la survenue d'un évènement au cours d'un suivi dans le temps ainsi que les modèles linéaires mixtes pour la prise en compte de la corrélation intra-individuelle sur les données répétées d'une cohorte.

Méthodes

Partie 3 : Matériel et Méthodes

3. Matériel et Méthodes

Nos recherches sur les types d'activité physique et leur lien avec la survenue de la démence ou d'un déclin cognitif ont été rendues possibles grâce à la mise à disposition de quatre cohortes : la cohorte française des Trois Cités, les cohortes canadiennes Fréle et CETi ainsi que la cohorte stéphanoise Proof. Elles ont permis d'analyser différents types d'activités dont les activités domestiques, où la quantité était évaluée par des questionnaires spécifiques aux personnes âgées.

3.1. Les cohortes

3.1.1. La cohorte des Trois cités (3C)

La cohorte des Trois Cités (étude 3C) est une cohorte multisites de personnes âgées vivant en communauté composée de 9 294 participants âgés de 65 ans et plus. Ils ont été recrutés entre 1999 et 2001 sur les listes électorales de trois villes françaises : Bordeaux, Dijon et Montpellier. L'objectif était d'étudier l'impact des facteurs cardiovasculaires sur le risque de démence [189]. Une évaluation standardisée avec un entretien en face à face et un examen clinique a été réalisée à l'inclusion et après 2 (vague W1), 4 (vague W2), 7 (vague W3), 10 (vague W4), 12 (vague W5), 15 ans (vague W6) et 18 ans (vague W7). Le protocole d'étude a été approuvé par le comité éthique de l'Hôpital Universitaire du Kremlin-Bicêtre. Chaque participant a signé un consentement éclairé et l'étude respecte les principes de la Déclaration d'Helsinki (détails de l'étude [190]).

Le questionnaire sur l'activité physique a été introduit au W3 pour le centre de Montpellier et au W4 pour le centre de Bordeaux. L'échantillon analysé comprend donc les participants ayant ce questionnaire et l'évaluation de référence correspond aux W3 et W4 pour Montpellier et Bordeaux, respectivement.

➤ Le diagnostic de démence

A l'inclusion et à chaque suivi, les participants recrutés à Bordeaux ont été observés par un neurologue s'ils étaient suspectés d'être atteints de démence (sur la base des performances des tests cognitifs). Tous les participants recrutés à Montpellier ont été vus par un neurologue. Un groupe de neurologues indépendants dans le domaine de la démence a examiné toutes les informations existantes concernant ces participants et un consensus sur le diagnostic de la démence a été obtenu conformément au Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition (DSM-IV), aux critères révisés et aux étiologies. La démence a été classée selon les critères de The National Institute of Neurological Disorders and Stroke et de l'Association pour la maladie d'Alzheimer et les troubles connexes (NINDS / ADRDA). Les cas de démence prévalents au départ ont été exclus de nos analyses. Les participants ayant reçu un diagnostic de démence au cours du suivi ont été considérés comme des cas incidents. La date du diagnostic de démence a été définie comme le point médian entre la dernière visite de suivi sans démence et la première visite de suivi avec démence.

➤ L'évaluation de la cognition

Six tests cognitifs ont été utilisés dans la cohorte 3C: le Mini-Mental State Examination (MMSE), le Benton's Visual Retention Test (BVRT), les Trail Making Tests A et B (TMTA and TMTB), l'Isaac's Set Test et le Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT). Ils ont été administrés par des neuropsychologues à chaque visite et ont évalué différents domaines cognitifs. Le MMSE [32] a été utilisé comme mesure globale de la fonction cognitive. Le BVRT [191] a été utilisé pour évaluer la mémoire de travail visuelle et le Trail Making Test A & B [38], pour la vitesse psychomotrice et la fonction exécutive. La fluidité verbale a été évaluée par l'Isaac's Set Test [36, 37] et nous avons utilisé le score total correspondant à la somme du nombre de mots générés dans quatre catégories sémantiques en 30 secondes (animaux, couleurs, villes, fruits). La mémoire épisodique verbale a été évaluée par le FCSRT [42] et nous avons utilisé le "score de rappel libre" (nombre total de mots récupérés lors des trois essais de rappel libre) et le "score total de rappel" (nombre total de mots récupérés lors des trois rappels), les deux scores varient de 0 à 48 [192].

➤ Évaluation de l'activité physique

L'activité physique a été évaluée à l'aide du questionnaire Voorrips [167], élaboré à partir du questionnaire Baecke destiné aux personnes âgées. Cet auto-questionnaire comprend trois parties : activités domestiques et de transport, activités de loisirs, et activités sportives. Les activités domestiques et de transport consistent en 10 questions avec quatre à cinq notes possibles et la somme totale (divisée par 10) constitue le premier sous-score utilisé dans l'étude. Les activités de loisirs et sportives sont recueillies par le type d'activité, le nombre d'heures par semaine et le nombre de mois dans l'année. Les types d'activité sont associés à des intensités déterminées en fonction des coûts énergétiques de l'activité. Plus les scores sont élevés, plus l'activité est intense.

Le VOORRIPS est un score continu. Dans certaines études, il est étudié en quantitatif, dans d'autres en tertiles [193–197], quartiles [198] ou quintiles [199]. Dans l'article publié en 1991 par Voorrips et al [167], la fiabilité avait été testée avec un score continu alors que la validité relative, par tertiles. Dans la littérature, le VOORRIPS est aussi utilisé au global ou selon les trois parties qui le composent [200, 201] ou en incluant/excluant que certaines parties du score [202, 203]. Pour l'étude 3C, il était donc important de choisir la nature du VOORRIPS, soit continue, soit qualitative en fonction de seuils prédéfinis mais dans une population plus jeune que celle de notre étude, soit qualitative en fonction de tertiles ou autre découpage arbitraire ou soit enfin qualitative en fonction des seuils déterminés par les « cassures » sur la courbe des probabilités de démence en fonction du Voorrips. Afin de pouvoir distinguer l'effet propre de chaque type d'activité physique, les analyses ont été réalisées sur les deux sous-scores d'activités du Voorrips : activités domestiques / transport et activités sportives / loisirs.

Les activités assises, qui sont principalement cognitives, ont été exclues du calcul. Nous avons donc uniquement considéré les activités debout de loisirs ou sportives regroupant toutes les activités (intensité * nombre d'heures par semaine * nombre de mois par an / 12) dans un score d'activité de loisirs et de sport.

Le Tableau 5 permet de visualiser des exemples de combinaisons d'activités au sein de chaque sous-score. Il permet de décrire les activités, leur intensité et leur fréquence, en fonction de chaque niveau du score.

Tableau 5: Exemples de combinaisons d'activités pour le sous-score d'activité domestique / transport et le sous-score d'activités de loisirs et de sport

Score	Sous score d'activités domestiques et de transport
1	Travaux ménagers légers parfois ET jamais de gros travaux ménagers ET vivre seul ET s'occuper de 1 à 6 pièces sur 1 étage ET monter 1 à 5 étages par jour ET ne jamais préparer de repas ET utiliser les transports en commun pour se rendre au centre-ville ou pour faire du shopping ET shopping une fois par semaine
1.6 (noeud)	Travaux ménagers légers parfois ET jamais de travaux ménagers pénibles ET vivre avec une personne ET prendre soin de 1 à 6 pièces sur 1 étage ET monter 1 à 5 étages par jour ET préparer les repas 1 à 2 fois par semaine ET marcher pour aller à le centre-ville ou pour faire du shopping ET faire du shopping une fois par semaine
2 (noeud)	Travaux ménagers légers et lourds souvent ET vivre seul ET s'occuper de 1 à 6 pièces sur 1 étage ET monter 1 à 5 étages par jour ET préparer les repas 3 à 5 fois par semaine ET marcher pour aller au centre-ville ou pour faire du shopping ET shopping 2 à 4 fois par semaine
2.5	Travaux ménagers légers et lourds toujours ET vivre avec une personne ET s'occuper de 1 à 6 chambres sur 1 étage ET monter 1 à 5 escaliers par jour ET toujours préparer les repas ET marcher pour aller au centre-ville ou pour faire du shopping ET faire du shopping tous les jours
Score	Sous score d'activités de loisirs et sportives
5	Jardinage 8.5h/semaine sur 8 mois/an
8 (noeud)	Aqua-gym 1.5h/ semaine sur 8 mois/ an ET marcher 7.5h/ semaine presque toute l'année
10	Randonnées 4.5h/ semaine sur 8 mois / an ET nager 5.5h/ semaine sur 5 mois / an

➤ Publications en lien avec la cognition

De nombreuses études ont été réalisées sur les données 3C dans la recherche sur la démence et le déclin cognitif. L'étude [85] des régimes alimentaires a présenté un effet protecteur de la consommation de fruits et légumes, de poissons et d'huiles riches en oméga 3 sur le risque de démence et de maladie d'Alzheimer. Bien que la dépression soit fortement liée au déclin cognitif, la consommation d'antidépresseurs n'était pas significativement liée au déclin cognitif sur un suivi de 10 ans [204]. Par contre, l'environnement de vie [107] jouait un rôle dans le risque de démence chez les femmes : vivre dans un quartier défavorisé augmentait le risque de démence.

Les données de la cohorte 3C ont aussi permis d'établir des scores normatifs du test de Grober et Buschke, afin de permettre aux cliniciens de situer leurs patients par rapport à leur plainte mnésique [46].

Une première étude [205] avait été réalisée sur les données 3C et le lien entre activités de loisirs et risque de démence. Les activités étaient catégorisées en fonction de leurs caractéristiques mentales, sociales ou physiques et les classes étaient calculées en fonction de la fréquence de l'activité (faible, modérée ou élevée). Ces premiers résultats ont montré que les activités de loisirs (jeu de cartes, cinéma, activités artistiques) étaient significativement associées à une réduction de 50% du risque de démence alors que les activités physiques, ne l'étaient pas. Cependant, cette étude comportait certaines limites dont une classification non pure des activités (certaines activités de loisirs pouvant être incluses dans les autres sous-scores), un choix arbitraire de niveaux (en tertiles) et un calcul ne prenant pas en compte le type d'activité et donc sa consommation énergétique.

L'ensemble des articles publiés dans des revues scientifiques internationales montre la richesse des données 3C et leur apport sur le vieillissement cérébral pour la communauté scientifique médicale et de santé publique. Les données 3C vont ainsi nous permettre d'analyser sur une même population le lien entre les types d'activités physiques et la démence mais aussi entre les mêmes types d'activités et l'évolution des performances cognitives.

3.1.2. La cohorte Fréle

La cohorte FréLE (FRagilité : étude Longitudinale de ses Expressions) est une étude longitudinale et observationnelle sur 3 territoires ciblés en fonction du découpage géographique de dispensation des services sociaux de santé au Québec [206]. Les participants ont été recrutés en 2010 par un échantillon aléatoire tiré de la base de données Québec Medicare. Au départ, 1643 personnes âgées vivant dans la communauté et à domicile ont été incluses à partir des trois zones suivantes : métropolitaine (CSSS Saint-Laurent-Bordeaux-Cartierville-Montréal), urbaine (CSSS Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke [CSSS-IUGS]) et semi-urbaine (CSSS Des Érables). Cinq phases de collecte de données ont été utilisées : trois entretiens en face à face plus longs espacés d'un an (qui constituent donc les suivis), et deux entretiens téléphoniques plus courts pour suivre et évaluer subjectivement les changements dans l'état de santé. Cette étude avait pour objectifs d'analyser les composantes des profils de fragilité et de déterminer chez les hommes et les femmes les conséquences de la fragilité en lien avec les maladies chroniques, les incapacités et les décès. Les données collectées concernent : les aspects sociaux et psycho-sociaux (réseau social, revenu, éducation,...), les tests de cognition (MMSE, MOCA), l'activité physique (PASE), la mobilité, les maladies chroniques (comorbidité, capacité cognitive, dépression), les déficiences physiologiques (vue et ouïe, limitations fonctionnelles des membres inférieurs), les incapacités fonctionnelles (Activités de la vie quotidienne (AVQ) et Activités de la Vie Domestique (AVD), incontinence) et la santé perçue.

➤ L'évaluation de la cognition

Dans la cohorte FréLE , la cognition est évaluée par le Mini-Mental State Examination (MMSE) et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Nous utilisons un seuil à 26 pour définir les troubles cognitifs du MMSE. Pour le MoCA, nous avons utilisé deux seuils (27 et 18) afin de définir les troubles cognitifs légers et modérés.

➤ Évaluation de l'activité physique

The Physical Activity Scale for elderly (PASE) (14) est un questionnaire auto-administré en 12 éléments conçu pour mesurer la quantité d'activité physique chez les personnes de plus de 65 ans. Il évalue les types d'activités professionnelles, domestiques et de loisirs (marche, récréation, exercice, travaux ménagers, jardinage et soins aux autres). Il utilise la fréquence, la durée et le niveau d'intensité des activités de la semaine précédente et attribue un score allant de 0 à 793, les scores plus élevés indiquant une plus grande activité physique. L'activité professionnelle correspond aux activités liées au travail (exercées contre rémunération ou volontairement). Afin d'évaluer les différents types d'activités, nous avons étudié les trois sous-scores séparément.

➤ Publications en lien avec la cognition

Une étude réalisée sur les données Frêle [207] a étudié le lien entre la mobilité et la cognition. Le but était d'examiner si un changement dans la mobilité de l'espace de vie de personnes âgées entraînait un changement dans le déclin cognitif. Mais l'étude n'abordait pas directement l'effet de l'activité physique.

Nous analyserons le lien entre la cognition et l'activité physique à partir de différents types d'activités physiques proches de ceux étudiés dans 3C. Ces résultats nous permettront de valider les résultats obtenus avec la cohorte française.

3.1.3. La cohorte CETIe

La cohorte CETIe est une étude prospective multicentrique menée dans le cadre du Programme d'initiative de l'équipe canadienne des urgences (CETI) sur la mobilité et le vieillissement, entre mars 2011 et janvier 2016 dans les départements d'urgence de 6 villes (Québec, Montréal, Ottawa, Hamilton, Toronto et Calgary). La base CETI est constituée de trois vagues, une vague pilote (2010-2011) n=300, 2011-2014 (n=1568) et 2014-2016 (n=1782). Les individus sont suivis 3 et 6 mois après leur passage aux urgences.

Les participants ont été inclus dans l'étude s'ils étaient âgés de 65 ans ou plus et s'étaient présentés au service d'urgence (le principal grief étant une blessure mineure subie principalement lors de chutes (contusion, entorse, lacération, fracture mineure, etc.)). Ils devaient aussi avoir été renvoyés à la maison après la consultation et être indépendants selon l'échelle Basic Activities of Daily Living (BADL) au cours des 4 semaines précédant la blessure (sur la base du questionnaire Older Americans Resources and Services (OARS) [208]).

Les patients étaient exclus s'ils présentaient des lésions graves conduisant à une hospitalisation, étaient incapables de donner leur consentement verbal ou d'assister à des évaluations de suivi, avaient résidé dans des centres de soins de longue durée avant le traumatisme et étaient incapables de communiquer en français ou en anglais.

Les objectifs principaux de l'étude de cohorte CETI visaient principalement :

- L'identification des déterminants du déclin fonctionnel et de la mobilité des personnes de 65 ans et plus, autonomes au moment du traumatisme mineur,
- La construction d'une règle de décision clinique utile aux professionnels des urgences afin d'identifier les aînés les plus à risque de subir un déclin fonctionnel après un trauma mineur,
- Identifier les ressources et services de santé ou communautaires les plus appropriés pour prévenir le déclin et rétablir le statut fonctionnel.

Les données collectées concernaient : les antécédents médicaux, les informations sociodémographiques, les traumatismes, la médication, les comorbidités, la dépression, le statut fonctionnel, la fragilité, la mobilité, la peur de chuter, l'engagement et le soutien social, les tests de cognition (MoCA et TICs) et l'activité physique (RAPA).

➤ L'évaluation de la cognition

Dans la cohorte CETI, la cognition est évaluée par le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) et le Telephone Interview for Cognitive Status (TICS). Le MoCA a été précédemment utilisé dans la cohorte FréLE . Le TICS est un instrument d'évaluation de la fonction cognitive pouvant être administré en personne ou par téléphone. Il donne un score maximum de 50 [50].

➤ Évaluation de l'activité physique

Dans la cohorte CETI, l'activité physique est évaluée par un questionnaire spécifique aux personnes âgées : le Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA).

➤ Publications en lien avec la cognition

La cohorte CETI a permis d'analyser l'effet de la prise de médicaments sur le déclin fonctionnel et cognitif des personnes âgées [209] ainsi que la qualité de vie (y compris mentale) des individus ayant chuté 6 mois plus tôt [210].

Les premières études sur Fréle et la cohorte 3C ont montré que les différents types d'activité physique ne présentaient pas les mêmes relations avec le vieillissement cognitif. L'objectif du travail sur les données CETI est de conforter ces résultats sur une autre population, avec des indicateurs d'activité physique et cognitifs différents, notamment la différence qui existe entre des activités physiques d'aérobie et des activités de force musculaire et de flexibilité.

3.1.4. L'étude Proof

L'étude PROOF [122] "PROnostic of factors OF cardiovascular or neurovascular disease" est une étude prospective dont le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC national) a été déposé en 1998 et dont les inclusions ont commencé en 2001. Quatre vagues de suivi composent la cohorte : la 1^{ière} en 2001-2002 (T1), la 2^{nde} en 2003-2004 (T2), la 3^{ième} en 2007-2009 (T3) et la 4^{ième} en 2010-2011.

L'objectif principal de l'étude PROOF est d'évaluer la valeur prédictive de l'activité du Système Nerveux Autonome (SNA), et de son déclin au cours du suivi, sur la survenue d'évènements graves et cérébraux, et sur la mortalité toutes causes confondues, dans une population générale de sujets d'âge homogène. Les participants de l'étude PROOF ont été recrutés par tirage au sort (n=3983) à partir des listes électorales sur l'ensemble de la ville de Saint-Etienne (Loire, France). Les participants ont été inclus dans l'étude s'ils étaient âgés de 65 ans (plus ou moins 2 ans) au moment de l'inclusion et inscrits sur la liste électorale de la ville de St Etienne, n'avaient pas eu d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral préalable et étaient non insulino-dépendants. Au final, 1011 personnes ont répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion.

Deux études ancillaires de l'étude PROOF ont été proposées aux participants de l'étude PROOF :

- En 2001, l'étude SIEMPRE (Système Nerveux autonome (SNA) et vieillissement cognitif PREmaturé), dont le principal objectif est d'examiner l'impact du SNA sur le vieillissement cognitif,
- En 2003, l'étude SYNAPSE (SYNdrome d'APnées du Sommeil Et morbidités cardio- et cérébrovasculaire) dont le principal objectif est d'examiner l'impact des pathologies respiratoires liées au sommeil sur la survenue d'accidents rythmiques cardiaques majeurs et/ou d'accidents ischémiques cérébraux.

Les données collectées lors de chaque session d'examen sont un entretien clinique (pour le recueil médical), une analyse du SNA (au moyen de la mesure spontanée de la sensibilité du baroréflexe (SBR) et de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC)), la pression artérielle (mesures cliniques et ambulatoires), la qualité du sommeil et les habitudes d'activité physique quotidienne (Questionnaire POPAQ).

➤ L'évaluation de la cognition

Dans la cohorte Proof, la plupart des tests inclus sont des tests sensibles à une altération cognitive légère:

Le Mini Mental State

Test de rétention visuelle de Benton

Trail Making Test A et B

Fluences verbales alphabétiques et catégorielles (Isaac)

Epreuve rappel libre / rappel indicé à 16 items (Grober & Buschke)

Test de Stroop (interférences)

Similitudes et codes (WAIS-III)

L'échelle de Mac Nair abrégée (26 items)

Echelle Visuelle analogique portant sur la mémoire

Il est à noter que l'étude PROOF a une très faible incidence de cas de démence (9 sur 632 sur les 8 ans de suivi), notamment due au recrutement strict d'individus en bonne santé ou à une sous-évaluation (manque de données médicales des sortants de l'étude).

Dans l'étude 3C, le test d'Isaac calcule les fluences verbales catégorielles. Dans la cohorte Proof, les fluences verbales (nombre de mots appartenant à une catégorie) et fluences alphabétiques (nombre de mots commençant par une lettre) sont recueillies. Le test de Stroop [51] mesure l'interférence émanant de la dénomination de la couleur de l'encre de mots désignant eux-mêmes une autre couleur (par ex, le mot "bleu" est écrit en rouge). Il permet de mesurer l'attention sélective, le fonctionnement du système exécutif et la capacité à inhiber des réponses habituelles. Par conséquent, il évalue la fonction exécutive. Deux sous-tests du Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) [52] ont été analysés dans la cohorte Proof. Le test de Wechsler mesure l'intelligence et les capacités cognitives des adultes et personnes âgées. Le sous-test des codes, de la partie Intelligence de Performance du WAIS, permet d'évaluer la vitesse de traitement, tandis que le sous-test des similitudes, de la partie Intelligence Verbale, mesure la compréhension verbale. Deux tests autoévalués ont aussi été réalisés : le test de Mac Nair et l'échelle visuelle analogique (EVA). La version abrégée du test de Mac Nair [55] a été utilisée pour évaluer les troubles cognitifs en terme de qualité de vie et l'échelle visuelle analogique [56] pour permettre d'approcher les plaintes mnésiques potentielles de l'individu.

➤ Évaluation de l'activité physique

Dans la cohorte Proof, l'activité physique est évaluée par le questionnaire Population Physical Activity questionnaire (POPAQ) [211]. Ce questionnaire permet d'estimer la dépense énergétique quotidienne à travers 82 questions sur les activités quotidiennes (sommeil, activités domestiques, activités de loisirs, repas, soins corporels, déplacements et activités professionnels). Il permet également d'estimer le VO₂, la dépense d'énergie en activité physique, ainsi que l'indice d'activité (rapport entre la dépense d'énergie en activité physique et la dépense d'énergie quotidienne). Afin d'étudier les types d'activités physiques, le choix a été fait d'étudier les temps en minutes de quatre typologies d'activités quotidiennes : mode de vie, activités sportives, activités de loisirs, ainsi que la marche.

➤ Publications en lien avec la cognition

Plusieurs publications sur la cognition ont été réalisées avec les données de la cohorte Proof. Elles concernent la sensibilité du baroréflexe et les facteurs de risques vasculaires [212], l'impact de la réserve cognitive chez les personnes âgées sur l'évolution des performances cognitives [213], les troubles respiratoires du sommeil et les fonctions cognitives [214], et la relation entre la qualité du sommeil, les plaintes cognitives subjectives et les performances neuropsychologiques [215].

Par rapport aux autres cohortes, la cohorte Proof dispose d'un plus grand nombre de tests cognitifs, sur une population en bonne santé. Les résultats préliminaires nous permettront d'avoir des axes supplémentaires de recherche sur les fonctions cognitives en lien avec l'activité physique.

3.2. Méthodes statistiques

Dans chaque étude réalisée, les caractéristiques en baseline ont été comparées entre les participants inclus dans l'analyse et les exclus, en utilisant le Khi^2 pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

3.2.1. Splines

Quelle que soit la cohorte utilisée, la donnée sur l'activité physique était quantitative. Dans la pratique courante, les variables quantitatives sont transformées en classes. Une étude méthodologique [216] a examiné la catégorisation des variables continues dans les études épidémiologiques. L'étude a inclus 58 articles, qui pour 86% d'entre eux ont catégorisé la variable continue. L'utilisation des quantiles est choisie par 34% de ces études. Catégoriser une variable continue présente des avantages. Les résultats sont plus faciles à interpréter lorsque nous présentons des risques relatifs : des groupes sont ainsi comparés entre eux (activité physique élevée ou modérée versus léger). Ils sont plus faciles à comprendre que le changement d'une unité de la variable continue. De plus, la catégorisation permet d'utiliser des seuils déjà connus comme par exemple les seuils d'obésité ou de surpoids dans le cas de l'indice de masse corporel. Au niveau méthode statistique, la catégorisation ne nécessite pas de connaître la relation entre la variable dépendante et la variable continue. Pour autant, transformer une variable continue en classes n'est pas forcément "une bonne idée" surtout si elle est dichotomisée [217]. En effet, dichotomiser une variable continue provoque une perte d'information et de puissance, estimée à 65% dans le cas d'une distribution normale de la variable continue et 48% dans le cas d'une distribution exponentielle [218]. De plus, l'ajustement des modèles sur la variable transformée est dégradé et peut ne pas éliminer entièrement un éventuel biais de confusion. La dichotomisation peut aussi fortement augmenter le risque d'erreur de type 1 (jusqu'à 40% dans le cas d'une régression logistique entre deux variables fortement corrélées [219]). Pour pallier à cela, l'utilisation des polynômes fractionnaires est une solution [220] dans le cas d'un ajustement global de la courbe de risque aux données ou bien les fonctions splines pour des ajustements locaux aux données. Ces méthodes permettent de visualiser et d'estimer la non linéarité de la relation entre la variable dépendante et la variable continue.

L'objectif de nos études est d'analyser l'association entre une maladie Y (ici la démence) et une variable quantitative X (l'activité physique). La relation ne peut pas se caractériser par une série finie de valeurs (i.e. % de Y par classes de X). Il faut représenter l'ensemble de la variation de Y en fonction de X. Le principe général est de chercher à représenter au mieux la relation entre la variable quantitative X et la variable Y. Pour cela, on utilise un ajustement « local » de la relation. On va découper la courbe en intervalles et modéliser la relation entre X et Y séparément sur chacun de ces intervalles. Il s'agit d'un ajustement non paramétrique puisque l'objectif n'est pas une représentation globale de la courbe par une fonction. Plusieurs méthodes existent (comme les régressions locales pondérées, la modélisation par escalier et les splines).

Le principe des splines est la suivante [221]:

- On découpe la variable X en $k+1$ intervalles grâce à k nœuds.
- On modélise la relation entre X et Y dans chaque intervalle par un polynôme de degré d .
- Les coefficients du polynôme sont déterminés en fonction de la régularité de la courbe, i.e. sans rupture donc avec une continuité entre chaque intervalle au niveau des nœuds, lisse, sans angle.

On construit ainsi une nouvelle variable qui est introduite dans un modèle de régression (dans notre cas, modèle de Cox ou modèle linéaire mixte). Les splines sont donc une méthode locale et non paramétrique. Nous ne cherchons pas une équation globale mais une succession d'ajustements locaux.

Une fonction spline est donc :

- Une fonction définie par morceaux par des polynômes,
- L'interpolation sur un segment $[a,b]$ d'une fonction f par un polynôme P de degré d , i.e. pour un point x , $P(x)=f(x)$,
- Un polynôme sur chaque intervalle $[a,b]$, k nœuds.

Le meilleur modèle sera obtenu en faisant varier le degré du polynôme et le choix des nœuds. Dans notre cas, nous avons testé les degrés 2 et 3, les degrés supérieurs n'apportant pas d'information supplémentaire. Les nœuds testés sont des percentiles (déciles, quintiles, quartiles, tertiles) et les nœuds recommandés par Harrel [222] dans le cas des polynômes de degré 3 (cf. Tableau 6). La plupart du temps, le degré est fixé à 3 car il permet le meilleur compromis entre la flexibilité et la complexité de la courbe. Le choix du degré et des nœuds se fait grâce au critère d'information d'AKAIKE (AIC) :

plus il est faible, meilleur est le modèle. Pour le degré 3, nous avons choisi des splines cubiques restreintes. En effet les splines étant sensibles aux valeurs observées dans le premier et dernier intervalle, les splines cubiques restreintes permettent d'ajouter la contrainte d'être linéaire sur les deux intervalles extrêmes. Les nœuds retenus permettent de transformer ensuite les scores d'activité physique en classes, aux seuils les plus pertinents.

Tableau 6: Nœuds de Harrel

Nombre de nœuds	Percentiles où les nœuds sont placés						
3			10	50	90		
4			5	35	65	95	
5		5	27.5	50	72.5	95	
6	5	23	41	59	77	95	
7	2.5	18.33	34.17	50	65.83	81.67	97.5

3.2.2. Modèle de Cox

Les modèles de Cox [223] sont des modèles de survie. Ils permettent d'étudier le délai de survenue d'un évènement. Ils sont utilisés dans le cas de données longitudinales comme les cohortes. Ces modèles permettent de prendre en compte les censures à droite, i.e. les observations non présentes pour les individus dont l'évènement n'a pas eu lieu à la fin du délai d'observation. Ils prennent aussi en compte les censures à gauche, lorsque les individus ne rentrent pas tous en même temps dans l'étude. Le modèle de survie estime la probabilité de ne pas voir se réaliser l'évènement. Le modèle de Cox est un modèle à risques proportionnels et très utilisé pour l'analyse statistique des données de cohortes en épidémiologie [224].

Les modèles de survie permettent de modéliser la durée jusqu'à l'apparition d'un évènement. Dans notre cas, il s'agit de la survenue de la démence. Les fonctions associées à la distribution de la durée de survie peuvent être estimées non paramétriquement (par exemple l'estimateur de Kaplan-Meier

de la fonction de survie). Les modèles de survie permettent aussi d'associer des facteurs d'exposition au risque de survenue de l'évènement grâce à un modèle de régression : c'est le cas du modèle de Cox [223]. Le modèle est alors semi-paramétrique et consiste à maximiser une vraisemblance dite partielle.

➤ Durée de survie

La durée de survie correspond à la durée écoulée jusqu'à la survenue de l'évènement d'intérêt. Lorsque l'évènement étudié est très dépendant de l'âge, nous choisissons souvent la date de naissance comme date d'origine et la durée est alors un âge. L'âge étant le facteur de risque de démence le plus important, le choix de l'âge comme échelle de temps fait sens. De plus, en le prenant en compte de cette manière plutôt qu'en l'incluant dans le modèle en tant que variable explicative, nous évitons d'éventuels problèmes de non proportionnalité des risques. Nous évitons également de faire une hypothèse de log-linéarité et donc de supposer que quel que soit l'âge, le rapport des risques instantanés est constant pour une augmentation d'un an.

Mais l'utilisation de l'âge de l'individu comme échelle de temps doit être prudente car de mauvaises estimations peuvent être données sur l'association entre les covariables et le risque d'apparition de la maladie, notamment les variables liées à l'âge comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires. En effet, les individus de la cohorte 3C ne sont pas suivis depuis leur naissance et ils ne sont pas devenus déments entre leur naissance et leur âge d'entrée dans l'étude, mais entre leur entrée dans la cohorte 3C et la fin du suivi. Il est donc nécessaire d'exclure le temps, donc l'âge, avant l'entrée dans la cohorte 3C. Nous présentons donc dans cette section des modèles se généralisant à des données tronquées à gauche : la nature incomplète de l'observation avant l'entrée dans la cohorte est liée au plan d'étude.

➤ Données censurées à droite et à gauche

En analyse de survie, les données recueillies sont souvent incomplètes, et dites censurées. La censure à droite est le phénomène le plus souvent à l'origine de ces données incomplètes. La durée de survie du sujet, est dite censurée à droite si le sujet n'a pas subi l'évènement à la dernière date du suivi. Généralement, dans des données de cohorte, une durée est censurée à droite si le sujet est :

- perdu de vue : sa surveillance est interrompue alors qu'il n'a pas encore subi l'évènement ;
- exclu vivant : à la date de fin d'étude le sujet n'a pas encore subi l'évènement ;

On dit qu'il y a censure à gauche, lorsqu'on n'étudie que les sujets dont la durée de survie est supérieure à une certaine valeur. Lorsqu'on étudie l'âge à la démence, on suit les sujets qui sont non déments à l'inclusion, on ne suit pas les sujets depuis leur naissance, les données sont donc censurées à gauche, puisque seuls les sujets non déments à la date d'inclusion sont observables.

La durée de survie va donc de l'âge chronologique au moment de l'inclusion (troncature à gauche) à l'âge chronologique à la survenue de la démence, de la sortie d'étude (censure à droite) ou au dernier suivi (troncature à droite).

➤ Entrée décalée

Bien que le modèle de Cox avec l'âge comme échelle de temps ait une expression similaire à celle du modèle de Cox avec le temps d'étude comme échelle de temps, les mécanismes implicites sont différents (sauf la censure de droite). En effet, à un âge donné, certains sujets ne sont pas encore sous observation alors que d'autres ne le sont plus. Ainsi, le nombre de sujets à risque ne varie pas de manière monotone avec l'âge et les ensembles de risques ne sont pas imbriqués, contrairement à l'utilisation du temps de l'étude comme échelle. Cette structure désigne une cohorte ouverte dans laquelle l'observation du sujet est conditionnée au fait qu'il était indemne de maladie à son âge de recrutement. Ainsi, utiliser l'âge comme échelle de temps implique une entrée décalée ou retardée, la troncature à gauche se produisant à l'âge d'inclusion. Le modèle de Cox ainsi utilisé dans l'analyse de la survenue de démence est un modèle de survie avec entrée retardée.

Thiebaut [225] : « *En conclusion, nous recommandons fortement d'utiliser l'âge (ou une autre variable de temps significative, le cas échéant) plutôt que le temps de l'étude comme échelle de temps pour l'analyse des études de cohortes épidémiologiques. Actuellement, comme la plupart des logiciels statistiques habituels permettent l'analyse de données tronquées à gauche, il n'existe aucun obstacle pratique à l'utilisation de la régression de Cox avec l'âge en tant qu'échelle de temps.* »

➤ Utilisation des splines dans le modèle de Cox

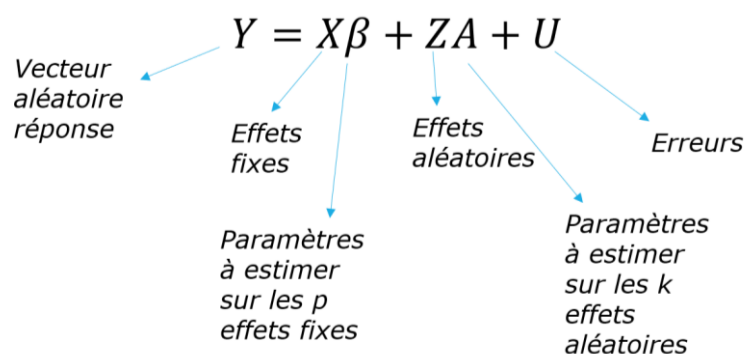
Une hypothèse très forte du modèle de Cox est l'hypothèse de log-linéarité entre la fonction de risque et les variables explicatives quantitatives. Cela signifie que le hazard ratio (HR) estimé par le modèle est constant quelque que soit la valeur de la variable explicative : l'augmentation d'une unité de la variable multiplie par $\exp(\beta)$ l'HR. Or dans le cas de la relation entre l'activité physique et la cognition

ou démence, nous ne savons pas si le modèle est log-linéaire, ni ne connaissons la forme de la relation entre activité physique et démence/cognition. Afin de pallier à la non log-linéarité de notre modèle de survie, nous utilisons les splines [187]. Cette méthode est basée sur l'estimation de la fonction log avec des splines linéaires par morceaux. Les nœuds des splines correspondent aux points de rupture de la linéarité, i.e. aux changements de pente de la fonction log du lien entre activité physique et cognition/démence. La méthode présentée augmente la flexibilité du modèle de risques proportionnels de Cox dans l'analyse des données sans avoir à faire l'hypothèse d'une forme fonctionnelle particulière de la relation.

3.2.3. Modèle mixte

Quelle que soit la cohorte étudiée, les individus sont suivis dans le temps et nous disposons donc de données à plusieurs moments sur le même individu. Lorsque plusieurs mesures d'une variable sont prises sur un même individu, on parle de «mesures répétées». L'analyse de ce type de données doit tenir compte de la dépendance entre ces valeurs, même si les sujets sont indépendants entre eux. En effet, les mesures prises sur deux individus sont indépendantes, ce qui n'est pas le cas pour les mesures prises sur un même sujet à des temps différents. Il faut tenir compte de cette dépendance intra-sujet dans l'analyse.

Introduit pour la première fois par Laird (1982) [226], le modèle linéaire mixte permet d'analyser l'évolution d'une variable tout en tenant compte de la corrélation entre les mesures répétées des sujets dans l'estimation des paramètres [227]. Par définition, un modèle mixte est un modèle contenant à la fois des facteurs fixes et des facteurs aléatoires. Les facteurs fixes vont intervenir au niveau de la moyenne du modèle et les facteurs aléatoires au niveau de la variance du modèle.



$$\mathbb{E}(Y) = X\beta \text{ et } \text{var}(Y) = \text{var}(ZA) + \text{Var}(U)$$

Pour chaque individu, nous disposons d'observations à différents instants. Mais ces observations ne sont pas indépendantes car liées à l'individu. Il existe donc une structure de covariance pour les variables aléatoires. Le temps est modélisé par un effet fixe et un effet aléatoire. Les effets aléatoires comprennent donc une ordonnée à l'origine et une pente selon le temps. La matrice de variance-covariance des effets aléatoires est de dimension 2×2 et non structurée.

Le modèle mixte prend en compte la corrélation des données liées à l'individu grâce aux effets aléatoires. Nous obtenons ainsi un modèle composée d'une partie fixe, identique pour chaque individu (réponse moyenne dans la population), et d'une partie aléatoire traduisant la variabilité liée à chaque sujet.

Résultats

Partie 4 : Résultats sur les quatre cohortes

4. Résultats

Les résultats principaux du projet sur l'activité physique et le vieillissement cognitif portent sur les données 3C et Fréle. Les analyses sur les données CETI et Proof sont des recherches supplémentaires. Cependant, elles apportent toutes leur contribution aux 4 axes de recherche.

4.1. Résultat 1 : Activité physique et risque de démence sur la cohorte 3C

Bien que l'activité physique ait largement été analysée dans des études antérieures, rares sont les études ayant examiné les différents types d'activité physique, et notamment les activités domestiques. La cohorte 3C permet d'évaluer les types d'activité physique par un questionnaire spécifique aux personnes âgées (Voorrips), grâce à deux sous-scores : les activités domestiques et de transport et les activités physiques sportives et de loisirs. Des modèles de risque proportionnel de Cox avec des splines cubiques restreintes ont été utilisés pour estimer la courbe exposition-réponse pour le risque de démence et les seuils de niveau d'activité appropriés. Les modèles ont été ajustés sur les facteurs de confusion possibles, y compris les variables sociodémographiques, les comorbidités, les symptômes dépressifs et l'APOE.

Notre étude incluait 1550 individus d'âge médian 80 ans et dont 63,6% étaient de sexe féminin. Après un suivi médian de 4,6 ans, la démence a été diagnostiquée chez 117 participants (7,6%). Les splines significatives uniquement pour les activités domestiques et de transport, ont montré une association en forme de J inversé entre le sous-score domestique/transport et le risque de démence. Elles ont permis de déterminer 3 classes d'activité (légère, modérée et élevée) avec des HR des activités modérées (HR [IC]= 0,55 [0,35–0,87]) et des activités élevées (HR [IC]= 0,62 [0,38–1,01]) diminuant le risque de démence par rapport aux individus ayant une activité légère. Les splines et les classes des activités sportives et de loisirs étaient non significatives. Les résultats restaient identiques après ajustement sur des variables de comorbidités, lorsque nous focalisons les analyses sur les plus de 80 ans ou la maladie d'Alzheimer, en excluant les individus ayant des restrictions sur les activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) ou les activités de la vie quotidienne (AVQ) à l'entrée dans

l'étude. Un résultat important pour la causalité inversée était la similarité des résultats après exclusion des participants avec des démences incidentes à deux ans de suivi.

En conclusion, le sous-score d'activité physique domestique et de transport, est significativement associé à une baisse du risque de démence 5 ans plus tard. L'activité physique sportive ne présentait pas de lien significatif. Cette étude a permis d'apporter une réponse à plusieurs axes de recherche. D'abord d'un point de vue de la santé des personnes âgées, nous avons pu constater une baisse du risque de démence pour les individus pratiquant des tâches domestiques et de transport. Maintenir un mode de vie actif pour les personnes âgées non institutionnalisées permettrait de préserver les fonctions cognitives. Ensuite, ce résultat d'étude met en évidence l'importance de considérer tous les types d'activité physique chez les individus de plus de 72 ans. Cela illustre également la nécessité d'utiliser des outils spécifiques pour la quantification de l'activité physique chez les personnes âgées, car les maladies chroniques et la fragilité influencent les fonctions physiques. Enfin, tout ceci a été réalisé avec des méthodes statistiques adaptées à un indicateur quantitatif d'activité physique (les splines) et aux données longitudinales (modèle de Cox).

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Physical activity types and risk of dementia in community-dwelling older people: the Three-City cohort



Caroline Dupré^{1,2}, Bienvenu Bongue^{1,2}, Catherine Helmer³, Jean François Dartigues³, David Hupin², Frédéric Roche², Claudine Berr⁴ and Isabelle Carrière^{4*}

Abstract

Background: Physical activity may decrease the risk of dementia; however, previous cohort studies seldom investigated the different types of physical activity and household activities. Our objective was to analyze the links between two physical activity types and dementia in older people.

Methods: The study used data from the prospective observational Three-city cohort and included 1550 community-dwelling individuals aged 72 to 87 without dementia at baseline. Physical activity was assessed with the Voorrips questionnaire. Two sub-scores were calculated to assess household/transportation activities and leisure/sport activities. Restricted cubic spline and proportional hazard Cox models were used to estimate the non-linear exposure-response curve for the dementia risk and the appropriate activity level thresholds. Models were adjusted for possible confounders, including socio-demographic variables, comorbidities, depressive symptoms and APOE genotype.

Results: The median age was 80 years, and 63.6% of participants were women. After a median follow-up of 4.6 years, dementia was diagnosed in 117 participants (7.6%). An inverse J-shaped association was found between household/transportation physical activity sub-score and dementia risk, which means that the risk is lowest for the moderately high values and then re-increases slightly for the highest values. The results remained significant when this sub-score was categorized in three classes (low, moderate, and high), with hazard ratios (95% confidence interval) of 0.55 (0.35–0.87) and 0.62 (0.38–1.01) for moderate and high activity levels, respectively. No significant effect was found for leisure/sport activities.

Conclusions: The 5-year risk of dementia was significantly and negatively associated with the household/transportation activity level, but not with the leisure and sport activity sub-score. This highlights the importance of considering all physical activity types in 72 years or older people.

Keywords: Dementia, Physical activity, Cohort, Dose-response effect

* Correspondence: isabelle.carriere@inserm.fr

¹Univ. Montpellier, Inserm U1061, Neuropsychiatry: epidemiological and clinical research, PSNREC, 39 avenue Charles Flahault, BP 34493, 34093 Montpellier cedex 05, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Dementia affects 47 million people worldwide, and about 5% of the elderly population. According to recent projections, the number of patients with dementia will reach 132 million in 2050, and globally nearly 9.9 million people develop dementia each year [1]. In addition to age, the presence of the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (*APOE*) gene increases the risk of dementia, and may strengthen the effect of other risk factors. Modifiable risk factors include education level, obesity, hypertension, diabetes, diet, and physical activity (PA) [2].

Several meta-analyses and systematic reviews have investigated PA association with late-life cognitive disorders [3] and dementia [4–6]. Most, but not all observational studies found that PA was associated with a decreased risk of dementia [7–9]. However, several questions remain about the most relevant PA types and levels and the tools that should be used to better evaluate PA in elderly people. Specifically, previous cohort studies were criticized because they did not study the different PA types and did not investigate the contribution of household activities [5, 10]. The shape of the exposure-response relationship is also unclear. Xu et al. [6] found a linear association between leisure-time PA and the risk of all-cause dementia or Alzheimer's disease (AD). However, they also reported that the AD risk curve tended to flatten for high activity levels. Therefore, it is necessary to study the form of the risk function and to determine the activity level thresholds corresponding to risk changes.

The objective of this study was to analyze the association between PA and dementia incidence in a large population-based cohort using a validated questionnaire developed specifically to explore household, transportation, leisure and sport activities in elderly people. Our secondary objectives were to determine the PA types significantly associated with dementia, to study the shape of the risk function for each activity-specific sub-score, and to identify the appropriate activity threshold values.

Methods

Study population

The Three-city study is a multi-site community-living cohort of 9294 participants aged 65 years and over. They were recruited between 1999 and 2001 from the electoral rolls of three French cities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier) with the aim of studying the impact of cardiovascular factors on the risk of dementia. A standardized evaluation with a face-to-face interview and a clinical examination was carried out at inclusion and after 2 (wave W1), 4 (wave W2), 7 (wave W3), 10 (wave W4), 12 (wave W5), and 15 (wave W6) years.

The PA questionnaire was introduced at W3 (Montpellier center) and W4 (Bordeaux center) that were considered as baseline data for the current analysis. The sample included only participants who filled in the PA

questionnaire during the standardized evaluation at these waves. We excluded participants who had dementia at baseline, were confined at home and did not have follow-up visits. The Ethics Committees of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre and Sud-Méditerranée III approved the study protocol. Each participant signed an informed consent before inclusion.

Dementia diagnosis

At baseline and at each follow-up visit, participants recruited in Bordeaux were examined by a neurologist only in the case of dementia suspicion (on the basis of an extensive cognitive and functional examination performed). In Montpellier, all participants were examined by a neurologist at each visit. Then, a panel of independent neurologists with expertise in dementia reviewed all the existing data concerning the participants with suspected dementia, and a consensus on the diagnosis of dementia was obtained according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV), revised criteria and etiology. AD was classified according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA) criteria. Prevalent dementia cases at baseline (i.e., W3 or W4) were excluded from the analyses. Participants with a diagnosis of dementia during the follow-up were considered as incident cases. The date of dementia diagnosis was defined as the midpoint between the last follow-up visit without dementia and the first follow-up visit with dementia.

Assessment of physical activity

PA was assessed using the questionnaire developed by Voorrips and colleagues who introduced some changes in the Baecke questionnaire to make it suitable for elderly people (Voorrips questionnaire throughout the text) [11]. This questionnaire is divided in three parts: household/transportation activities, leisure time activities, and sport activities. The household/transportation activity part includes 10 questions (four to five possible scores for each item) about housework, preparing meals, shopping and transportation used (car, public transportation, bicycle, walking). The total sum (divided by 10) constitutes the first sub-score used in the present analysis. The leisure time and sport activity parts include questions on the type of activity, number of hours per week, and number of months per year. The activity types are associated with intensities that are determined according to the activity energetic costs. Sitting unloaded activities, which are mainly cognitive, were excluded from the scoring in the present study. Therefore, only standing and sport activities were considered. All leisure time and sport activities were pooled in the leisure and sport

activity sub-score (intensity^a number of hours per week^b number of months per year). The two sub-scores progressively increase with the physical activity intensity (see Supplementary Table S1 for examples).

Baseline covariates

Socio-demographic variables included sex, age, study center, education level (less or more than 5 years), and marital status (living alone or not).

Health status-related covariates included diabetes (antidiabetic treatment, glycemia > 7.0 mmol/L, or history of diabetes), self-reported history of cardiovascular diseases (CVD) (stroke, angina pectoris, myocardial infarction, and cardiac and vascular surgery), and presence of depressive symptoms [Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) scores 16–22 and ≥ 23, or antidepressant treatment (ATC code: N06A)]. Participants were also asked about the occurrence of fractures with and without hospitalization, during the 2 or 3 preceding years (all body sites). A hierarchical indicator of disability [12] was calculated by combining the Rosow and Breslau mobility scale, Lawton-Brody Instrumental Activity of Daily Living (IADL) scale, and Katz Activity of Daily Living (ADL) scale. This indicator defines four levels of disability: full independence, mild disability (only mobility restrictions), moderate disability (mobility and IADL limitation), and severe disability (mobility, IADL and ADL limitations). Participants with at least one ε4 allele were defined as APOE ε4 carriers.

Statistical analyses

Baseline characteristics were compared between included and excluded participants using the chi-square and Wilcoxon rank-sum tests.

The dementia risk was analyzed with the Cox proportional hazard regression model with delayed entry and age as time scale [13]. In addition to age, associations between baseline characteristics including physical activity and dementia incidence were adjusted for center, sex, education level, and APOE genotype (model 1). Results were expressed as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI). Restricted cubic splines were generated to evaluate the adjusted dose-response [14] relationship between the two sub-scores of the Voorrips questionnaire and dementia. Different knots were tested based on Harrell's recommendations [15], and significant splines with the lowest Akaike information criterion were chosen. The selected knots corresponded to the 5th, 35th, 65th and 95th percentiles for both sub-scores. The two median knots were used to transform the scores in classes. The first class was taken as reference in the adjusted Cox models: low activity level for household/transportation activities; no activity (score = 0) for leisure and sport activities. The proportional hazards assumption over time was verified.

The final models with classes were further adjusted for marital status, diabetes, depressive symptoms, and CVD (model 2). These potential confounders were selected on the basis of literature data and according to the strength of their association with the outcome variable ($p < 0.1$ in model 1). Additional sensitivity analyses were performed to address possible reverse causality and to assess the robustness of the results in the AD subtype. Specifically, the models were restricted to dementia occurring after the first follow-up visit (model 3), to AD only (model 4), to AD occurring after the first follow-up visit (model 5), and also to participants without IADL/ADL limitations at baseline. Interactions with sex and APOE ε4 genotype were tested. All the analyses were carried out using SAS, version 9.4.

Results

At baseline, 1301 and 1214 participants were seen at Montpellier and Bordeaux, respectively. Among these 2515 participants, 244 were not considered for the analysis because of prevalent dementia, and 115 because of they were confined at home at baseline. Among the remaining 2156 participants, 127 were excluded because they did not come to the follow-up visits. Data on PA were missing for 184 individuals and on baseline covariates for another 295 individuals. Therefore, our study sample included 1550 individuals. Compared with the analyzed sample, excluded participants were older ($p = 0.002$) and less fully independent (31.8% vs 41.2%, p -value < 0.0001), but with lower rates of depressive symptomatology (11.1% vs 13.3%, p -value = 0.04).

Sample description

At baseline, the age of the included participants ranged between 72 and 97 years, and 63.6% were women. The median age (interquartile range (IQR)) was 80 (77–83) years. Moreover, 17% of participants had at least one APOE ε4 allele, 96.8% lived at home, 76.1% had 5 years of education or more, 10.2% were diabetic, 10.7% had been hospitalized or treated for fracture, 58.8% had moderate to severe disability, and 5.8% had high depressive symptomatology. Overall, the median (IQR) follow-up time was 4.6 (3.2–7.9) years. It was 4.7 (4.0–7.9) years for participants censored without dementia, and 3.2 (2.2–4.0) years for participants with incident dementia.

During the follow-up, 117 new cases of dementia were diagnosed among whom 79 had AD. The delayed entry Cox model adjusted for age, sex, center, level of education, and presence of the APOE ε4 allele (Table 1) showed that the risk of dementia was higher in participants with at least one APOE ε4 allele, diabetes, moderate to severe disability, CVD history, and depressive symptoms (CES-D score > 22 or treated).

PA sub-scores and risk of dementia

The median (IQR) sub-score was 1.8 (1.5–2.1) for household/transportation activities and 2.64 (0–6.96) for

Table 1 Baseline characteristics and dementia incidence during the 8-year follow-up ($n = 1550$)

	Dementia status at the end of the follow-up		HR (95%CI) ^a	P value ^a
	No dementia ($n = 1433$) <i>n</i> (%)	Dementia ($n = 117$) <i>n</i> (%)		
Sex, female	905 (63.2)	80 (68.4)	1.08 (0.73–1.60)	0.71
Education level ≤ 5 years	337 (23.5)	33 (28.2)	1.15 (0.76–1.75)	0.50
APOE4 e4 carrier	235 (16.4)	29 (24.8)	1.87 (1.23–2.85)	0.004
Living alone	591 (41.2)	48 (41.0)	0.71 (0.47–1.06)	0.10
Diabetes	141 (9.8)	17 (14.5)	1.69 (1.01–2.85)	0.05
Hierarchical disability indicator				
Fully independent	605 (42.2)	34 (29.1)	1 (Ref)	–
Mild disability	643 (44.9)	49 (41.9)	1.16 (0.73–1.83)	0.54
Moderate to severe disability	185 (12.9)	34 (29.1)	2.55 (1.47–4.40)	0.001
Depressive symptoms				
CES-D < 16 and no treatment	1173 (81.9)	80 (68.4)	1 (Ref)	–
CES-D 16–22 and no treatment	82 (5.7)	9 (7.7)	1.84 (0.92–3.68)	0.08
CES-D ≥ 23 or treatment	178 (12.4)	28 (23.9)	2.15 (1.39–3.34)	0.001
Cardiovascular history**	227 (15.8)	28 (23.9)	1.58 (1.02–2.44)	0.04
Fractures in the past 2 or 3 years	155 (10.9)	11 (9.4)	0.75 (0.40–1.40)	0.36

Notes: HR Hazard Ratio, CI Confidence Interval, CES-D Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

^a Cox proportional hazard model adjusted for age, center, sex, APOE genotype, and educational level

leisure and sport activities (Fig. 1). These sub-scores were equal to zero in 0.19 and 41.68% of participants, respectively. The Spearman correlation coefficient between sub-scores was 0.15, denoting a weak correlation ($p < 0.0001$). The dose-response relationships between activity type and dementia were assessed by fitting restricted cubic spline curves. The splines were significant for the household/transportation activity sub-score ($p = 0.01$), but not for the leisure and sport activity score (p -value = 0.33). Taking a null score as reference (no activity), the HR curve for household/transportation activities showed that the dementia risk progressively decreased with the increase of this sub-score up to 2.0 points, and then slightly increased (Fig. 1 Panel a). Conversely, the dementia risk curve for leisure and sport activities increased and then decreased (Fig. 1 Panel b).

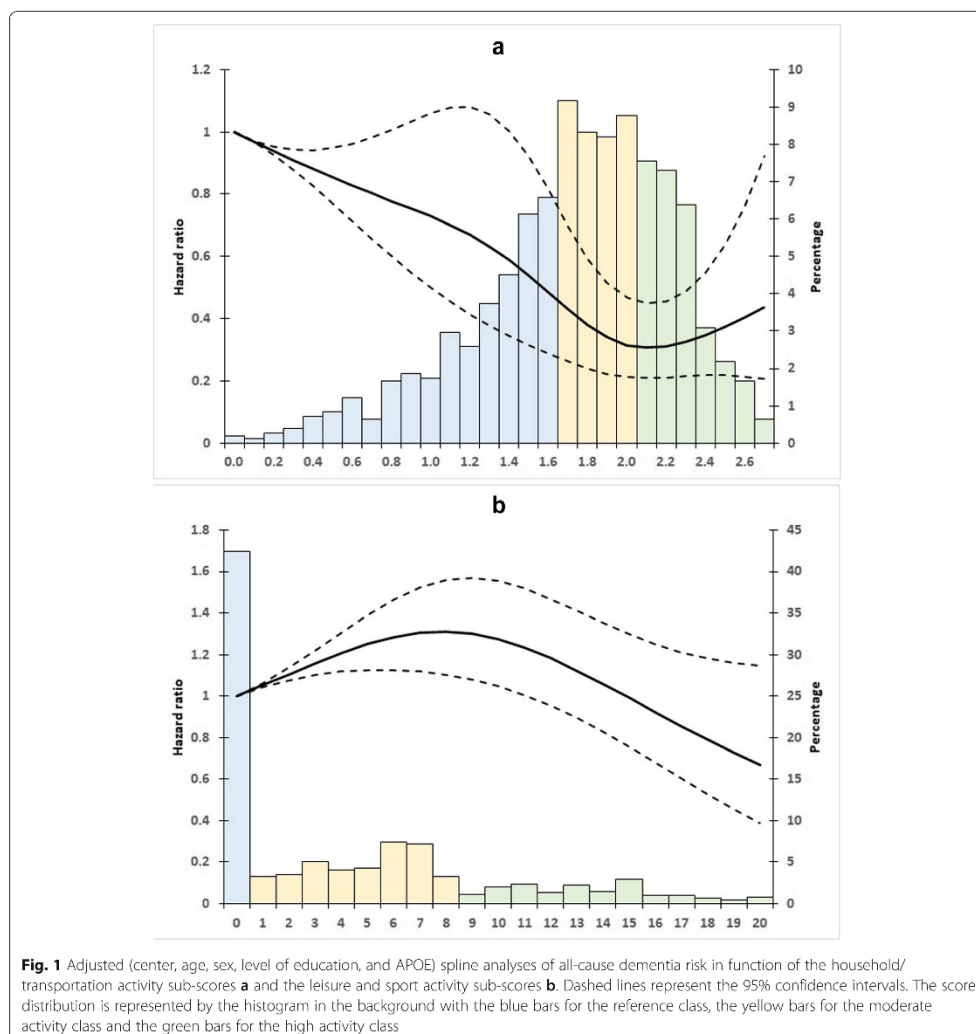
Using the two median knots of the selected restricted cubic splines (35th and 65th percentiles) the PA sub-scores were transformed in three classes: < 1.6 , [1.6;2], and > 2 for household/transportation activities, and 0, [0; 8.18], and > 8.18 for leisure and sport activities. The risk of dementia according to the activity classes is summarized in Table 2. For household/transportation activities, the minimally adjusted Cox regression model (model 1) showed that the risk of dementia was lower for the second and third than the first class (HR (95%CI) = 0.53 (0.34–0.82) and HR = 0.55 (0.34–0.90), respectively). Conversely, the risk of dementia was not significantly different among the three classes for leisure and sport

activities. When the model was adjusted also for marital status, diabetes, depressive symptoms, and CVD history (model 2), the dementia risk was only significantly reduced in the second class (1.6–2.0) of the household/transportation activity sub-score. For leisure and sport activities, results remained not significant.

The interactions between classes of both PA sub-scores and sex or APOE e4 genotype were not significant (p -value > 0.21 in model 2 and p -value > 0.14 in model 3).

Sensitivity analyses

Results were similar when participants with dementia at the first follow-up visit were excluded (Table 2, model 3), and when the outcome was limited to AD (models 4 and 5). In participants without IADL/ADL limitations at baseline ($n = 1331$ and 83 incident cases of dementia), the multivariate model again indicated a significant association between dementia risk and the second class of the household/transportation activity (HR (95%CI) = 0.55 (0.32–0.95), $p = 0.03$), but not the third class (HR = 0.66 (0.37–1.19), $p = 0.16$). As PA type and intensity change with age, the associations between PA sub-score classes and dementia (or AD) risk were tested after stratification according to age (< 80 years and ≥ 80 years). All the HR were under 1, but the results (for all-cause dementia and also AD) for the second class of the household/transportation activity sub-score remained significant in the ≥ 80 -year-old group (Table 3).



Discussion

This study using data from a cohort of community-dwelling participants older than 72 years of age found an inverse J-shaped association between household/transportation sub-score and risk of dementia. The greatest risk reduction (about 70%) was observed in participants with household/transportation sub-scores of about 2. In the Voorrips questionnaire, this activity level can be attained by doing some light and heavy household work with sometimes assistance, preparing warm meals 3–5 times per week, walking up 1–5

flights of stairs per day, and walking for shopping 2–4 times per week (see Supplementary Table S1). When the household/transportation sub-score was subdivided in three classes in multi-adjusted models, the risk was decreased by 45% for the moderate level (1.6–2.0 points) and by 38% for the highest level (>2.0 points). Similar results were obtained when the analysis was restricted to AD. A reduction by 48% of the risk of dementia was also observed in the sub-sample of ≥80-year-old participants for the moderate household/transportation activity class. On the other hand, despite the

Table 2 Association between baseline physical activity and risk of dementia

	Model 1 ^a All-cause dementia		Model 2 ^b All-cause dementia		Model 3 ^b Incident cases at the first follow-up visit excluded All-cause dementia		Model 4 ^b Alzheimer's dementia		Model 5 ^b Incident AD cases at the first follow-up visit excluded Alzheimer's dementia	
	n/N = 117/1550		n/N = 117/1550		n/N = 89/1521		n/N = 79/1511		n/N = 57/1489	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Household/transportation activities										
≤ 1.6	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–
]1.6–2.0]	0.53 [0.34–0.82]	0.005	0.55 [0.35–0.87]	0.01	0.57 [0.34–0.97]	0.04	0.49 [0.28–0.86]	0.01	0.57 [0.29–1.10]	0.10
> 2.0	0.55 [0.34–0.90]	0.02	0.62 [0.38–1.01]	0.06	0.70 [0.40–1.24]	0.22	0.65 [0.36–1.16]	0.14	0.85 [0.43–1.68]	0.65
Leisure and sport activities										
None	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–
]0–8.18]	1.18 [0.79–1.78]	0.42	1.36 [0.89–2.06]	0.15	1.12 [0.69–1.81]	0.66	1.46 [0.88–2.42]	0.15	1.08 [0.60–1.97]	0.80
> 8.18	1.03 [0.57–1.86]	0.92	1.33 [0.72–2.44]	0.36	1.17 [0.59–2.32]	0.65	1.43 [0.68–3.00]	0.35	1.15 [0.48–2.73]	0.76

n/N = number of cases/total

HR Hazard Ratio, CI Confidence Interval

^a Minimally adjusted Cox proportional hazard model: adjusted for age, center, sex, APOE, and education level

^b Multi-adjusted Cox proportional hazard model: adjusted for age, center, sex, APOE, education level, living alone, diabetes, depressive symptomatology, cardiovascular disease

decreased risk indicated by the cubic spline curve, the leisure/sport activity sub-score was not significantly associated with the disease risk. These findings suggest that in older people, maintaining a moderately high PA in everyday life is related to a lower 5-year risk of dementia.

Our study has some limitations. First, in our aged population (median = 80 years) the level of leisure and sport activities was relatively low, and 42% of them did not perform any of these activities. This may preclude detecting significant PA effects on the risk of dementia. However, this finding is representative of people belonging to this age class who are seldom involved in intense PA. When the analyses were stratified according to age, the relatively small number of dementia events (38 incident cases) also may have limited the statistical power in the 72–80 years group. Second, the low PA level could be a consequence of comorbidities that are more

common at this age, and this might confound the association with dementia. However, the effect of moderate household/transportation activities persisted in the different models adjusted for a large range of covariates, including diabetes and CVD. A residual confounding may also remain because we did not have information on participants who were not confined but who could have gait and balance problems or need assistance to walk. Third, the follow-up duration was relatively short (5 years), and low PA could be an early manifestation of dementia rather than a pre-morbid risk factor. To limit this reverse causality issue, we excluded dementia at the first follow-up visit (i.e., 2 or 3 years after the baseline) or participants with IADL/ADL limitations at baseline, with unchanged results. However, our results might still partially reflect very early dementia-related behavioral changes. Finally, PA was assessed with the Voorrips

Table 3 Association between baseline household and transportation activities and risk of dementia stratified according to age

	Multi-adjusted model ^a All-cause dementia		Multi-adjusted model ^a Alzheimer's dementia	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
< 80 years n/N = 38/776				
≤ 1.6	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–
]1.6–2.0]	0.60 [0.26–1.37]	0.23	0.81 [0.27–2.46]	0.71
> 2.0	0.52 [0.22–1.23]	0.14	0.68 [0.21–2.17]	0.52
≥ 80 years n/N = 79/773				
≤ 1.6	1 (Ref)	–	1 (Ref)	–
]1.6–2.0]	0.52 [0.30–0.91]	0.02	0.38 [0.19–0.76]	0.006
> 2.0	0.69 [0.38–1.26]	0.23	0.71 [0.36–1.40]	0.32

Notes: n/N = number of cases/total

HR Hazard Ratio, CI Confidence Interval

^a Cox proportional hazard model adjusted for age, center, sex, APOE, education level, living alone, diabetes, depressive symptomatology, cardiovascular disease

questionnaire. Although self-reported PA is susceptible to information bias, it is considered a reliable method to collect data on PA for epidemiologic studies [16]. Objective methods, such as accelerometers, have known a rapid development. However, data collection and processing criteria are not always well validated, particularly in elderly people. Moreover, these methods do not give information about the activity types [17].

The strengths of this study include its multi-center longitudinal design, the sample size ($n = 1550$ elderly participants from the general population), the low attrition rate of the cohort, and the high quality of dementia screening/diagnosis. Few studies have examined the link between PA and dementia risk in very old people as we did here. PA was assessed using the Vooorrips questionnaire that was validated in elderly populations and explores different types of activity. To be more clinically relevant, two sub-scores specific for two PA domains were generated, and sitting unloaded activities were excluded because they do not involve physical capacities and are mainly cognitive. To reduce the information loss these scores were analyzed as continuous measures; the exposure-response curve shape and the optimal location of the PA level thresholds were determined by a data driven method.

The literature on the effect of PA on dementia risk is abundant, but not always conclusive. Several meta-analyses have shown a protective effect of PA on dementia onset. The risk reduction for high level of PA ranges from 21 to 28% for all-cause dementia and from 26 to 45% for AD [5, 18–20]. However, results are heterogeneous, notably due to the PA type. For instance, in a systematic review that included 24 studies (among them 5 in middle-aged populations), Stephen et al. [5] reported a beneficial effect of PA in 18 of them. While the association with AD risk reduction was clear for leisure time activities, it was less obvious for occupational and commuting PA. In a meta-analysis on 44 studies (6 in middle-aged populations), Lee [10] found that high and moderate amounts of PA were related to reduced risks of all-cause, AD and vascular dementia. The author identified various activities, such as leisure time PA, regular exercise and gardening, that had a protective effect on the dementia risk. Conversely, walking was not significantly associated with the dementia risk (four studies on people aged 60 or 65 years and over). Among the 27 studies in older people, four did not find any positive effect of different PA types (swimming, walking, dancing, ...) [21–23], and another one [24] detected a positive effect only for productive activities (gardening, household, ...). It should be noted that sometimes, PA included also reading, watching TV, and listening to music. None of the studies clearly excluded sitting recreational activities, as we did. More studies are needed with more details on the PA type, intensity, and duration [25].

Another possible source of heterogeneity among studies is the differential subgroup effect. A more robust effect of PA on the dementia risk was found in men than in women [19]. For APOE e4 the results are conflicting with a more pronounced effect either in e4 carriers [26] or in non-carriers [27]. In our study, we did not find any significant interaction with APOE e4 and sex. The activity level was higher in women for the household activities and preparing meals but not for shopping. However, overall the benefic effect is the same for both men and women.

Little is known about the dose-response relationship between PA and dementia. In a meta-analysis that included 15 prospective studies (three in middle-aged populations), Xu et al. [6] analyzed the categorical and continuous effects of PA. First, they found that the risk of all-cause and AD dementia was reduced by 27 and 26%, respectively, in the group with the highest PA activity level compared with the group with the lowest level. Then, they observed in four studies an inverse linear dose-response relationship. Specifically, an increase in leisure time PA by 500 kcal/week was associated with a decrease of about 10% in dementia risk. Other studies examined the risk of dementia across PA quintiles and showed either a linear reduction of the risk [28], or poor evidence for a dose-response relationship [19, 27, 29]. In our study, the exposure-response curve was non-linear, and a slight risk rebound was observed for the highest household/transportation activity sub-scores. Likewise, the risk reduction was significant for the second class but the p -value crossed the 0.05 threshold for the third class (Table 2, model 2b). This inverse J-shaped association was already found for outcomes such as mortality [30] and stroke [14]. One explanation is that in some individuals, a high-intensity physical activity could cause sudden increase in blood pressure and hemorrhagic strokes [14], which are known to be associated with an increased dementia risk [31], but this remains to be explored. More accurate statistical methods to evaluate the continuous effect may help to determine the optimal PA level threshold. Therefore, it is difficult to formulate recommendations on PA frequency, duration and intensity because of the huge variations in PA definitions and assessment periods and methods.

Several mechanisms have been proposed to explain the role of PA in dementia. Oxidative stress has been recognized as a contributing factor to aging and the progression of multiple neurodegenerative diseases, including AD. Exercise reduces oxidative stress in the brain by inducing antioxidant enzymes. Moreover, regular PA increases the cerebral blood flow and cerebral metabolism [32]. Neurotrophic activity plays a role in modulating the brain synaptic plasticity, angiogenesis, and adult hippocampal neurogenesis through the release of neurotrophic factors (brain-derived neurotrophic

factor, insulin-like growth factor, and vascular endothelial-derived growth factor) that is enhanced by exercise [33]. Animal studies have shown that exercise contributes to lowering the accumulation of beta amyloid and tau protein (2 AD hallmarks) in brain and cerebrospinal fluid [34]. All these pathways support the biological plausibility of the association between PA and reduced dementia risk.

Conclusions

We observed a reduction of the 5-year risk of dementia in participants who performed moderately high household/transportation activities, but no significant link with leisure and sport activities, after multiple adjustments for potential confounders. This result highlights the importance of considering all physical activity types in 72 years or older people. It also illustrates the need to use specific tools for PA quantification in older individuals, because chronic diseases and frailty influence the physical functions. Our results also suggest that the household/transportation activity sub-score based on the first part of the Voorrips questionnaire, if validated in other samples, could help identifying older people at high risk of dementia. To have a broad picture, future research needs to examine all PA types, including everyday tasks, walking and the use of transportation means, and concomitantly measure PA energy and expenditure with accelerometers. Nevertheless, maintaining an active, non-institutionalized lifestyle should be promoted to preserve cognitive functions in older people.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01538-3>.

Additional file 1 Supplementary Table 1. Examples of activity combinations for the household/transportation activity sub-score and the leisure and sport activity sub-score.

Abbreviations

AD: Alzheimer's disease; ADL: Activities of Daily Living; APOE: Apolipoprotein E; ATC classification: Anatomical Therapeutic Chemical classification; CES-D scale: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CI: Confidence Intervals; CVD: Cardiovascular Diseases; HR: Hazard Ratios; IADL scale: Instrumental Activities of Daily Living scale; IQR: Inter Quartile Range; PA: Physical activity

Acknowledgments

The authors thank the members of the independent committee of neurologists who reviewed the potential cases of dementia.

Authors' contributions

IC and CB participated in the conception and design of the study. CD conducted the analyses. CD, BB, CH, JFD, DH, FR, CB and IC participated in the interpretation of the data. CD and IC wrote the first draft of the manuscript. BB, CH, JFD, DH, FR and CB critically reviewed the paper. CB, CH and IC participated in the acquisition of the data. All authors approved the final manuscript.

Funding

The Three-city study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Victor-Segalen Bordeaux II University, and Sanofi-Aventis. The Three-city study was also supported by the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, the Institut de la Longévité, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, the Regional Governments of Aquitaine, Bourgogne and Languedoc-Roussillon, the Fondation de France, the Ministry of Research-Inserm Programme 'Cohorts and collection of biological material', Novartis, the Fondation Plan Alzheimer, the Agence Nationale de la Recherche ANR PNR 2006 (ANR/DEDD/PNRA/PROJ/200206-01-01) and Longvie 2007 (LVE-003-01), the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) and the Roche Pharma. This work was supported by the Chaire Santé des aînés et Ingénierie de la prévention, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France. The funders had no role in study design, data collection and analysis, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

Anonymized data will be shared by reasonable request to the 3C scientific committee.

Ethics approval and consent to participate

Each participant signed an informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital of Kremlin-Bicêtre and Sud-Méditerranée III.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹CETAF, Saint-Etienne, France. ²Laboratoire SNA EPIS, University Jean Monnet, Saint-Etienne, France. ³Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, CIC 1401-EC, F-33000 Bordeaux, France. ⁴Univ. Montpellier, Inserm U1061, Neuropsychiatri: epidemiological and clinical research, PSNREC, 39 avenue Charles Flahault, BP 34493, 34093 Montpellier cedex 05, France.

Received: 29 October 2019 Accepted: 27 March 2020

Published online: 10 April 2020

References

- World Health Organization: **Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025**. In: 2017.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–734.
- Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Macchi C. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011;269(1):107–17.
- Morgan GS, Gallacher J, Bayer A, Fish M, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(3):569–80.
- Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lonnrös E. Physical activity and Alzheimer's disease: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(6):733–9.
- Xu W, Wang HF, Wan Y, Tan CC, Yu JT, Tan L. Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2017;7(10):e014706.
- Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, Singh-Manoux A, Sabia S, Dugravot A, Dartigues J-F, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2017;357:1–12.
- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287(6):742–8.

9. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the radiation effects Research Foundation adult health study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):410–4.
10. Lee J. The relationship between physical activity and dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Gerontol Nurs*. 2018;44(10):22–9.
11. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 1991; 23(8):974–9.
12. Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, Dartigues J-F. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. *Disabil Rehabil*. 2000;22(7):308–17.
13. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 2004;23(24):3803–20.
14. Kubota Y, Iso H, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S. Daily Total physical activity and incident stroke: the Japan public health center-based prospective study. *Stroke*. 2017;48(7):1730–6.
15. Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York, NY: Springer; 2001.
16. Ainsworth BE, Caspersen CJ, Matthews CE, Mâsse LC, Baranowski T, Zhu W. Recommendations to improve the accuracy of estimates of physical activity derived from self report. *J Phys Act Health*. 2012;9(Suppl 1):76–84.
17. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Ekelund U, Delisle Nyström C, Mora-Gonzalez J, Lóf M, Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB. Accelerometer Data Collection and Processing Criteria to Assess Physical Activity and Other Outcomes: A Systematic Review and Practical Considerations. *Sports Med (Auckland, NZ)*. 2017;47(9):1821–45.
18. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9016924.
19. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Neuropsychiatr*. 2009; 39(1):3–11.
20. Lee ATC, Richards M, Chan WC, Chiu HFK, Lee RSY, Lam LCW. Intensity and Types of Physical Exercise in Relation to Dementia Risk Reduction in Community-Living Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(10):899e891–7.
21. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, Beauchet O. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67(11):1205–11.
22. Gureje O, Ogunniyi A, Kola L, Abiona T. Incidence of and risk factors for dementia in the Ibadan study of aging. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):869–74.
23. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2508–16.
24. Wang H-X, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol*. 2002;155(12):1081–7.
25. Tolppanen AM, Solomon A, Kulmala J, Kareholt J, Ngandu T, Rusanen M, Laatikainen T, Soininen H, Kivipelto M. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2015;11(4):434–43 e436.
26. Rovio S, Kareholt J, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):705–11.
27. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the cardiovascular health cognition study. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):639–51.
28. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004;292(12):1447–53.
29. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*. 2001;58(3):498–504.
30. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, Whincup P, Diaz KM, Hooker SP, Chernofsky A, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:14570.
31. Corraini P, Henderson WW, Ording AG, Pedersen L, Horvath-Puho E, Sorensen HT. Long-term risk of dementia among survivors of ischemic or hemorrhagic stroke. *Stroke*. 2017, 48(1):180–186.
32. Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, Boldogh I. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(3):777–83.
33. Baek S-S. Role of exercise on the brain. *J Exerc Rehabil*. 2016;12(5):380–5.
34. Brown BM, Peiffer J, Rainey-Smith SR. Exploring the relationship between physical activity, beta-amyloid and tau: a narrative review. *Ageing Res Rev*. 2019;50:9–18.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



4.2. Résultat 2 : Activité physique et évolution de la cognition sur la cohorte 3C

Dans son rapport sur la réduction du risque de déclin cognitif, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a conclu avec des preuves de qualité faible à moyenne, que l'activité physique (AP) a un effet protecteur modeste mais bénéfique sur la cognition et que cet effet est probablement dû à l'exercice d'aérobie. Cependant, nombre d'études réalisées n'ont pas déterminé la durée optimale, le type d'activité et l'intensité de l'exercice réalisé. Avec les données de la cohorte 3C, nous avons analysé l'association entre deux types d'activité physique et le déclin au cours du temps de différents domaines cognitifs.

L'activité physique évaluée par un questionnaire spécifique aux personnes âgées, a été analysée par type d'activité grâce à deux sous-scores : les activités domestiques / de transport et les activités physiques sportives et de loisirs. Les seuils de niveau d'activité appropriés de ces scores ont été déterminés avec les données de la cohorte 3C dans l'étude précédente grâce aux splines et aux modèles de Cox. Les deux sous-scores ont ainsi été transformés en trois classes : $<1,6$, $[1,6;2]$ and >2 pour les activités domestiques et de transports, et 0 , $]0;8,18]$ and $>8,18$ pour les activités physiques et de loisirs. Afin de conserver les individus avec des données manquantes sur les covariables, nous avons effectué plusieurs imputations ($n=5$) en utilisant une méthode conditionnelle avec fonction discriminante pour les variables nominales.

Avec un âge médian de 79,7 ans et 63,5% de femmes, 1697 individus non déments en baseline ont été inclus dans l'étude et suivis sur 8 ans (suivi médian). A l'inclusion, les activités domestiques et de transport avaient de meilleures performances cognitives sur les tests de Benton, TMTA, TMTB, Isaac et FCSRT (seule la classe médiane pour Benton, TMTB et Isaac est significative). Les activités de loisirs et de sport ont également présenté des performances plus élevées sur TMTA, TMTB, Isaac et FCSRT («score de rappel libre»). L'interaction avec le temps a montré que les performances cognitives évaluées par les tests TMTB et Isaac avaient une légère amélioration au fil du temps dans les classes supérieures d'activités domestiques et de transport. Par contre, aucun effet significatif au fil du temps n'a été trouvé avec les activités de loisirs et sportives. Le modèle multi-ajusté sur les covariables a montré les mêmes résultats que le modèle à ajustement minimal, sauf que les sous-scores d'activité physique n'étaient pas significativement associés au Benton et au TMTB au départ. L'interaction entre les activités domestiques et de transport et le temps est restée significativement associée pour le

TMTB ($p = 0,03$) et le test d'Isaac ($p = 0,009$) indiquant une légère amélioration au fil du temps des fonctions exécutives et de la fluence verbale chez les individus ayant une activité domestique élevée, et presque significative pour TMTA ($p = 0,06$).

Dans la cohorte 3C et pour les activités domestiques et de transport, nous avons constaté une augmentation significative des performances dans deux domaines cognitifs évalués par le test TMTB et Isaac, et une augmentation presque significative pour le TMTA. Par rapport aux activités légères, le temps pour effectuer le TMTB est réduit d'une seconde par an chez les participants ayant des activités domestiques et de transport élevées, tandis que le nombre de mots générés pour le test d'Isaac est augmenté d'environ 0,2 mot par an. Ces résultats longitudinaux subsistent après ajustement par un grand nombre de variables dont le diabète, les maladies cardiovasculaires et l'hypertension. Nos résultats sont restés cohérents dans les analyses de sensibilité excluant les participants atteints de démence incidente ou les participants n'étant pas totalement indépendants pour les AIVQ et les AVQ.

Les données de la cohorte 3C ont donc constaté une légère amélioration des fonctions cognitives à 8 ans, et en particulier des fonctions exécutives et de la fluidité verbale, chez les individus réalisant une activité domestique et de transport modérée à élevée. Comme pour l'étude précédente, l'utilisation d'un questionnaire spécifique aux personnes âgées et l'analyse par types d'activités réalisées a montré la prépondérance des activités domestiques et de transport sur les activités sportives. La participation active aux tâches domestiques et l'utilisation de transports adaptés permettraient aux personnes âgées de maintenir certaines capacités cognitives.

L'article a été soumis à Plos One le 28/01/2021.

Household- and transportation-related physical activities are prospectively associated with preserved executive functions and verbal fluency in older people from the Three-city cohort.

Short title: Physical activity types and multi-domain cognitive decline in older people.

Caroline Dupré, PhD,^{1,2} Catherine Helmer, MD, PhD,³ Bienvenu Bongue, PhD,^{1,2} Jean François Dartigues, MD, PhD,³ Frédéric Roche PhD², Claudine Berr, MD, PhD,⁴ Isabelle Carrière, PhD⁴

¹ CETAF, Saint-Etienne, France

² Laboratoire SNA-EPIS, University Jean Monnet, Saint-Etienne, France

³ Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, CIC 1401-EC, F-33000 Bordeaux, France

⁴ Institute for Neurosciences of Montpellier INM, Univ. Montpellier, Inserm, F-34091 Montpellier, France

Corresponding author:

Dr Isabelle Carrière

INM: Institute for Neurosciences of Montpellier

80, rue Augustin Fliche, BP 74103

34091 Montpellier Cedex 5, France

Email: isabelle.carriere@inserm.fr

Tel: +33 499 614 691, Fax: +33 499 614 579

Word count: 4178 with tables, 3247 without tables

Number of data elements: 3 tables and 1 supplemental table

Abstract

Several studies suggest that physical activity improves cognitive functions and reduces cognitive decline, whereas others did not find any evidence of a neuroprotective effect. Furthermore, few cohort studies have analyzed the different physical activity types and particularly household activities. Our objective was to assess the association of two physical activity types with the decline in different cognitive domains in a large prospective cohort of community-dwelling older adults from the Three-city study.

Physical activity (domestic/transportation activities and leisure/sport activities) was assessed with the Voorrips questionnaire, specific for older people. Baseline sociodemographic and health history variables as well as cognitive performance data at baseline and during the 8-year follow-up (Mini-Mental State Examination, Benton Visual Retention Test, Trail Making Tests A and B, Isaac's Set Test and Free and Cued Selective Reminding Test) were also available. Associations between physical activity scores and cognitive decline in different domains were tested using minimally- and multi-adjusted linear mixed models.

The analysis included 1697 participants without dementia at baseline and with at least one follow-up visit. At baseline, participants with higher sub-scores for the two physical activity types had better cognitive performances. Interaction with time showed that decline in some cognitive scores (Trail Making Test B and Isaac's Set Test) was significantly less pronounced in participants with higher household/transportation activity sub-scores. No significant effect over time was found for leisure/sport activities.

This study shows that during an 8-year follow-up, executive functions and verbal fluency were better preserved in older adults who performed household/transportation activities at

moderate to high level. Participation in domestic activities and using adapted transport means could allow older adults to maintain specific cognitive abilities.

Introduction

During normal aging, some cognitive abilities, such as vocabulary and implicit memory, do not seem to decline and may even improve. Conversely, other abilities, such as attention, executive functions, processing speed and working memory, progressively deteriorate over time [1]. This long process is accelerated by the presence of neurodegenerative diseases. Furthermore, memory deficits are a central symptom in Alzheimer's disease, but semantic and verbal abilities also are impaired [2]. This leads to poor quality of life due to reduced daily life functioning and increased disability. Fewer years of education, the presence of the APOE E4 allele, traumatic brain injuries, obesity, diabetes, metabolic syndrome, hypertension and unhealthy diet are considered risk factors of cognitive decline [3,4].

In its report on reducing the risks of cognitive decline and dementia [5], the World Health Organization (WHO) concluded, based on low to medium quality evidence, that physical activity (PA) has a modest, but protective effect on cognition and that this effect might be due to aerobic exercise. Baumgart et al [4] summarized the results of the independent evaluation by the Alzheimer's Association of systematic reviews and meta-analysis, longitudinal and cross-sectional studies and randomized controlled trials (RCTs) on risk factors for cognitive decline, and found that PA - even as light as walking - is associated with a reduced risk of cognitive impairment and/or improved cognitive functions. However, they did not determine the optimal PA duration, type and intensity. Conversely, a Cochrane review [6] found no evidence in the available data from RCTs that aerobic PA brings cognitive benefit to cognitively healthy older adults. Although several studies suggest that PA could improve cognitive function and reduce cognitive decline [7], others found no evidence of a neuroprotective effect [8]. Moreover, few cohort studies evaluated the different PA types,

particularly household activities [9]. Therefore, the debate is open on the magnitude of PA effects, the cognitive domains that might most benefit, and the most suitable PA types.

In this study, we analyzed the association between two PA types and the decline over time of different cognitive domains in a large prospective cohort of older people.

Materials and Methods

Study design

The Three-city (3C) study is a multi-site community-living cohort of 9,294 participants aged 65 years and over. Participants were recruited between 1999 and 2001 from the electoral rolls of three French cities: Bordeaux, Dijon, and Montpellier. The aim was to study the impact of cardiovascular factors on the risk of dementia [10]. A face-to-face interview and a clinical examination were performed at inclusion and at every follow-up visit, at 2 (wave 1, W1), 4 (W2), 7 (W3), 10 (W4), 12 (W5), 15 (W6), and 17 (W7) years after inclusion.

The PA questionnaire was introduced at W3 for the Montpellier center and at W4 for the Bordeaux center (2515 participants). Therefore, the analyzed sample included only participants who completed this questionnaire, and the baseline evaluation refers to W3 and W4 for Montpellier and Bordeaux, respectively. The study protocol was approved by the University Hospital of Kremlin-Bicêtre Ethics Committee. Each participant signed an informed consent form.

Cognition assessment

Five cognitive tests were administered by neuropsychologists at each visit to evaluate different cognitive domains: global cognitive function was assessed by the Mini-Mental State

Examination (MMSE) [11], visual working memory by the Benton Visual Retention Test (BVRT) [12], psychomotor speed and executive functions by the Trail Making Test Part A and B (TMTA and TMTB) [13], verbal fluency by the Isaacs's Set Test (IST total score [14,15] that corresponds to the sum of the number of words generated in four semantic categories - animals, colors, cities, fruits - in 30 seconds), and verbal episodic memory by the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [16]. For this analysis, the FCSRT "free recall score" (total number of words retrieved at the three free recall trials) and "total recall score" (total number of words retrieved at the three free and cued recall trials) were used; both scores range from 0 to 48 [17].

Physical activity assessment

PA was assessed with the self-report Voorrips questionnaire [18] that is designed to estimate PA in older adults. This questionnaire includes three parts: household/transportation activities, leisure time activities, and sport activities. The household/transportation activity part consists of ten questions (four to five possible scores for each item) about housework, preparing meals, shopping, and transportation (car, public transportation, bicycle, walking). The total sum (divided by 10) constitutes the first sub-score used in the present analysis. The leisure time and sport activity parts include questions on the type of activity, number of hours per week, and number of months per year. The activity types are associated with intensities that are determined according to the activity energetic costs. Sitting unloaded activities, which are mainly cognitive, were excluded from the scoring in the present study. Therefore, only standing and sport activities were considered. All leisure time and sport activities were pooled in the leisure/sport activity sub-score (intensity* number of hours per week* number of months per year). As the appropriate activity level thresholds for the

household/transportation and leisure/sport sub-scores were previously determined in the 3C cohort [19], participants could be classified in three groups according to their sub-scores: <1.6, [1.6;2] and >2 for household/transportation activities, and 0,]0;8.18] and >8.18 for leisure/sport activities.

Dementia diagnosis

At baseline and at each follow-up visit, all participants recruited in Montpellier were routinely examined by a neurologist at each follow-up visits. In Bordeaux, after an extensive cognitive and functional evaluation by a neuropsychologist specifically trained in dementia diagnosis, only participants with suspicion of dementia were examined by a neurologist. For both centers, a panel of independent neurologists expert in dementia reviewed all the existing information on the participants with suspected dementia at each visit, and a consensus on the diagnosis was obtained according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV), revised criteria and etiology [20]. Participants with prevalent dementia at baseline (W3 Montpellier and W4 Bordeaux) were excluded from the present analysis.

Baseline socio-demographic and clinical variables

Socio-demographic variables included sex, age, study center, and education level (<6 years, 6-11 years, and >11 years). Lifestyle variables were: consumption of alcohol (0.1-36 g/day, >36 g/day) and of fruits and vegetables (less than twice per day). Health status variables included diabetes (declared, treated, or glycaemia ≥ 7 mmol/L), body mass index (BMI, Kg/m² in three classes), self-reported cardiovascular diseases (stroke, angina pectoris, myocardial infarction, cardiac and vascular surgery), hypertension (treated, or blood pressure $\geq 160/95$ mmHg) and depression [Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D [21]) scores

≥16, or antidepressant treatment: Anatomical Therapeutic Chemical code N06A]. Participants with at least one ε4 allele were defined as APOE ε4 carriers. Benzodiazepine use and a hierarchical disability indicator were also included. The disability indicator was calculated by combining the Rosow and Breslau Mobility Scale, Lawton-Brody Instrumental Activity of Daily Living (IADL) scale, and Katz Activity of Daily Living (ADL) scale [22].

Statistical methods

Baseline characteristics were compared between included and excluded participants using the chi-square and Wilcoxon rank-sum tests.

To keep in the analysis participants with missing baseline data, multiple imputations were carried out using a fully conditional specification method with discriminant function for the nominal variable [23]. The missing values represented 2% of all data for 28 variables. The SAS PROC MI procedure [24] with the FCS DISCRIM option for categorical variables and five imputations was used.

The participants' characteristics were compared according to their household/transportation and leisure/sport activity sub-score group, and differences were tested with the Chi-square and Wilcoxon rank-sum tests.

Associations between baseline PA groups and changes in cognitive performances were analyzed using linear mixed regression models. Separate models were performed for each cognitive test with each cognitive score as dependent variable (baseline and follow-up measures). As several cognitive scores had a skewed distribution, they were transformed using the most adapted functions: $(15\text{-BRVT})^{1/2}$, $(30\text{-MMSE})^{1/2}$, natural logarithm of the TMT scores, and $(48\text{-FCSRT total recall score})^{1/2}$.

The effect of each potential confounding variable (main-effect term and interaction-with-time term) was also examined separately with a linear mixed model adjusted for sex, age, center, and education level. Covariates were selected if significant ($p < 25\%$) for at least one term and one cognitive test. First, the relation with the three PA sub-score groups was adjusted for age at baseline, sex, study center and education level, and their interaction with time for age and study center (minimally adjusted model). Then, the model was additionally adjusted for the selected covariates (consumption of fruits and vegetables, alcohol, BMI, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, APOE carrier, depression and benzodiazepine use) and their time interactions if significant (for BMI, hypertension, diabetes, APOE carrier, depression). Interactions between PA groups and sex, age and educational level were also tested. The mixed model analyses were carried out using the five imputed datasets. The estimates were then combined using the SAS MIANALYZE procedure. Additional sensitivity analyses were performed to address possible reverse causality. Specifically, models were restricted to participants without IADL/ADL limitations at baseline and also to those free of dementia at all follow-up visits. All statistical analyses were carried out with SAS, version 9.4.

Results

Among the 2515 participants at baseline, 244 were not included because of dementia at baseline and 124 because they were confined at home. In addition, 29 participants were excluded because of missing baseline cognitive tests, 276 because they did not have any follow-up visit, and 145 due to absence of the two baseline PA sub-scores. Finally, 1697 participants were included in the analysis. Excluded individuals were older ($p < 0.0001$), less

likely to be women ($p=0.0126$), with lower education level ($p=0.0034$), less fully independent ($p<0.0001$), and with more depressive symptoms ($p=0.0002$).

Sample description

At baseline, the median age was 79.7 years (IQR 76.9-83.0), 63.5% of participants were women, and 17.5% had at least one APOE e4 allele. Moreover, 10.1% consumed fruits and vegetables less than twice per day and 10.6% were obese. Concerning comorbidities, 68.7% had blood hypertension, 10.4% diabetes, 16.3% had cardiovascular diseases, 17.9% had depression, and 18% took benzodiazepines. When participants were divided in three groups according to their PA sub-scores, being older, dependent or obese or having hypertension was significantly associated with lower PA scores both for household/transportation and leisure/sport activities. Diabetes and cardiovascular diseases were only associated with lower household/transportation PA scores, while low educational level, low fruit and vegetable consumption, depression, and taking benzodiazepines were only associated with lower leisure/sport PA scores. Regarding sex distribution, the percentage of women was significantly higher in the group with the highest household/transportation PA sub-score and lower in the group with the highest leisure/sport PA sub-score. Alcohol consumption was associated with lower household/transportation PA sub-score and higher leisure/sport PA sub-score (Table 1 and S1 Table). All baseline cognitive scores were significantly better in participants with higher PA sub-scores, except for the BVRT and FCSRT total recall scores that did not differ in the three household/transportation ($p=0.06$) and leisure/sport activity PA groups ($p=0.76$), respectively.

Table 1. Participants' characteristics according to their level of household and transportation-related physical activities, n=1697

	Baseline household and transportation activities			Chi ² test p value
	≤1.6]1.6-2.0]	>2.0	
	n=622 %	n=580 %	n=495 %	
Sex, female	44.53	66.72	83.64	<.0001
Education level				0.3088
<6 years	23.67	22.11	22.06	
6-11 years	25.44	30.74	29.96	
>11 years	50.89	47.15	47.98	
Hierarchical disability indicator				<.0001
Fully independent	34.38	42.04	51.4	
Mild disability	41.01	46.48	44.3	
Moderate to severe disability	24.61	11.48	4.3	
Fruit and vegetable consumption				0.71
less than twice per day	10.78	10.16	9.26	
Alcohol				0.0095
0	29.45	31.09	36.84	
1-36 g/day	65.21	65.8	60.73	
> 36 g/day	5.34	3.11	2.43	
Body mass index				<.0001
Normal (<25)	43.79	56.24	63.43	
Overweight (25-30)	42.16	33.74	29.75	
Obese (≥30)	14.05	10.02	6.82	
Treated hypertension or blood pressure				
≥160/95 mm Hg	76.05	67.41	60.81	<.0001
Diabetes	14.31	10.55	5.3	<.0001
Cardiovascular disease	22.03	15.69	9.7	<.0001
Depressive symptoms (CES-D ≥16 or treatment)	16.67	17.77	19.46	0.4893
Benzodiazepine use	20.26	16.55	16.77	0.1752
APOE4 allele	14.14	16.82	22.27	0.0021
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Wilcoxon test
Age	81 (74-87)	80 (73-86)	78 (72-84)	<.0001
MMSE score	28 (26-30)	28 (26-30)	29 (27-31)	0.03
BVRT score	12 (9-15)	12 (10-14)	12 (10-14)	0.06
TMTA (in seconds)	51 (24-78)	47 (23-71)	46 (23-69)	0.0002
TMTB (in seconds)	103 (36-170)	94 (40-148)	98 (46-150)	0.01
IST score	45 (30-60)	48 (34-62)	48 (35-61)	0.0002
FCSRT "free recall score"	25 (15-35)	26 (18-34)	26 (18-34)	<.0001
FCSRT "total recall score"	46 (41-51)	47 (43-51)	47 (44-50)	0.0003

BVRT: Benton Visual Retention Test, FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test, IQR: interquartile range, IST: Isaacs Set Test, MMSE: Mini-Mental State Examination, TMTA or TMTB: Trail Making Tests A or B

Physical activity and cognitive decline over the 8 years of follow-up

The median (IQR) follow-up time was 7.9 years (7.5-8.1). The results of the model adjusted for sex, age, center and education level (Table 2) showed that at baseline, participants in the intermediate household/transportation PA group had better BRVT, TMTA, TMTB, IST and FCSRT-free recall scores (but TMTA and FCSRT-free recall scores were better only in the highest sub-score group). Similarly, intermediate and higher leisure/sport PA sub-scores were associated with better TMTA, TMTB, IST and FCSRT-free recall scores. The interaction with time showed that the cognitive performance assessed by the TMTB and IST decreased slower over time in participants in the highest household/transportation PA group and for TMTB also in the intermediate group. Conversely, no significant effect over time was found for the leisure/sport activities.

Table 2. Association of physical activity with cognitive changes (minimally adjusted model*)

	MMSE		BVRT		TMTA		TMTB		IST		FCSRT free recall score		FCSRT total recall score	
	sqrt(30-MMSE)		sqrt(15-BVRT)		ln(TMTA)		ln(TMTB)						sqrt(48-FCSRT)	
	N=1691		N=1621		N=1569		N=1527		N=1657		N=1594		N=1593	
	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value
Household/transportation activities														
]1.6-2.0]	-0.009 (0.039)	0.823	-0.063 (0.031)	0.039	-0.051 (0.020)	0.011	-0.047 (0.022)	0.037	1.596 (0.542)	0.003	1.092 (0.366)	0.003	-0.079 (0.064)	0.214
>2.0	-0.064 (0.043)	0.138	-0.039 (0.033)	0.235	-0.051 (0.022)	0.021	-0.011 (0.024)	0.649	1.053 (0.590)	0.074	0.861 (0.396)	0.030	-0.061 (0.069)	0.375
Household/transportation activities * time														
]1.6-2.0]	0.002 (0.008)	0.831	0.005 (0.006)	0.430	-0.005 (0.004)	0.142	-0.009 (0.004)	0.031	0.064 (0.076)	0.401	0.041 (0.071)	0.568	-0.007 (0.013)	0.610
>2.0	0.011 (0.009)	0.210	0.004 (0.007)	0.539	-0.007 (0.004)	0.067	-0.010 (0.004)	0.018	0.168 (0.079)	0.033	0.025 (0.072)	0.733	-0.004 (0.013)	0.736
Leisure/sports activities														
]0-8.18]	-0.054 (0.037)	0.146	-0.006 (0.029)	0.840	-0.065 (0.019)	0.001	-0.043 (0.022)	0.047	1.885 (0.514)	0.0002	1.092 (0.344)	0.002	-0.072 (0.061)	0.233
>8.18	-0.048 (0.047)	0.315	-0.001 (0.037)	0.976	-0.012 (0.024)	<.0001	-0.053 (0.027)	0.047	2.400 (0.658)	0.0003	1.133 (0.438)	0.010	-0.017 (0.077)	0.828
Leisure/sports activities * time														
]0-8.18]	-0.003 (0.008)	0.671	-0.001 (0.006)	0.918	-0.002 (0.004)	0.523	-0.005 (0.004)	0.204	-0.078 (0.074)	0.290	-0.104 (0.067)	0.120	0.019 (0.012)	0.128
>8.18	-0.004 (0.010)	0.662	-0.006 (0.007)	0.438	-0.001 (0.004)	0.732	-0.008 (0.005)	0.089	-0.074 (0.091)	0.415	-0.038 (0.083)	0.647	-0.001 (0.015)	0.951

*Models adjusted for age, sex, study center, education level, and time by age and time by study center interactions

SE standard error, sqrt: square root, ln: natural logarithm

BVRT: Benton Visual Retention Test, FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test, IST: Isaacs Set Test, MMSE: Mini-Mental State Examination, TMTA or TMTB: Trail Making Tests A or B

The second model (Table 3), adjusted for all selected covariates and their interaction with time, if significant, showed that the PA sub-scores were no longer significantly associated with the baseline BRVT and TMTB scores. The interaction between household/transportation PA groups and time remained significant for the TMTB ($p=0.03$) and IST ($p=0.009$) scores, suggesting a slower decline over time, and was borderline significant for the TMTA scores ($p=0.06$). For instance, according to the parameters estimated by this multi-adjusted model, in 80-year-old participants from Bordeaux without comorbidity (obesity, hypertension, diabetes, depression) and without ApoE allele 4, the mean IST decline was 0.90 word per year in the low-level and 0.69 word per year in the high-level household/transportation PA group. For TMTB, in the same participants, the mean time in seconds to perform the test was multiplied by 1.049 and by 1.039 each year in the low-level and high-level household/transportation PA groups, respectively. For a baseline TMTB score of 100 seconds, this would correspond approximately to an increase of 4.9 and 3.9 seconds per year, respectively. Again, no significant effect over time was found for the leisure/sport activities.

Table 3. Associations of physical activity with cognitive changes (multi-adjusted model*)

	MMSE		BVRT		TMTA		TMTB		IST		FCSRT free recall score		FCSRT total recall score	
	sqrt(30-MMSE)		sqrt(15-BVRT)		ln(TMTA)		ln(TMTB)						sqrt(48- FCSRT)	
	N=1691		N=1621		N=1569		N=1527		N=1657		N=1594		N=1593	
	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value	beta (SE)	P value
Household/transportation activities														
]1.6-2.0]	0.009 (0.039)	0.826	-0.054 (0.031)	0.078	-0.045 (0.020)	0.024	-0.038 (0.022)	0.092	1.293 (0.539)	0.017	0.992 (0.365)	0.007	-0.069 (0.064)	0.285
>2.0	-0.039 (0.044)	0.369	-0.026 (0.034)	0.447	-0.041 (0.022)	0.063	0.00004 (0.025)	0.999	0.632 (0.595)	0.288	0.705 (0.400)	0.078	-0.052 (0.071)	0.466
Household/transportation activities * time														
]1.6-2.0]	-0.001 (0.008)	0.907	0.005 (0.006)	0.463	-0.006 (0.004)	0.120	-0.009 (0.004)	0.035	0.095 (0.076)	0.215	0.054 (0.072)	0.450	-0.010 (0.013)	0.442
>2.0	0.007 (0.009)	0.462	0.003 (0.007)	0.645	-0.007 (0.004)	0.060	-0.009 (0.004)	0.032	0.210 (0.081)	0.009	0.054 (0.075)	0.473	-0.011 (0.014)	0.429
Leisure/sports activities														
]0-8.18]	-0.027 (0.038)	0.468	0.024 (0.030)	0.427	-0.052 (0.019)	0.007	-0.021 (0.022)	0.342	1.383 (0.522)	0.008	0.847 (0.349)	0.015	-0.066 (0.062)	0.289
>8.18	-0.004 (0.048)	0.941	0.042 (0.037)	0.263	-0.082 (0.024)	0.001	-0.019 (0.027)	0.470	1.612 (0.669)	0.016	0.792 (0.447)	0.076	0.0004 (0.079)	0.996
Leisure/sports activities * time														
]0-8.18]	-0.003 (0.008)	0.747	-0.003 (0.006)	0.588	-0.002 (0.004)	0.563	-0.005 (0.004)	0.236	-0.068 (0.075)	0.366	-0.111 (0.068)	0.101	0.021 (0.013)	0.086
>8.18	-0.003 (0.010)	0.805	-0.007 (0.008)	0.341	-0.001 (0.004)	0.870	-0.008 (0.005)	0.116	-0.066 (0.094)	0.483	-0.066 (0.086)	0.444	0.005 (0.016)	0.752

*Models adjusted for age, sex, study center, education, depression, alcohol, BMI, benzodiazepine, diabetes, hypertension, APOE 4 allele, consumption of fruits and vegetables (less than twice per day), cardiovascular disease, and time by age, study center, depression, BMI, diabetes, hypertension and APOE4 allele interactions.

SE standard error, sqrt: square root, ln: natural logarithm

BVRT: Benton Visual Retention Test, FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test, IST: Isaacs Set Test, MMSE: Mini-Mental State Examination, TMTA or TMTB: Trail Making Tests A or B

The interactions of sex, age, and education with the household/transportation and leisure/sport PA groups were not significant, including the interaction with time.

Sensitivity analyses

When only participants without IADL/ADL limitations at baseline were included (n=1461), the interaction between household/transportation PA groups with time remained significant for the TMTB and IST scores in the multi-adjusted models. Moreover, the interaction between household/ transportation PA scores and time became significant also for the TMTA scores (β (SE) = -0.01(0.004) and $p=0.014$). Whatever the cognitive function analyzed, no significant interaction with time was observed for the leisure/sport PA groups.

When the incident cases of dementia during the follow-up were excluded, the results for the interaction with time were similar for the TMTB [β (SE) = -0.01(0.008), $p=0.054$] and IST scores [β (SE) = 0.15(0.08), $p=0.061$].

Discussion

In this prospective cohort of community-dwelling participants older than 72 years of age, the decline over time in the TMTB (executive functions) and IST (verbal fluency) was significantly slower in participants who reported moderate or high level of household/transportation-related PA, whereas the TMTA (psychomotor speed) performance change was almost significant. At baseline and in the multi-adjusted models, the two PA sub-scores (household/transportation and leisure/sports activities) were also positively associated with better TMTA, IST and FCSRT ("free recall") scores. During the follow-up, the increase in the time required to perform the TMTB was almost one second shorter per year, while the decline

in the number of generated words in the IST was reduced by approximately 0.2 words per year in the high-level household/transportation activity group compared with the low-level household/transportation activity group. These longitudinal results remained significant after adjustment for a large number of variables, including diabetes, cardiovascular diseases and hypertension, and also in the sensitivity analyses that excluded participants with incident dementia or moderate to severe disability.

Our study has several limitations. First, in our aged sub-sample of the 3C cohort (median = 80 years), the level of leisure and sports activities was relatively low. Although this was representative of PA in this age category, 40.4% of them did not perform any activity, and this may preclude the detection of a significant PA effect. Second, their low PA level could be also a consequence of comorbidities or frailty. However, the effect of household/transportation-related PA persisted after adjustment for many different comorbidities and risk factors. Third, low PA could also be a consequence of a pre-dementia state. However, the long follow-up (8 years) and the sensitivity analysis after exclusion of participants with incident dementia limited this possibility. Fourth, PA was measured using a self-report questionnaire that might be susceptible to information bias (misreport of activity or frequency and duration overestimation). However, the Voorrips questionnaire has been specially designed for older adults and has been validated for light and high activities [25]. Finally, each cognitive test was analyzed separately and this could raise the issue of test multiplicity that might increase the false positive rate. However, each cognitive test assessed a specific cognitive domain, and PA might influence these cognitive domains in different ways.

Our study has several strengths. First, this was a longitudinal and multi-center study with a large sample size (n=1697). Cognition was assessed with different tests that allowed

evaluating global cognition and specific cognitive domains (working memory, executive functions, verbal fluency, verbal episodic memory). PA was assessed using the Voorrips questionnaire that is specific for older adults and allows analyzing two PA types: household/transportation activities and leisure/sports activities.

Many studies, systematic reviews, and meta-analyses have evaluated the link between PA and cognition. The systematic review by Cunningham et al. [26] found a reduction in the risk of cognitive decline (by 26% for moderate and by 33% for high PA). Conversely, the systematic review by Kikkert et al. [27] did not find PA as protector of cognitive decline. More recently, a meta-analysis of five randomized trials [28] concluded that PA was not associated with cognitive decline. These discrepancies may be due to the heterogeneity of the methods used. Some studies [29–35] used logistic regression analysis, and therefore did not consider the effect of time on the occurrence of cognitive disorders. Others included only women [32,36] or only men [37]. In some studies [33–35,38], the very short follow-up period did not allow reaching any conclusion. In other analyses [39–44], contradictory results were obtained due to differences in study design/statistical methods, PA type analyzed, or cognitive test(s) used. Therefore, it is necessary to develop models that take into account time and comorbidities, and with a sufficiently long follow-up, as done in our cohort. The cognitive domains evaluated and the tests used also might explain the result heterogeneity. Two indicators of global cognition may show different results. For instance, in the study by Willey et al [45] PA was significantly linked to global cognition defined by the MMSE score, but not with the Telephone Interview for Cognitive Status that is more sensitive to memory changes [46]. Noticeably, two studies [42,47] showed a possible PA protective effect particularly on episodic memory and language.

Our study did not detect a positive effect of sports and leisure activities on cognition, as demonstrated by a recent study [8]. Conversely, it found a positive effect of domestic activities on verbal fluency and executive functions during the 8 years of follow-up, in agreement with previous findings [29,48,49]. Newson et al [49] showed that in older adults, lifestyle activities, such as household, domestic and social activities, influence some cognitive domains, particularly speed of processing and picture naming. Angevaren et al [48] associated PA intensity with processing speed; they defined PA by leisure activities (walking, cycling, housekeeping, gardening). It has been proposed that PA influence some cognitive functions, such as processing speed, more than memory and mental flexibility that require also knowledge and experience [49]. Household and transportation activities are very important for older adults because they represent a large part of their daily activities. These regular, non-intensive activities may have a stronger protective effect on cognition than sport activities that are far less frequent. In agreement, it has been reported that light, regular aerobic exercise increases neurogenesis and neuroplasticity and improves cardiovascular function and its associated influence on the cerebrovascular system [50].

Conclusion

We found a slower decline of cognitive functions, particularly executive functions and verbal fluency, over a 8-year follow-up period, in older people who performed moderate to high household/transportation activities. Conversely, we did not detect any association with leisure and sports activities. These results remained stable after adjustment for potential confounders. Our study shows the importance of considering the PA type using a specific questionnaire that includes also domestic activities. Continuing to participate in domestic

activities and to use adapted transport could allow older people to better maintain their cognitive capacities.

Author contributions

IC and CB participated in the conception and design of the study. CD conducted the analyses. CD, CH, BB, JFD, FR, CB and IC participated in the interpretation of the data. CD and IC wrote the first draft of the manuscript. CH, BB, JFD, FR and CB critically reviewed the paper. CB, CH, JFD and IC participated in the acquisition of the data. All authors approved the final manuscript.

Availability of data and materials

Anonymized data will be shared by reasonable request to the 3C scientific committee.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding and Sponsor's Role:

The Three-city study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Victor-Segalen Bordeaux- II University, and Sanofi- Aventis. The Three-city study was also supported by the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, the Institut de la Longévité, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, the Regional Governments of Aquitaine, Bourgogne and Languedoc-Roussillon, the Fondation de France, the Ministry of Research-Inserm Programme 'Cohorts and collection of biological material', Novartis, the Fondation Plan Alzheimer, the Agence Nationale de la Recherche ANR PNR 2006 (ANR/DEDD/PNRA/PROJ/200206-01-01) and Longvie 2007 (LVIE-003-01), the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) and the Roche Pharma.

This work was supported by the Chaire Santé des aînés et Ingénierie de la prévention, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France

The funders had no role in study design, data collection and analysis, or preparation of the manuscript.

References

1. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29:737–52. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002 PMID: 24094294.
2. Toepper M. Dissociating Normal Aging from Alzheimer's Disease: A View from Cognitive Neuroscience. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57:331–52. doi: 10.3233/JAD-161099 PMID: 28269778.
3. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med.* 2010; 153:182–93. doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258 PMID: 20547887.
4. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015; 11:718–26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016 PMID: 26045020.
5. WHO. Risk reduction of cognitive decline and dementia. WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
6. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub4 PMID: 25900537.
7. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia. : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2014; 14:510. doi: 10.1186/1471-2458-14-510 PMID: 24885250.
8. Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2017; 357:1–12. doi: 10.1136/bmj.j2709 PMID: 28642251.
9. Wang H-X, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol.* 2002; 155:1081–7. doi: 10.1093/aje/155.12.1081 PMID: 12048221.
10. Alperovitch A. L'étude des Trois cités : relation entre pathologie vasculaire et démence. *Revue médicale de l'Assurance Maladie.* 2006; 37:159. doi: 10.3917/top.096.0159.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research.* 1975; 12:189–98.
12. Benton A. Manuel pour l'application du test de rétention visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Paris: Centre de Psychologie Appliquée; 1965.
13. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills.* 1958; 8:271–6. doi: 10.2466/pms.1958.8.3.271.
14. Isaacs B, Akhtar AJ. The set test: a rapid test of mental function in old people. *Age Ageing.* 1972; 1:222–6. doi: 10.1093/ageing/1.4.222 PMID: 4669878.
15. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry.* 1973; 123:467–70. doi: 10.1192/bjp.123.4.467 PMID: 4748864.
16. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* 1988; 38:900–3. doi: 10.1212/wnl.38.6.900 PMID: 3368071.

17. Mura T, Baramova M, Gabelle A, Artero S, Dartigues J-F, Amieva H, et al. Predicting dementia using socio-demographic characteristics and the Free and Cued Selective Reminding Test in the general population. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9:21. doi: 10.1186/s13195-016-0230-x PMID: 28335796.
18. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc.* 1991; 23:974–9. doi: 10.1249/00005768-199108000-00015 PMID: 1956274.
19. Dupré C, Bongue B, Helmer C, Dartigues JF, Hupin D, Roche F, et al. Physical activity types and risk of dementia in community-dwelling older people: the Three-City cohort. *BMC Geriatr.* 2020; 20:132. doi: 10.1186/s12877-020-01538-3 PMID: 32276604.
20. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96. 4th ed. Washington, DC; 1998.
21. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement.* 1977; 1:385–401.
22. Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, Dartigues J-F. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. *Disability and Rehabilitation.* 2000; 22:308–17. doi: 10.1080/096382800296665.
23. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 1987.
24. SAS Institute Inc. *SAS/STAT®13.1 User's Guide. The MIANALYZE Procedure.* ; 2013.
25. Hertogh EM, Monninkhof EM, Schouten EG, Peeters PH, Schuit AJ. Validity of the modified Baecke questionnaire. comparison with energy expenditure according to the doubly labeled water method. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2008; 5:30. doi: 10.1186/1479-5868-5-30 PMID: 18505554.
26. Cunningham C, O' Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scand J Med Sci Sports.* 2020. doi: 10.1111/sms.13616 PMID: 32020713.
27. Kikkert LHJ, Vuillerme N, van Campen JP, Hortobágyi T, Lamoth CJ. Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: A scoping review. *Ageing Research Reviews.* 2016; 27:1–14. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.001 PMID: 26861693.
28. Souto Barreto P de, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y. Exercise Training for Preventing Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Clinically Meaningful Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73:1504–11. doi: 10.1093/gerona/glx234 PMID: 29216339.
29. Lee S, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim H, Kozakai R, et al. Research relationship between light-intensity physical activity and cognitive function in a community-dwelling elderly population-an 8-year longitudinal study. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61:452–3. doi: 10.1111/jgs.12119 PMID: 23496180.
30. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001; 58:498–504. doi: 10.1001/archneur.58.3.498 PMID: 11255456.

31. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age. evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *Am J Public Health*. 2005; 95:2252–8. doi: 10.2105/AJPH.2004.055574 PMID: 16304136.
32. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1703–8.
33. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2004; 18:57–64.
34. Ho SC, Woo J, Sham A, Chan SG, Yu AL. A 3-year follow-up study of social, lifestyle and health predictors of cognitive impairment in a Chinese older cohort. *Int J Epidemiol*. 2001; 30:1389–96. doi: 10.1093/ije/30.6.1389 PMID: 11821352.
35. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004; 292:1454–61. doi: 10.1001/jama.292.12.1454 PMID: 15383516.
36. Pignatti F, Rozzini R, Trabucchi M. Physical activity and cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2002; 162:361–2.
37. Flicker L, Almeida OP, Acres J, Le MTQ, Tuohy RJ, Jamrozik K, et al. Predictors of impaired cognitive function in men over the age of 80 years: results from the Health in Men Study. *Age Ageing*. 2005; 34:77–80. doi: 10.1093/ageing/afh235 PMID: 15591486.
38. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Förstl H, Bickel H. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med*. 2010; 170:186–93. doi: 10.1001/archinternmed.2009.498 PMID: 20101014.
39. Wang H-X, Jin Y, Hendrie HC, Liang C, Yang L, Cheng Y, et al. Late life leisure activities and risk of cognitive decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68:205–13. doi: 10.1093/gerona/gls153 PMID: 22879456.
40. Middleton LE, Manini TM, Simonsick EM, Harris TB, Barnes DE, Tyllavsky F, et al. Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Arch Intern Med*. 2011; 171:1251–7. doi: 10.1001/archinternmed.2011.277 PMID: 21771893.
41. Iwasa H, Yoshida Y, Kai I, Suzuki T, Kim H, Yoshida H. Leisure activities and cognitive function in elderly community-dwelling individuals in Japan: a 5-year prospective cohort study. *J Psychosom Res*. 2012; 72:159–64. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.10.002 PMID: 22281459.
42. Willey JZ, Gardener H, Caunca MR, Moon YP, Dong C, Cheung YK, et al. Leisure-time physical activity associates with cognitive decline: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2016; 86:1897–903. doi: 10.1212/WNL.0000000000002582 PMID: 27009261.
43. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33:772–7.
44. Gross AL, Lu H, Meoni L, Gallo JJ, Schrack JA, Sharrett AR. Physical Activity in Midlife is not Associated with Cognitive Health in Later Life Among Cognitively Normal Older Adults. *J Alzheimers Dis*. 2017; 59:1349–58. doi: 10.3233/JAD-170290 PMID: 28759969.

45. Willey JZ, Park Moon Y, Ruder R, Cheung YK, Sacco RL, Elkind MS v., et al. Physical activity and cognition in the northern Manhattan study. *Neuroepidemiology*. 2014; 42:100–6. doi: 10.1159/000355975 PMID: 24335048.
46. Duff K, Tometch D, Dennett K. The modified Telephone Interview for Cognitive Status is more predictive of memory abilities than the Mini Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015; 28:193–7. doi: 10.1177/0891988715573532 PMID: 25722349.
47. Wang HX, Xu W, Pei JJ. Leisure activities, cognition and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822:482–91. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.09.002 PMID: 21930203.
48. Angevaren M, Vanhees L, Nooyens ACJ, Wendel-Vos CGW, Verschuren WMM. Physical activity and 5-year cognitive decline in the Doetinchem cohort study. *Ann Epidemiol*. 2010; 20:473–9. doi: 10.1016/j.annepidem.2010.03.007 PMID: 20470975.
49. Newson RS, Kemps EB. General lifestyle activities as a predictor of current cognition and cognitive change in older adults: a cross-sectional and longitudinal examination. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2005; 60:P113-20. doi: 10.1093/geronb/60.3.p113 PMID: 15860780.
50. Kennedy G, Hardman RJ, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. How Does Exercise Reduce the Rate of Age-Associated Cognitive Decline? A Review of Potential Mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2017; 55:1–18. doi: 10.3233/JAD-160665 PMID: 27636853.

Supplemental table 1. Participants' characteristics according to their leisure and sport activities level, n=1697

	Baseline leisure and sport activities			Chi ² test p value
	0]0-8.18]	>8.18	
	n=686 %	n=655 %	n=356 %	
Sex, female	73.47	59.54	51.69	<.0001
Education level				0.0103
<6 years	26.32	20.61	19.44	
6-11 years	29.39	29.01	26.2	
>11 years	44.3	50.38	54.37	
Hierarchical disability indicator				<.0001
Fully independent	23.34	49.34	65.35	
Mild disability	51.16	43.19	30.7	
Moderate to severe disability	25.5	7.48	3.95	
Fruit and vegetable consumption				0.0008
less than twice per day	13.4	8.67	6.57	
Alcohol				<.0001
0	39.18	27.3	27.61	
1-36 g/day	58.33	67.64	68.73	
> 36 g/day	2.49	5.06	3.66	
Body mass index				<.0001
Normal (<25)	50	54.39	59.71	
Overweight (25-30)	33.18	37.6	36.86	
Obese (≥30)	16.82	8.01	3.43	
Treated hypertension or blood pressure	72.01	69.31	60.96	
≥160/95 mm Hg				0.0012
Diabetes	12.26	9.05	9.32	0.1185
Cardiovascular disease	18.51	15.42	13.48	0.0858
Depressive symptoms (CES-D ≥16 or treatment)	25.88	14.26	9.46	<.0001
Benzodiazepine use	23.18	16.18	11.24	<.0001
APOE4 allele	16.15	18.31	18.29	0.5351
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Wilcoxon test
Age	81 (74-88)	80 (74-86)	78 (73-82)	<.0001
MMSE score	28 (26-30)	29 (27-31)	29 (27-31)	<.0001
BVRT score	12 (9-15)	12 (9-15)	12 (10-14)	0.04
IST score	44 (30-58)	47 (33-61)	51 (38-64)	<.0001
TMTA score	52 (24-80)	49 (25-73)	43 (26-60)	<.0001
TMTB score	107 (43-171)	98 (41-156)	87 (42-132)	<.0001
FCSRT "free recall score"	25 (16-34)	26 (17-35)	26 (17-36)	0.01
FCSRT "total recall score"	47 (43-51)	47 (43-51)	47 (43-51)	0.76

BVRT: Benton Visual Retention Test, FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test, IQR: interquartile range, IST: Isaacs Set Test, MMSE: Mini-Mental State Examination, TMTA or TMTB: Trail Making Tests A or B.

4.3. Résultat 3 : Activité physique et cognition sur les données de la cohorte Fréle

Nous avons utilisé les données de la cohorte Fréle, étude longitudinale multi-site sur 1643 individus âgées de plus de 65 ans vivant en communauté. L'objectif était d'analyser les composants des profils fragiles et de déterminer leurs conséquences sur la santé. L'étude Fréle est composée de trois entretiens en face-à-face à un an d'intervalle et de deux entretiens téléphoniques.

Les troubles cognitifs ont été évalués à l'aide de l'outil de dépistage du Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [47]. Il est utilisé pour la détection des troubles cognitifs légers qui distinguent les personnes atteintes de cette maladie de celles qui vieillissent normalement. Avec un score <27, le MoCA permet de détecter des troubles cognitifs légers [49] tandis que le score <18 indique une déficience cognitive modérée. Nous avons donc utilisé deux seuils (27 et 18) pour définir les troubles légers et modérés. Les participants présentant des troubles cognitifs au départ ont été exclus de nos analyses.

Pour mesurer la quantité d'activité physique, l'échelle d'activité physique pour les personnes âgées (PASE) [169] a été utilisée. C'est un questionnaire auto-administré en 12 éléments conçu pour les personnes de plus de 65 ans. Il évalue les types d'activités professionnelles, domestiques et de loisirs.

Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour estimer le risque de troubles cognitifs, tandis que les splines ont été utilisées pour modéliser la relation non linéaire entre les deux sous-scores domestiques et loisirs et les troubles cognitifs. La distribution des activités professionnelles n'a pas permis d'utiliser les splines.

Deux études ont donc été réalisées, la première avec le déclin cognitif défini par le MoCA <27, la seconde avec le MoCA <18, où pour chaque étude, les individus avec des troubles cognitifs à l'inclusion, ont été exclus.

Sur la première étude, 428 individus ont été inclus. Aucun résultat significatif n'a été trouvé entre les trois sous-scores d'activité physique et le trouble cognitif léger. Sur la deuxième étude avec un seuil MoCA inférieur à 18, 1271 individus ont été analysés, dont 5,6% ont présenté un trouble modéré au cours du suivi de 2 ans. Les femmes représentaient 50,8% des participants et la moyenne d'âge était de 77,6 ans. Nous avons trouvé une relation inverse entre les activités domestiques et le déclin cognitif modéré, mais pas de résultat significatif avec l'activité physique de loisirs ou professionnelle. Avec l'ajustement sur les covariables, les résultats sont similaires, l'activité physique domestique présente une diminution du risque de trouble cognitif à 2 ans (OR[IC]= 0,31 [0,14-0,67]).

Une analyse supplémentaire a été réalisée avec le MMSE, donnant les mêmes résultats : les activités domestiques sont liées à la survenue de troubles cognitifs, mais pas les activités sportives.

La cohorte FréLE bien qu'ayant un suivi assez court présente des résultats similaires aux données de la cohorte 3C. Le risque de trouble cognitif est inversement associé aux activités domestiques mais pas significativement associé aux activités sportives et de loisirs. L'étude a permis d'analyser différents types d'activités (axe de recherche 1) avec un questionnaire spécifique aux personnes âgées (axe de recherche 2) grâce à des informations quantitatives (trois sous-scores). L'utilisation de mesures continues a préservé toutes les informations, a amélioré le modèle, et a aidé à déterminer les meilleurs niveaux d'activité (axe de recherche 3).



Domestic Activities Associated With a Decreased Risk of Cognitive Disorders: Results of the “Fréle” Cohort

Caroline Dupré^{1,2,3*}, David Hupin², Luc Goethals^{2,3}, François Béland^{4,5}, Frédéric Roche², Thomas Célarier⁶, Isabelle Carrière⁷, Nathalie Barth^{2,8} and Bienvenu Bongue^{1,2,3}

¹ Centre technique d'appui et de formation (CETAF), Saint-Etienne, France, ² Laboratory SNA-EPIS EA 4607, University Jean Monnet, Saint-Etienne, France, ³ Chaire Santé des aînés et ingénierie de prévention, Saint-Etienne, France, ⁴ Département de Gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, ⁵ Institute Lady Davis, Jewish General Hospital, Montréal, QC, Canada, ⁶ Service de gériatrie, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire, Saint-Etienne, France, ⁷ Univ. Montpellier, Inserm, PSNREC, Montpellier, France, ⁸ Gérontopôle Auvergne Rhône-Alpes, Saint-Etienne, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Giuseppe Liotta,
University of Rome Tor Vergata, Italy

Reviewed by:

Sara Palermo,
University of Turin, Italy
Annie Lu Nguyen,
University of Southern California,
United States

*Correspondence:

Caroline Dupré
caroline.dupre@cetaf.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Aging and Public Health,
a section of the journal
Frontiers in Public Health

Received: 02 September 2020

Accepted: 16 November 2020

Published: 09 December 2020

Citation:

Dupré C, Hupin D, Goethals L,
Béland F, Roche F, Célarier T,
Carrière I, Barth N and Bongue B
(2020) Domestic Activities Associated
With a Decreased Risk of Cognitive
Disorders: Results of the “Fréle”
Cohort.
Front. Public Health 8:602238.
doi: 10.3389/fpubh.2020.602238

Background: Previous cohorts studied the association of various types of physical activities with the incidence of cognitive disorders. The objective of this work was to analyze the association of leisure, domestic and professional physical activities with mild and moderate cognitive disorders in older people living in the community.

Methods: We used retrospective data from the “FRÉLE” (FRAgilité: étude Longitudinale de ses Expressions) a longitudinal and observational study. Data collected included socio-demographic variables, lifestyle and health status. Cognitive disorders were assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Two cut-offs of MoCA were used to analyze mild and moderate cognitive disorders. Physical activity was assessed by the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) structured in three sections: leisure, household, and professional activities. Spline and logistic regression models were used to estimate the risk of cognitive disorders.

Results: At baseline, 428 participants (for study of mild disorders) and 1,271 participants (for study of moderate disorders) without cognitive disorders were included in the analysis. The mean ages were 74 and 78 years, respectively. After a 2-year follow-up, we found mild cognitive disorders in 154 participants (36%) and 71 cases of moderate cognitive disorders (5.6%). In multi-adjusted logistic models, domestic activities were associated with cognitive disorders, but not leisure and professional activities.

Conclusion: We found an inverse relation between domestic sub-score and cognitive disorders defined by MoCA < 18. With a specific questionnaire and quantitative information on the type of activities, this study contributed to the debate on the beneficial effects of physical activity on cognition.

Keywords: physical activity, older people, cognitive decline, cohort, domestic

INTRODUCTION

The advancing age of a population leads to an increase in age-related pathologies, including neurodegenerative diseases. However, aging should not be synonymous with poor health, for age-related diseases can be avoided or delayed. The importance for older adults to carry out physical activities (PA) even during the ongoing COVID-19 pandemic is well-known. This practice is important because its health benefits are well established (1). A recent study found a positive impact of PA on myocardial infarction and stroke in adults aged more than 65 years (2). Physical activity is a non-drug prevention solution (3, 4). According to a recent meta-analysis, a minimum would reduce mortality by 20% compared to no practice of leisure-time PA (5).

The link between PA and cognitive decline is commonly discussed in literature. Although several studies suggest that it can improve cognitive function and reduce cognitive decline (6), the debate continues regarding the magnitude of its effects, the cognitive domains most affected, and the effects of different types. Systematic review of Cunningham (7), showed a reduction of the risk of cognitive decline (26% for moderate physical activity and 33% for high physical activity). But others meta-analyses (8, 9) conclude that physical activity wasn't associated with cognition. Sabia et al. (10), in a large cohort study, found no evidence of a neuroprotective effect of PA. Two hypotheses could explain this inconsistent result: the way the activities were assessed among the elderly and the tools used to assess the cognitive decline.

A few cohorts have studied the different types of PA, but did not investigate household activities (11). In a recent study carried out on the FRéLE data, Beland et al. (12) showed a link between cognition and mobility but did not investigate the types of these activities.

The objective of this investigation (or study) was to analyze the associations between leisure, domestic, and professional activities and the incidence of mild and moderate cognitive disorders in community-living older adults. The question was to find out if one type of physical activity had a different relation with cognition than the others types.

METHODS

Study Design

We used data from the FRéLE longitudinal study. To understand the incidence of the occurrence of cognitive decline during the follow-up period and to take into account the degree of severity (low or moderate) of the disorder. We studied distinct subpopulations, excluding those who already had the condition at the baseline.

The FRéLE cohort (13) is a multi-site longitudinal and observational study with a two-year follow-up of community-dwelling participants aged 65 years or older. This involved recruiting 1,643 participants between 2010 and 2012 in three Regions: CSSS Saint-Laurent-Bordeaux-Cartierville at Montréal, CSSS "University Institute of Geriatrics" at Sherbrooke and CSSS Des Érables at Victoriaville. The aim was to analyze the components of frail profiles and to determine their consequences

on health. The FRéLE study was made up of three face-to-face interviews with a one-year interval and two telephone interviews. Participants were drawn at random from the list of elderly people registered in the Universal Health Insurance Regime of Quebec (RAMQ). The inclusion criteria were: living in a private household and not being hospitalized. Data collected included social and psycho-social aspects (social network, income, education, among others.), cognition tests, PA, mobility, chronic diseases (physical comorbidity, depression), physiological impairments (sight, hearing, functional limitations of the lower limbs), functional disabilities (ADL—Activities of Daily Living, DADL—Domestic Activities of Daily Living, incontinence) and perceived health.

Cognition Assessment

Cognitive disorder was evaluated using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening tool (14). It is used for the detection of mild cognitive impairment that distinguishes individuals with this condition from those who are aging normally. It assesses the following cognitive spheres: attention, concentration, executive functions, memory, language, visual-constructive skills, abstraction skills, calculations and orientation. The maximum score is 30 points and the pathological threshold is <26/30. In general, a result between "27–30" is considered normal, "18–26" indicates the presence of mild cognitive impairment, "10–17" the presence of moderate cognitive impairment, and "<10" the presence of severe cognitive impairment (15). With an inclusion score <27, MoCA therefore makes it possible to detect mild cognitive disorders (16) while <18 indicates moderate cognitive impairment. We used two cut-offs (27 and 18) to define mild and moderate disorders.

Participants with cognitive disorders at baseline were excluded from our two analyses. In the first analysis, cognitive disorder was defined with MoCA < 27 (vs. no cognitive decline: MoCA ≥ 27), and in the second analysis, it was defined with MoCA < 18 (vs. no cognitive decline: MoCA ≥ 18).

Physical Activity Assessment

The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) (17), a 12-item self-administered questionnaire designed to measure the amount of physical activity in individuals over the age of 65, was used for the assessment. It assesses the types of professional, domestic, and leisure activities (walking, recreation, exercise, housework, gardening, and caring for others). It uses the frequency, duration and intensity level of activities in the previous week and assigns a score ranging from 0 to 793, with higher scores indicating greater physical activity. Professional activity corresponds to work-related activities (carried out for a salary or voluntarily). In order to evaluate the different types of activity, we studied the three sub-scores separately.

Covariates

The socio-demographic variables at baseline sex, age and educational level. Two measures of frailty were included using the Groningen Frailty Indicator (GFI) (18) and the Fried scale (19). The GFI determine level of frailty with fifteen items on four domains (physical, cognitive, social, and psychological):

frailty is defined with a score ≥ 4 . It was used in the analyses in quantitative so as to keep all the information on the frailty of the participant. The Fried scale permits to indicate if the population is no frailty, pre-frailty or frailty. Health status covariates at baseline included the presence of depression [Geriatric Depression Scale - GDS (20)], heart disease, stroke, arthritis and diabetes.

Statistical Analyses

The use of two cut-offs led to the realization of two hands using the same statistical method. Logistic regression models were used to estimate the risk of cognitive disorders, while spline modeled the non-linear relationship between the PASE and cognitive disorders. Associations between variables at baseline and the incidence of cognitive disorders during the follow-up were first

of all adjusted for sex, age and educational level (Model 1). Every significant covariate in this model was then included in a multi-adjusted model (Model 2). Odds Ratios (OR) were presented with their 95% Confidence Interval (95% CI). The splines allowed to model the relationship between the domestic and leisure sub-cores of PASE and cognitive disorders by polynomials. The distribution of professional activities did not permit to use the splines. The best model was obtained by varying the degree of the polynomial and the choice of knots. In our case, we tested degrees 2 and 3, the higher degree providing no additional information. The knots tested were percentiles (deciles, quintiles, quartiles, tertiles) and were recommended by Harrel (21). In the case of polynomials of degree 3, we used restricted cubic splines. Indeed, splines are sensitive to the values observed in the first and last intervals, and the restricted cubic splines make

TABLE 1 | Baseline characteristics and cognitive disorders incidence during follow-up.

	Without cognitive disorders (n = 274)	With cognitive disorders (n = 154)	OR (95% CI)*	p
	n (%)	n (%)		
Cognitive disorders at the end of follow-up (MoCA <27)				
Sex, female	177 (64.6)	82 (53.3)	0.54 (0.35–0.84)	0.006
GFI - Frailty	55 (20.1)	51 (33.1)	1.81 (1.12–2.93)	0.016
FFRIED				0.204
Pre-frail	86 (31.4)	67 (43.5)	1.15 (0.53–2.49)	
Frail	22 (8.0)	19 (12.3)	1.51 (0.96–2.40)	
Cardiovascular disease	18 (6.6)	125 (81.2)	2.52 (1.28–4.96)	0.008
Diabetes				
Depressive symptoms (GDS)	27 (9.8)	33 (21.4)	2.36 (1.29–4.35)	0.017
	Mean (sd)	Mean (sd)		
Educational level	13.2 (4.2)	11.6 (4.4)	0.92 (0.87–0.97)	0.001
Age	73.4 (6.7)	77.7 (7.5)	1.08 (1.05–1.11)	<.0001
	Without cognitive disorders (n = 1,200)	With cognitive disorders (n = 71)	OR (95% CI)*	p
	n (%)	n (%)		
Cognitive disorders at the end of follow-up (MoCA <18)				
Sex, female	611 (50.9)	35 (49.3)	0.87 (0.53–1.43)	0.578
Depressive symptoms (GDS)	2.6 (2.5)	3.7 (2.2)	1.09 (1.00–1.19)	0.060
GFI - Frailty	348 (29.0)	36 (50.7)	1.76 (1.06–2.93)	0.029
FFRIED				0.054
Pre-frail	512 (42.7)	33 (46.5)	2.53 (1.19–5.37)	
Frail	150 (12.5)	24 (33.8)	1.60 (0.83–3.12)	
Arthritis	522 (43.5)	45 (63.4)	2.02 (1.19–3.41)	0.009
Stroke	93 (7.8)	12 (16.9)	1.96 (0.98–3.89)	0.056
Diabetes	202 (16.9)	18 (25.4)	1.46 (0.81–2.61)	0.208
	Mean (sd)	Mean (sd)		
Educational level	11.3 (4.6)	7.8 (3.7)	0.84 (0.79–0.90)	<0.0001
Age	77.3 (7.6)	83.6 (6.1)	1.10 (1.06–1.15)	<0.0001

*adjusted for age, gender and educational level.
OR, Odds ratio; CI, Confidence Interval.

it possible to add the constraint of being linear over the two extreme intervals. The best model was chosen with the lowest Akaike Information Criterion (AIC). The two median knots were used to transform the two sub-scores into classes. Statistical analyses were performed using the SAS software (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTS

Physical Activities and Mild Disorder (MoCA < 27)

Of the 1,643 participants, 1,124 (68.4%) were not included because they were considered as having mild cognitive disorder (MoCA < 27) at the baseline. Of the 453 participants left, 25 were excluded because they were lost to follow-up. Among the 428 participants finally included, 36% presented mild cognitive disorder during the follow-up with the MoCA test (Figure 2).

The mean age was 74 years, and 60.5% of the participants were women. Some 24.8% were in a state of frailty according to the GFI, and 9.6% according to the Fried scale (35.8% in pre-frailty). Depressive symptoms (GDS) were present in 14% of the

sample population. Furthermore, 11% had myocardial infarction and 11.7% had diabetes (Table 1).

The median sub-score (IQR) was 60 (45–86) for domestic activities and 15 (5–33.4) for leisure activities. The professional sub-score was zero in 82.2% of the participants. The best-fit model was obtained with the 10-50-90 percentiles for domestic and leisure activities. The splines were not significant for the domestic ($p = 0.0532$) and the leisure activity scores (p -value = 0.2683) (Figure 1). Given the distribution of professional activities, no spline was realized.

The domestic and leisure PASE sub-scores were transformed into three classes from the knot splines: [0–25],]25–60], >=60 for the first, and [0–15], [15–60], >=60 for the second. Taking into account the proportion of zeros from the professional score, only two classes were created: professional vs. no activities. The minimally adjusted logistic regression (Model 1) and the multi-adjusted model (Model 2) showed no significant results (Table 2).

Physical Activities and Moderate Disorder (MoCA < 18)

Using the cut-off of <18 with the MoCA test on the 1,643 participants at baseline, 114 were excluded because they were

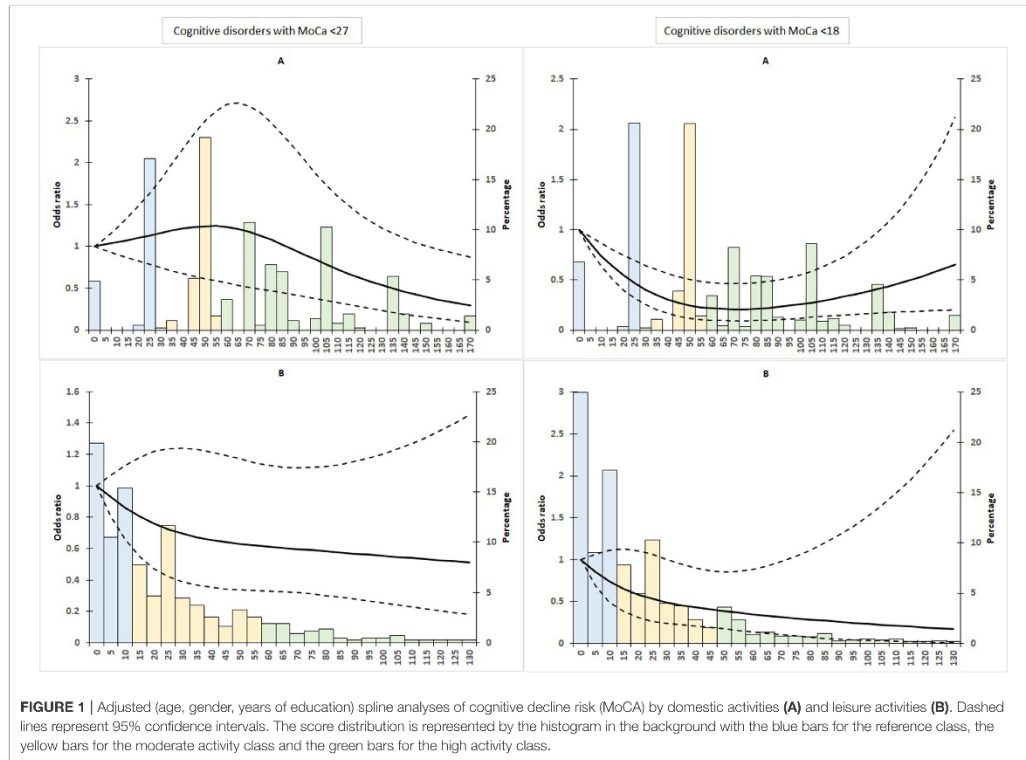


TABLE 2 | Association between baseline physical activity and risk of cognitive disorders.

Cognitive disorders at the end of follow-up (MoCA < 27)				
	Model 1: Minimally adjusted ^a		Model 2: Multi-adjusted ^b	
	n/N = 154/428		n/N = 154/427	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Domestic activities				
[0–25]	–	–	–	–
]25–60[1.04 [0.57–1.89]	0.522	1.38 [0.73–2.61]	0.216
>=60	0.78 [0.45–1.37]	0.249	1.02 [0.56–1.85]	0.536
Leisure activities				
[0–15[–	–	–	–
]15–60[0.87 [0.56–1.37]	0.341	1.03 [0.65–1.66]	0.248
>=60	0.46 [0.21–1.04]	0.076	0.57 [0.25–1.32]	0.159
Professional activities				
No	–	–	–	–
Yes	1.28 [0.73–2.24]	0.388	1.41 [0.80–2.50]	0.237
Cognitive disorders at the end of follow-up (MoCA < 18)				
	Model 1: Minimally adjusted ^a		Model 2: Multi-adjusted ^b	
	n/N = 71/1,271		n/N = 71/1,269	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Domestic activities				
[0–25]	–	–	–	–
]25–50[0.27 [0.12–0.57]	0.006	0.31 [0.14–0.67]	0.008
>=60	0.55 [0.31–0.99]	0.830	0.71 [0.38–1.32]	0.447
Leisure activities				
[0–15[–	–	–	–
]15–50[0.53 [0.28–1.00]	0.857	0.62 [0.32–1.21]	0.827
>=60	0.32 [0.10–1.09]	0.193	0.46 [0.13–1.59]	0.392
Professional activities				
No	–	–	–	–
Yes	1.14 [0.49–2.66]	0.755	1.41 [0.60–3.33]	0.437

n/N = number of cases/total.

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval.

^aadjusted for age, gender and years of education.

^badjusted for age, gender, years of education, depression (GDS), cardiovascular diseases, diabetes, frailty (GFI).

^cadjusted for age, gender, years of education, depression (GDS), arthritis, stroke, diabetes, frailty (GFI).

considered as presenting moderate cognitive disorders, while 192 were excluded due to no participation in follow-up interviews. Of the 1,271 participants included, 5.6% presented moderate cognitive disorder after a 2-year follow-up (Figure 2).

Women represented 50.8% of the participants, and the mean age was 77.6 years. Some 30.2% were in a state of frailty according to the GFI, 13.7% according to the Fried scale (42.9% pre-frailty), and 19% had depressive symptoms according to the GDS. Furthermore, 13.8% had myocardial infarction and 17.3% had diabetes (Table 1).

For domestic activities, the median sub-score (IQR) was 50 (25–85) and 11 (3.2–28.2) for leisure activities. The professional sub-score was zero in 84.6% of participants. For domestic and leisure activities, the 10–50–90 percentiles gave the best-fit model. The splines were significant for the domestic ($p = 0.0006$), but not for the leisure activity scores (p -value = 0.063). The relation between cognitive disorders and professional activities vs. no activities was not significant ($p = 0.388$).

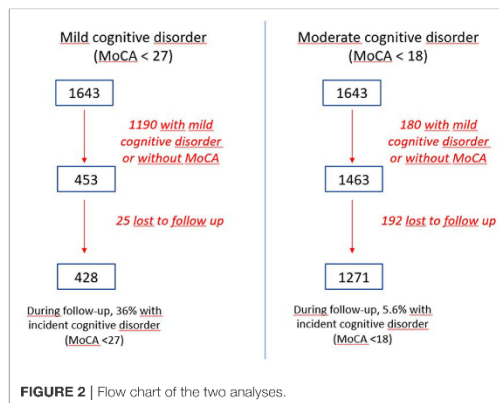
The classes obtained by the splines were [0–25],]25–60[, >=60 for domestic activities, and [0–15[,]15–50[, >=50 for leisure activities. For the domestic activities, the logistic regression model (Model 1) showed that the risk of cognitive disorders was lower for the second vs. the first class (Table 2) [OR (95% CI) equals to 0.27 (0.12–0.57)]. The results remained similar for the multi-adjusted model (Model 2): with OR (95% CI) equal to 0.31 (0.14–0.67). For the leisure and professional activities, the results were not significant, whatever the model used.

DISCUSSION

In this research, two different cut-offs of the MoCA were applied to assess cognitive decline and various dimensions of the PASE were used to assess the types of physical activity (professional, domestic and leisure). The study aimed at analyzing the relationship between different types of physical activity and incidence of cognitive disorders in community-living older adults. Using data from the FRéLE cohort, restricted cubic spline and logistic regression models, we found an inverse relationship between domestic sub-score and cognitive disorders defined by MoCA < 18. The cubic spline curve showed a decreased risk with the leisure activities of the PASE, but the results were not significant.

Our results agree with two other studies which found the same trend with domestic activities in the risk of dementia: in a French cohort (1), which found that the risk of dementia was significantly and negatively associated with household/transportation activity level, but not with the leisure and sports activity sub-score, and a Swedish study (22), where physical activities as gardening, domestic activities or volunteer for older persons, was significantly associated with a lower risk of dementia 6.4 years later. These new results in the FRéLE cohort also showed a positive link between domestic activities and the incidence of cognitive disorders.

The strength of this study was the sample size of 1,271 participants in a longitudinal and observational cohort. This allowed for the analysis of an elderly population with a specific questionnaire. Moreover, it permitted to analyze different types of activities with quantitative information (three sub-scores) as could have been done in relation to mortality (23) and the place of residence (24). The use of continuous measures preserved all the information, improved the model and helped to determine the best levels of activity. Adjustment on covariates was important because of their relation with cognition. Age is a high risk factor of cognitive decline (25) and it has been shown that women



had more risk (26, 27). Educational level is associated with cognition due to cognitive reserve (28). Multi-adjusted model included depression, cardiovascular diseases, arthritis, stroke or diabetes because they were significantly related to cognitive decline in the first logistic model and they are considered as risk factors (29).

Some limitations of our study is first of all, that at this aged range, the level of leisure and sports activities is low as a consequence of comorbidities. However, the effect of domestic activities persisted in the model adjusted for covariates. Also, the follow-up duration was relatively short. To limit the reverse causality issue, we excluded cognitive disorders at the first follow-up interview, but the small number of participants did not allow us to be conclusive. Finally, the PASE questionnaire generally evaluates self-reported PA, but this one gave information about the activity types. A cross-sectional study had presented the associations between PASE and MMSE (30), but due to the structure of the studies, it was not possible to clarify the causality direction. Furthermore, the type of activities in the PASE were not analyzed. In the Pianoro (31) Italian longitudinal study, no significant result was found between PASE and cognitive decline with a 7-year follow-up, but the three PASE scores were not analyzed separately. Another limitation of our study was the sample size. The ideal would have been to also assess the occurrence of severe cognitive disorders but our sample size did not permit it.

REFERENCES

- Dupré C, Bongue B, Helmer C, Dartigues JF, Hupin D, Roche F, et al. Physical activity types and risk of dementia in community-dwelling older people: the Three-City cohort. *BMC Geriatr.* (2020) 20:132. doi: 10.1186/s12877-020-01538-3

CONCLUSION

This study showed the effect of domestic activities on the occurrence of moderate cognitive disorders. This component of physical activity is too often forgotten in physical activities, however they represent the majority of activities in older people. These findings will contribute to the ongoing debate on the beneficial effects of physical activity on cognition. Future researches would analyze the triad fragility/physical activity/cognition, so as to determine how fragility can influence before and in the same time, the relation between physical activity and cognition.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Public access to the database is closed. We received administrative permission to access and use these (<https://www.maelstrom-research.org/mica/study/firele>). The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CD and BB participated in the conception and design of the study. CD conducted the analyses and wrote the first draft of the manuscript. CD, DH, LG, and BB participated in the interpretation of the data. IC, DH, LG, FB, FR, TC, NB, and BB critically reviewed the paper. BB and FB participated in the acquisition of the data. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by the Centre Technique d'Appui et de Formation des Centres d'Examens de Santé (CETAF). This report presents independent research. The views and opinions expressed by authors in this publication are those of the authors and do not necessarily reflect those of the CETAF.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Canadian Institute of Health Research (CIHR) and the Ministry of Health and Social Services of Quebec (MSSS) for their financial support of the FRÉLE study. The authors also thank Mr. Nobeit Deville (Director of CETAF), and Mr. Victor Afonso (CETAF). We also thank Pr SH Mandengue (University of Douala/Cameroon) for comments and suggestions.

- Hupin D, Raffin J, Barth N, Berger M, Garet M, Stampone K, et al. Even a previous light-active physical activity at work still reduces late myocardial infarction and stroke in retired adults aged >65 years by 32%: the PROOF cohort study. *Front Public Health.* (2019) 7:1111. doi: 10.3389/fpubh.2019.00051
- INSERM. *Activité-physique: Contextes et effet sur la santé.* (2008). 826 p.

4. INSERM. *Activité physique Prévention et traitement des maladies chroniques*. (2019). 149 p.
5. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Viswanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*. (2015) 175:959–67. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0533
6. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2011) 108:3017–22. doi: 10.1073/pnas.1015950108
7. Cunningham C, O' Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: a systematic review of reviews and meta-analyses. *Scand J Med Sci Sports*. (2020) doi: 10.1111/sms.13616
8. Souto Barreto P de, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y. Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2018) 73:1504–11. doi: 10.1093/gerona/glx234
9. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, Sabia S, Nyberg ST, Alfredsson L, et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ*. (2019) 365:11495. doi: 10.1136/bmj.11495
10. Sabia S, Dugravot A, Darigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. (2017) 357:1–12. doi: 10.1136/bmj.j2709
11. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *Biomed Res Int*. (2017) 2017:9016924. doi: 10.1155/2017/9016924
12. Béland F, Julien D, Bier N, Desrosiers J, Kergoat M-J, Demers L. Association between cognitive function and life-space mobility in older adults: results from the FR&LE longitudinal study. *BMC Geriatr*. (2018) 18:227. doi: 10.1186/s12877-018-0908-y
13. Béland F, Michel H, Béland F, Michel H. *La fragilité des personnes âgées: Définitions, controverses et perspectives d'action*. Rennes, Avenue du Professeur Léon Bernard 35000: Presses de l'EHESP (2013).
14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Am Geriatr Soc*. (2005) 53:695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
15. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Québec. *Fiche outil: échelle MoCA (Montreal Cognitive Assessment)*. (2015). Available online at: http://www.gmfnouvellebeauce.com/wp-content/uploads/2018/02/INESSS_FicheOutil_Echelle_MoCA.pdf (accessed November 23, 2020).
16. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The montreal cognitive assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry*. (2007) 52:329–32. doi: 10.1177/070674370705200508
17. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The physical activity scale for the elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol*. (1993) 46:153–62. doi: 10.1016/0895-4356(93)90053-4
18. Peters LL, Boter H, Buskens E, Slaets JP. Measurement properties of the Groningen frailty indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *J Am Med Dir Assoc*. (2012) 13:546–51. doi: 10.1016/j.jamda.2012.04.007
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2001) 56:M146–56. doi: 10.1093/gerona/56.3.M146
20. Yesavage JA. Geriatric depression scale. *Psychopharmacol Bull*. (1988) 24:709–11.
21. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. Cham, Heidelberg, New-York, Dordrecht, London: Springer. (2015). 1582 p.
22. Wang H-X, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol*. (2002) 155:1081–7. doi: 10.1093/aje/155.12.1081
23. Chen L-J, Fox KR, Ku P-W, Sun W-J, Chou P. Prospective associations between household-, work-, and leisure-based physical activity and all-cause mortality among older Taiwanese adults. *Asia Pac J Public Health*. (2012) 24:795–805. doi: 10.1177/1010539511404397
24. Arnadóttir SA, Gunnarsdóttir ED, Lundin-Olsson L. Are rural older Icelanders less physically active than those living in urban areas? A population-based study. *Scand J Public Health*. (2009) 37:409–17. doi: 10.1177/1403494809102776
25. Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H. Trajectories of cognitive function in dementia-free subjects: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Neurol Sci*. (2015) 351:115–9. doi: 10.1016/j.jns.2015.02.050
26. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. (2000) 54:54–9.
27. Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M. Differences between women and men in incidence rates of dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. (2018) 64:1077–83. doi: 10.3233/JAD-180141
28. Le Carret N, Lafont S, Mayo W, Fabrigoule C. The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Dev Neuropsychol*. (2003) 23:317–37. doi: 10.1207/s15326942DN2303_1
29. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. (2020) 396:413–46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
30. Yang M, Guo Y, Gong J, Deng M, Yang N, Yan Y. Relationships between functional fitness and cognitive impairment in Chinese community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *BMJ Open*. (2018) 8:e020695. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020695
31. Muscari A, Spiller I, Bianchi G, Fabbri E, Forti P, Magalotti D, et al. Predictors of cognitive impairment assessed by Mini Mental State Examination in community-dwelling older adults: relevance of the step test. *Exp Gerontol*. (2018) 108:69–76. doi: 10.1016/j.exger.2018.03.021

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Dupré, Hupin, Goethals, Béland, Roche, Célariet, Carrière, Barth and Bongue. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

4.4. Résultat 4 : Résultats préliminaires avec les données de la cohorte CETI

Les projections démographiques mondiales prévoient une augmentation du nombre de personnes âgées dépendantes de 350 millions en 2010, à 488 en 2030 et 614 en 2050. Avec l'âge, la fragilité de ces individus augmente et peut être due à différents facteurs. C'est dans ce cadre qu'un projet de recherche Cetie-Cetaf s'est construit afin d'identifier les facteurs de prévention de la fragilité et de la faible mobilité des personnes âgées : déclin cognitif, peur de chuter, vulnérabilité sociale des personnes âgées. Les études sur 3C et Fréle ont été réalisées sur le lien entre les types d'activité physique et le vieillissement cognitif chez les personnes âgées. L'objectif est de conforter ces résultats sur une population différente, avec des indicateurs d'activité physique et cognitifs différents.

4.4.1. Méthodes

La population d'étude incluait les individus de la cohorte CETI de plus de 65 ans qui se sont présentés dans les départements d'urgences pour une blessure légère. Nous avons exclu les individus ayant des données manquantes sur les tests cognitifs (MoCA et TICS) ainsi que sur l'activité physique. Les individus inclus sont sans déficience cognitive en baseline et ont au moins un suivi à 3 et 6 mois.

➤ Survenue d'un déficit cognitif

Dans notre étude, l'évènement d'intérêt est la survenue d'un déficit cognitif selon le MoCA ou le TICS. Le MoCA est un outil de dépistage pour la détection des troubles cognitifs légers tandis que le TICS est un instrument d'évaluation de la fonction cognitive pouvant être administré en personne ou par téléphone. Nous définissons la survenue d'une déficience cognitive légère (MCI : Mild cognitive impairment) en fonction des seuils du MoCA et du TICS (MOCA<26 ou TICS<=35) [47, 49, 228].

➤ Evaluation de l'activité physique

Le questionnaire d'évaluation rapide de l'activité physique (Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA)) a été conçu pour fournir aux cliniciens un outil permettant d'évaluer rapidement le niveau d'activité physique de leurs patients adultes plus âgés. Composé de 9 questions avec des réponses en

oui/non, il permet de couvrir des activités physiques sédentaires, régulières et vigoureuses [171, 172]. Développé pour les personnes âgées de plus de 50 ans, il est structuré en plusieurs sections : les activités physiques légères, modérées et vigoureuses constituent le premier score (aérobie: marche, natation, jogging, tennis). Le second est constitué des activités de force musculaire et de flexibilité (gymnastique musculaire, yoga).

➤ Statistiques

Les méthodes statistiques utilisées étaient les modèles de régression à risques proportionnels (Cox), la régression logistique et les splines. Les modèles de Cox et la régression logistique nous ont permis d'étudier la survenue des troubles cognitifs, tandis que les splines modélisaient le lien entre la quantité d'activité physique et la survenue de troubles cognitifs. Compte tenu de la distribution des deux scores, nous les avons introduits dans les modèles soit en tant que variable catégorielle, soit en tant que variable continue avec la modélisation par spline.

4.4.2. Résultats

Du fait d'un fort taux de données manquantes sur le RAPA et de l'exclusion des individus ayant un trouble cognitif léger à l'inclusion (cf. Figure 26), nous obtenons 281 individus dont 89 ont eu un trouble cognitif léger pendant le suivi à 3 et 6 mois, soit 31,7%. Les individus exclus pour cause de données manquantes sur le RAPA ou la cognition sont plus des femmes, avec moins de problèmes métaboliques, plus de problèmes musculaires, mais moins d'arthrite, d'arthrose, ou de rhumatisme. Les individus perdus de vue sont plus âgés d'un an en moyenne. Presque 50% de notre population d'étude ne réalisait pas d'exercice en lien avec la force musculaire et la flexibilité, alors que 41% étaient sous-actifs à légèrement actifs (score =3) concernant les activités d'aérobie.

Quels que soient les modèles utilisés, ajustés sur le sexe, l'âge, et le niveau d'éducation, le sous-score d'activités d'aérobie n'est jamais significativement lié à la survenue du trouble cognitif. A l'inverse, le sous-score sur la force musculaire et la flexibilité est significativement lié : OR[IC]: 0,76 [0,61-0,95] et HR[IC]: 0,84 [0,70-0,99]. Ces résultats restent identiques lorsque nous avons ajusté sur les facteurs de comorbidités métaboliques et d'équilibre.

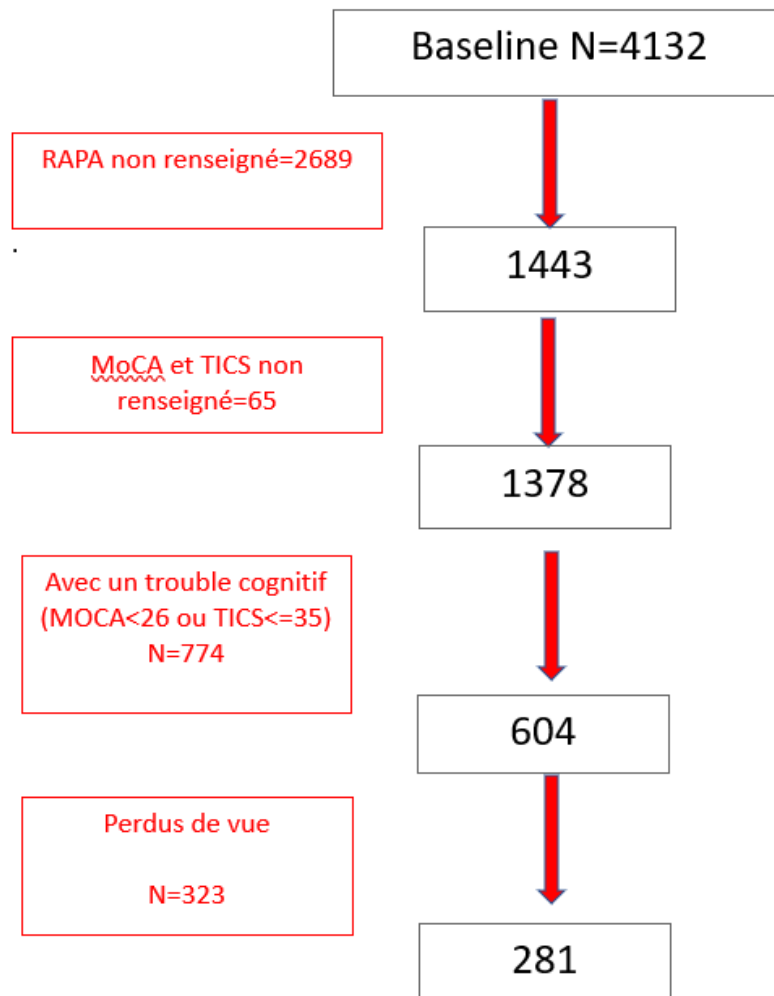


Figure 26: Flow Chart de l'étude CETI



Figure 27: Distribution des sous-scores du RAPA dans la cohorte CETI

4.4.3. Conclusion

Les premiers résultats des données de la cohorte CETI présentent des liens différents entre l'activité physique et la déficience cognitive légère, en fonction du type d'activité réalisé. Le sous-score de force musculaire et de flexibilité est significativement lié à une baisse de la survenue des troubles cognitifs légers tandis que les activités d'aérobic ne présentent pas de lien significatif.

Le faible effectif des données de la cohorte CETI ne permet pas de conclure sur la relation entre les activités physiques et la cognition. Cependant, ces résultats comparés à ceux de la cohorte 3C et FréLE permettent de justifier l'analyse par type d'activité physique sur l'évolution de la cognition, d'où l'intérêt d'un recueil spécifique chez les personnes âgées. Les résultats seront à conforter sur un effectif plus important d'une autre vague de recueil. Néanmoins, ils montrent que parmi les activités physiques, les activités pour améliorer la flexibilité et la force musculaire, semblent plus adaptés aux personnes âgées dans la prévention du déclin cognitif.

4.5. Résultat 5 : Premiers résultats avec les données de la cohorte Proof

L'objectif de l'étude était d'évaluer le lien entre l'activité physique et différents domaines cognitifs, avec un questionnaire différent des autres cohortes, sur une population de personnes âgées en bonne santé.

4.5.1. Méthodes

La cohorte Proof est une étude prospective dans la population générale, mise en place en 2001 pour évaluer l'activité du Système Nerveux Autonome (SNA) comme indicateur pronostic d'évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Les individus âgés ont été tirés au sort sur les listes électorales de la ville de St-Etienne. Les conditions d'inclusion sont : être sans antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, et non insulino-dépendants.

Dans le cadre de notre étude, nous avons sélectionné les individus sans données manquantes sur les questionnaires d'activité physique et de cognition, sur les variables d'ajustement à l'inclusion, et ayant au moins un test cognitif renseigné au 4^{ème} suivi.

➤ Evaluation de la cognition

La cognition a été évaluée en vague 1 et en vague 4, grâce à une batterie de tests neurologiques donnant une vision globale de la cognition (le MMSE) et sur différents domaines cognitifs : la mémoire (Benton, FCSRT libre et indicé), l'attention (Trail Making Test A) et les fonctions exécutives (Trail Making Test B, Isaac, les interférences de Stroop, les Codes de WAIS III). Deux échelles d'autoévaluation de la cognition et de la plainte mnésique ont été utilisées.

➤ Evaluation de l'activité physique

L'activité physique a été évaluée à travers différents domaines : domestique, professionnelle, transport, repas et toilettes, déplacements, loisirs, sport et le sommeil. Nous avons choisi d'inclure uniquement les activités produisant une consommation d'énergie. Nous avons ainsi constitué 4 types

d'activité physique : le mode de vie (travaux domestiques, courses, bricolage, déplacements), les activités sportives, les loisirs (jardinage, promenade) et la marche seule.

➤ Analyses statistiques

Une comparaison des inclus et exclus a été réalisée grâce à des tests du Khi^2 ou de Wilcoxon. Nous avons analysé l'évolution négative de la cognition en comparant les résultats des tests cognitifs entre la vague 1 et la vague 4. Dans un premier temps, les sous-scores d'activité physique ont été catégorisés en classes à l'aide de l'utilisation de splines dans un modèle de régression logistique sur l'évolution négative de la cognition globale (MMSE). Puis l'effet des facteurs d'activité physique a été testé sur chaque test cognitif par régression logistiques ajustées sur l'âge, le sexe, et le niveau d'éducation, puis sur des variables de comorbidités.

4.5.2. *Résultats*

Le nombre d'exclus dans la sélection des individus représente 50% de la population d'origine. Entre la vague 1 et la vague 4, 323 individus ont été perdus : 89 sont décédés (8,8% de l'échantillon initial), 23 sont perdus de vue (2,3%), 88 sont rentrés en institution suite à une perte d'autonomie (8,7%) et 123 n'ont pas souhaité poursuivre l'étude (12,2%). Le reste (n=181) correspond aux individus dont les données cognitives, les données sur l'activité physique ou les covariables étaient manquantes. Les individus exclus avaient plus d'antécédents cardiovasculaires, et moins d'hypertension.

L'échantillon d'étude est donc de 507 individus d'âge médian 67 ans à l'inclusion, et constitué de 58,4% d'hommes. Les personnes âgées ne réalisaient pas d'activités sportives pour 53% d'entre elles (20,3% pour la marche). La modélisation par spline de l'évolution négative du MMSE entre l'inclusion et la vague 4 a donné les classes suivantes pour les sous-scores d'activité physique :

- Mode de vie: moins de 2h45 par jour – entre 2h45 et 4h15 par jour - -plus de 4h15 par jour
- Loisirs: moins de 30 min par jour – entre 30 min et 1h30 par jour – plus de 1h30 par jour
- Activités sportives: pas d'activité – moins de 15 min par jour - plus de 15 min par jour
- Marche: pas d'activité - moins de 20 min par jour - plus de 20 min par jour

Les activités sportives de plus de 15 min par jour diminuent le risque d'évolution négative du TMTA (OR[IC]= 0,60 [0,37-0,97]). Les activités liées au mode de vie diminuent la plainte mnésique (OR[IC]= 0,52 [0,30-0,92] et 0,51 [0,28-0,94]), les activités modérées liées au mode de vie diminuent le risque de baisse de la cognition globale (OR[IC]= 0,55 [0,32-0,95]) tandis que les activités élevées diminuent le risque de perte de performance du FCSRT libre et indicé (OR[IC]= 0,51 [0,27-0,97]). Les activités de loisirs entre 30 min et 1h30 par jour semblent par contre être liées à de moindre performances cognitives au suivi et de manière significative pour le code de WAIS III (OR[IC]= 2,63 [1,43-4,83]). La marche n'est pas significativement liée à l'évolution de la cognition au cours du suivi.

Tableau 7: Risque d'évolution négative des performances cognitives en fonction des sous-scores du POPAQ

Test n/N	Activités Sportives		Mode de vie		Loisirs		Marche	
	Minutes	OR (IC)	Minutes	OR (IC)	Minutes	OR (IC)	Minutes	OR (IC)
MMSE 197 /505	0	-	[0 ;165[-	[0 ;30[-	0	-
]0 ;15[1.26 (0.81;1.94)	[165 ;255[0.55 (0.32; 0.95)	[30 ;90[1.13 (0.71;1.80)]0 ;20]	1.21 (0.74; 1.97)
	>=15	1.32 (0.82;2.14)	>=255	0.82 (0.45;1.51)	>=90	1.15 (0.71;1.87)	>20	1.24 (0.75;2.05)
Benton 206 /501	0	-	[0 ;165[-	[0 ;30[-	0	-
]0 ;15[1.28 (0.83;1.98)	[165 ;255[1.44 (0.84;2.46)	[30 ;90[0.65 (0.41;1.05)]0 ;20]	0.99 (0.60;1.62)
	>=15	1.06 (0.66;1.71)	>=255	1.45 (0.80; 2.63)	>=90	0.75 (0.46;1.22)	>20	0.76 (0.46;1.27)
TMTA 266 /502	0	-	[0 ;165[-	[0 ;30[-	0	-
]0 ;15[0.65 (0.42;1.00)	[165 ;255[0.73 (0.42;1.25)	[30 ;90[1.24 (0.78;1.97)]0 ;20]	0.75 (0.46;1.23)
	>=15	0.60 (0.37;0.97)	>=255	0.92 (0.51;1.66)	>=90	1.17 (0.72;1.90)	>20	0.63 (0.38;1.05)
FCSRT libre 343 /505	0	-	[0 ;165[-	[0 ;30[-	0	-
]0 ;15[1.14 (0.72;1.81)	[165 ;255[1.11 (0.64;1.95)	[30 ;90[1.18 (0.71;1.96)]0 ;20]	1.09 (0.65;1.84)
	>=15	1.19 (0.72;1.98)	>=255	0.68 (0.36;1.27)	>=90	1.63 (0.97;2.75)	>20	1.18 (0.70;2.02)
FCSRT libre et indicé 152 /505	0	-	[0 ;165[-	[0 ;30[-	0	-
]0 ;15[0.91 (0.57;1.46)	[165 ;255[0.62 (0.34;1.11)	[30 ;90[0.67 (0.40;1.12)]0 ;20]	0.91 (0.53;1.56)
	>=15	0.72(0.43;1.18)	>=255	0.51 (0.27;0.97)	>=90	0.74 (0.43;1.26)	>20	0.77 (0.45;1.33)
Interférence Stroop 276 /490	0	-	[0 ;165[-	[0 ;30[-	0	-
]0 ;15[0.79 (0.51; 1.22)	[165 ;255[0.61 (0.35; 1.05)	[30 ;90[1.20 (0.75;1.93)]0 ;20]	0.89 (0.55;1.47)
	>=15	1.34 (0.83; 2.16)	>=255	0.68 (0.38; 1.24)	>=90	1.20 (0.73; 1.95)	>20	1.14 (0.69;1.89)
Code WAIS III 370 /480	0	-	[0 ;165[-	[0 ;30[-	0	-
]0 ;15[0.87 (0.51;1.48)	[165 ;255[0.55 (0.28;1.10)	[30 ;90[2.63 (1.43; 4.83)]0 ;20]	0.85 (0.46;1.58)
	>=15	0.87 (0.49;1.55)	>=255	0.48 (0.23;1.01)	>=90	1.57 (0.81;3.03)	>20	1.16 (0.63; 2.15)
EVA 279 /504	0	-	[0 ;165[-	[0 ;30[-	0	-
]0 ;15[1.12 (0.73; 1.72)	[165 ;255[0.52 (0.30;0.92)	[30 ;90[1.25 (0.79; 1.98)]0 ;20]	1.26 (0.77;2.06)
	>=15	0.90 (0.56; 1.44)	>=255	0.51 (0.28; 0.94)	>=90	1.10 (0.68;1.79)	>20	1.57 (0.95;2.60)

4.5.3. Conclusion

Les résultats de la cohorte Proof sont en adéquation avec les précédents résultats trouvés : les activités de mode de vie (travaux domestiques, courses, bricolage, déplacements) sont liées à une diminution du risque de moindre performance cognitive au cours du temps ainsi qu'aux plaintes mnésiques. Les résultats sur les autres activités devront être confirmés sur un effectif plus grand pour conclure, compte tenu des résultats non stables avec l'ajustement sur les comorbidités. De plus, la non publication des sous-scores du questionnaire POPAQ et le nombre de perdus de vue ne nous permet pas de conclure sur les résultats obtenus.

Conclusion

Partie 5 : Discussion et perspectives

5. Discussion et perspectives

L'objectif de la recherche était d'étudier le lien entre les types d'activité physique et le vieillissement cognitif chez les personnes âgées vivant en communauté en choisissant les indicateurs et les méthodes d'analyses statistiques appropriées aux personnes âgées, aux données longitudinales et aux variables dépendantes continues. Pour cela, plusieurs cohortes ont été mises à disposition : la cohorte des Trois Cités (3C), la cohorte canadienne FréLE, la cohorte canadienne Cetié et la cohorte stéphanoise PROOF. Compte tenu de la nature des données longitudinales, nous avons modélisé la relation entre la quantité des différents types d'activité physique par spline, la survenue de la démence et des troubles cognitifs par un modèle de survie (Cox), l'évolution des performances cognitives par des modèles linéaires mixtes (effets fixes et aléatoires). Les questionnaires de recueil de l'activité physique utilisés dans les cohortes ont permis d'analyser différents types d'activité physique, et pour la plupart des questionnaires, ce recueil était spécifique aux personnes âgées.

5.1. Discussion

Le lien entre l'activité physique et le déclin cognitif est couramment discuté dans la littérature. Bien que plusieurs études suggèrent qu'il peut améliorer la fonction cognitive et réduire le déclin cognitif [229], le débat se poursuit quant à l'ampleur de ses effets, aux domaines cognitifs les plus touchés et aux effets des différents types d'activité physique. Sabia et al [112], dans une vaste étude de cohorte, n'ont trouvé aucune preuve d'un effet neuroprotecteur de l'activité physique. Deux hypothèses pourraient expliquer ce résultat contradictoire : la manière dont les activités ont été évaluées chez les personnes âgées et les outils utilisés pour évaluer le déclin cognitif. Quelques cohortes ont étudié les différents types d'activité physique mais n'ont pas étudié les activités domestiques [128]. L'objectif de ce projet de recherche était d'analyser les associations entre les activités de loisirs, domestiques, professionnelles ou bénévolat, et sportives, avec l'incidence des démences, des troubles cognitifs légers et modérés ou d'un déclin cognitif chez les personnes âgées vivant en communauté.

La cohorte française 3C est une cohorte observationnelle prospective de 3 villes (Bordeaux, Dijon, Montpellier) sur des individus âgés de plus de 65 ans. L'étude de 1550 individus indemnes de démence en baseline a montré que le risque de démence à 5 ans diminuait chez les individus ayant une activité domestique et de transport modérée (HR [IC]= 0,55 [0,35–0,87]) ou élevée (HR [IC]= 0,62 [0,38–1,01])

par rapport aux individus ayant une activité légère. Avec les données 3C, nous avons aussi constaté dans l'étude de 1697 individus, une augmentation significative des performances cognitives à 8 ans et spécifiquement des fonctions exécutives et de la fluence verbale, chez les individus réalisant modérément à plus élevée, une activité domestique et de transport. La cohorte canadienne FrÉLE a permis sur 1271 individus âgés de plus de 65 ans, de présenter une diminution du risque à 2 ans de trouble cognitif modéré (OR [IC]=0,31 [0,14-0,67]) avec la pratique d'activité domestique. Enfin, la cohorte canadienne CETI constitué de 281 individus pour notre étude a montré un effet positif des activités sportives de force musculaire et de flexibilité sur la cognition. Quant à la cohorte stéphanoise Proof, sur 507 individus suivis entre 2002 et 2010, aucune relation n'a pu être mise en évidence entre les activités sportives (y compris la marche seule) et une diminution du risque du déclin cognitif.

5.1.1. Les activités domestiques

L'utilisation des sous-scores d'activité physique a permis de mettre en valeur l'effet des types d'activités plutôt qu'un effet global de l'activité physique. Très peu d'études considèrent les activités de la vie en général comme des activités physiques à part entière. La majorité des études considèrent l'activité physique comme le volume d'exercice physique réalisés, c'est-à-dire des activités programmées et répétées, en lien avec des activités plus sportives (fitness, aérobie). Pourtant, nos résultats ont montré que les activités de mode de vie (activités domestiques, jardinage) diminuaient le risque de démence ou de diminution des performances cognitives. Les activités liées au mode de vie peuvent ainsi contribuer à favoriser un vieillissement cognitif réussi [230] en influençant certains domaines cognitifs. Elles doivent donc être considérées comme des activités physiques à part entière [117] dans la recherche de facteurs protecteurs de la démence et de la baisse des performances cognitives. Les activités domestiques sont des activités de mode de vie, comme les activités sociales, qui influencent certains domaines cognitifs chez les personnes âgées et particulièrement la vitesse de traitement [230]. Les activités domestiques et de transport sont très importantes pour les personnes âgées car elles représentent une grande partie de leurs activités quotidiennes. Leur effet sur la cognition ne serait donc pas dû à l'intensité de l'activité comme pour les activités sportives, mais plutôt à la fréquence de ces activités. L'hypothèse métabolique sur le mécanisme entre l'activité physique et la cognition renforce cette idée: plus l'activité est longue, plus elle induit des changements de fond dans le processus neuronal.

5.1.2. Questionnaire d'activité physique

La relation significative entre les activités domestiques et de transport et la cognition, que ce soit dans la cohorte 3C ou Fréle, justifie l'utilisation de questionnaires spécifiques aux personnes âgées. En effet, le changement de mode vie lié au passage à la retraite et les comorbidités bousculent les activités habituellement réalisées à l'âge adulte. Les personnes âgées réalisent plus de tâches domestiques intérieures ou extérieures (ménage, jardinage, bricolage), moins d'activités intenses (fin des activités professionnelles et moins de sports intenses) et plus d'activités qui correspondent à leurs capacités (exercices de force musculaire ou de flexibilité). Pour autant, ces activités plus fonctionnelles et de plus faible intensité sont peu représentées dans les questionnaires d'activité physique. Une étude [231] a recensé 18 questionnaires utilisés pour les personnes âgées dont Voorrips, PASE et RAPA. Certains questionnaires ont des cibles très larges (18-75 ans pour le Global Physical Activity Questionnaire). Chaque élément des questionnaires a été classifié et les résultats montrent que 43,7% des items concernaient les activités sportives, 14,3% les activités liées à la marche et seulement 9,2% étaient liés aux tâches domestiques. Pour Eckert et Lange [231], il est nécessaire que les questionnaires s'adaptent aux comportements des personnes âgées, que ce soit sur les activités fonctionnelles, de faible intensité ou sédentaires. Nos résultats sur les différentes cohortes ont permis de constater l'apport des questionnaires spécifiques aux personnes âgées, et notamment l'évaluation des activités non sportives mais physiques comme les tâches domestiques.

5.1.3. Quantité d'activité physique

Considérer que la relation entre l'activité physique et la cognition est linéaire, est une erreur. L'utilisation des splines a permis de démontrer l'effet non linéaire de la quantité d'activité sur la démence et la cognition, et de donner des seuils liés à la courbe dose-réponse plutôt qu'à un choix arbitraire de classes (tertiles par exemple). La méthode des splines pour modéliser les relations dose-réponse avait déjà été utilisée dans plusieurs études sur l'activité physique. Dans une étude sur le lien entre activité physique et cancer de la prostate [232], l'utilisation des tertiles présentait un risque de diminution du risque de cancer à partir des activités élevés (MET supérieur à 166 h/wk) alors que la courbe spline montrait une diminution significative du risque à partir de 200 h/wk soit le dernier quartile. Dans une autre étude sur les accidents vasculaires cérébraux [233], l'utilisation quantitative de l'activité physique a permis de constater l'association en forme de U ou J sur le risque d'AVC

hémorragique, phénomène qui n'aurait pas pu être constaté avec l'utilisation classique de la catégorisation de l'activité physique en léger, modéré et intense. L'utilisation de splines pour l'activité physique mesurée par un accéléromètre, a aussi permis d'observer des associations dose-réponse non linéaires avec le risque de mortalité [234]. L'utilisation quantitative des scores d'activités physiques a ainsi permis d'observer dans nos cohortes, l'effet non linéaire de l'activité physique sur la cognition, déjà constaté sur d'autres pathologies.

5.1.4. Les méthodes statistiques

Nos recherches sur les types d'activité physiques et leur effet dose-réponse sur la survenue de la démence et l'évolution des performances cognitives n'auraient pas été possibles sans l'utilisation des méthodes statistiques adaptées aux données longitudinales, continues et répétées. Pour arriver à synthétiser les résultats sur la relation entre l'activité physique et la cognition, il est nécessaire que l'ensemble des études utilisent des méthodes d'analyses adaptées.

5.2. Perspectives

5.2.1. Prévention

Une récente méta-analyse [235] a recensé 229 études prospectives et 153 essais randomisés sur la prévention de la maladie d'Alzheimer. Parmi les facteurs suggérés, 10 présenteraient des preuves solides : l'éducation, l'activité cognitive, l'indice de masse corporelle dans un âge plus avancé, l'hyperhomocystéinémie, la dépression, le stress, le diabète, un traumatisme crânien, l'hypertension à l'âge adulte et l'hypotension orthostatique. L'activité physique est incluse dans les 9 facteurs avec des preuves plus faibles : l'obésité en milieu de vie, la perte de poids à la fin de vie, l'exercice physique, le tabagisme, le sommeil, les maladies vasculaires cérébrales, la fragilité, la fibrillation auriculaire et la vitamine C. Mais la recommandation sur la prévention de la maladie d'Alzheimer est faite sur l'exercice physique et non l'activité physique dans sa globalité, en incluant les activités domestiques. Enfin, dans la majorité des cas, l'activité physique est évaluée à un âge adulte et non à un âge plus avancé. Nos travaux montrent que l'activité physique est un facteur permettant de réduire le risque de démence

et de déclin cognitif mais ils montrent que chez les personnes âgées, il ne s'agit pas d'activités sportives mais d'activités fonctionnelles de la vie courante (les tâches domestiques, les transports, les exercices de force musculaires ou de flexibilité). Comme indiqué par la HAS dans son rapport sur la prescription d'activité physique et sportive [236], l'activité physique peut intervenir en prévention primaire pour réduire le risque mais aussi en prévention secondaire et tertiaire pour réduire les troubles et ralentir le déclin chez les personnes âgées démentes (preuves des études d'intervention [237]). Les activités physiques journalières sont une activité physique à mettre en avant car contrairement aux activités sportives, elles sont régulières et automatiques chez les personnes âgées. Il est donc important que la personne âgée puisse rester le plus longtemps possible autonome, afin de rester dans une dynamique positive et que si une assistance est nécessaire, elle se limite aux besoins identifiés tout en stimulant la personne âgée pour qu'elle continue les activités encore possibles.

5.2.2. Perspectives personnelles

Dans la continuité des travaux effectués, la recherche sur le lien entre l'activité physique et la cognition sera prolongée de différentes façons. L'accès à d'autres cohortes va permettre de confirmer par la même méthodologie l'effet des activités physiques non sportives. Pour cela, des cohortes comme la cohorte européenne SHARE ou la cohorte irlandaise TILDA sont envisagées. De plus, des modèles statistiques sur le changement d'état des individus seront développés (modèles multi-états). Ces modèles nous permettront d'analyser les différents stades de la cognition mais aussi de la fragilité ou de la dépendance des personnes âgées. L'autonomie des personnes âgées permet de garder fonctionnelles les activités domestiques. Il sera donc intéressant d'analyser les différents états d'autonomie et de pratiques d'activités physique, pour étudier la relation avec la cognition. Le vieillissement de la population est inéluctable. Il ne doit pas se résumer à un vieillissement négatif, synonyme de perte d'autonomie que ce soit physique ou cognitif. Il est donc important de réduire les facteurs de risque d'un vieillissement dégradé que ce soit pour l'individu mais aussi pour notre société.

Bibliographie

1. Blanpain N. De 2,8 millions de seniors en 1870 en France à 21,9 millions en 2070 ? In: INSEE, editor. France, portrait social: Edition 2018; 2018. p. 11–24.
2. Carrère A, Dubost C-L. État de santé et dépendance des seniors. In: INSEE, editor. France, portrait social: Edition 2018; 2018. p. 71–88.
3. Libault D. Concertation Grand âge et autonomie; 2019.
4. Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées; décembre 2017.
5. OMS. Projet de plan mondial d'action de santé publique contre la démence: Rapport du directeur général; 3 avril 2017.
6. Dubois B, Villain N. Alzheimer's: Are we winning the fight? Not so sure. *Revue Neurologique*. 2020;176:299–300. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.006.
7. Bertsch J, Lobjois* R, Maquestiaux* F, Benguigui* N. Vieillissement cognitif et effets de l'exercice. *Bulletin de psychologie*. 2005;Numéro 475:39. doi:10.3917/bupsy.475.0039.
8. Whitehead M, Dahlgren G. What can be done about inequalities in health? *Lancet* 1991. doi:10.1016/0140-6736(91)91911-d.
9. Murman D. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*. 2015;36:111–21. doi:10.1055/s-0035-1555115.
10. Craik F. *Memory, Attention, and Aging*: Routledge; 2016.
11. Gély-Nargeot MC, Mure C, Guérin-Langlois C, Martin K, Descours I. Effet du vieillissement cognitif sur les performances mnésiques. *La Presse Médicale*. 2000;29:849–57.
12. Ska B, Joannette Y. Vieillissement normal et cognition. *Med Sci (Paris)*. 2006;22:284–7. doi:10.1051/medsci/2006223284.
13. INSERM, editor. *Maladie d'Alzheimer: Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*; 2007.

14. Brion S, Massé G. Historique des démences séniles et préséniles. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2009;167:224–9. doi:10.1016/j.amp.2009.01.001.
15. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025; 2017.
16. Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:493–502. doi:10.1007/s10654-013-9818-7.
17. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:1129–34. doi:10.1111/j.1532-5415.1992.tb01802.x.
18. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction - An analysis of protective and modifiable factors; 2014.
19. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : suivi médical des aidants naturels. Saint-Denis La Plaine; Fev 2010.
20. American psychiatric association. Diagnostic criteria from DSM-V. Washington D.C.: The Association; 2013.
21. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96. 4th ed. Washington, DC; 1998.
22. Fineltain L. Les classifications en psychiatrie. *Bulletin de psychiatrie*. 07/04/2011;20.
23. American psychiatric association. Mini DSM-5®: Critères diagnostiques. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
24. Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Alimentation et prévention du déclin cognitif et de la démence. *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences*. Septembre 2007.
25. Camicioli R. Distinguer les différents types de démences. *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences*. Juin 2006;5.
26. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol*. 2010;119:421–33. doi:10.1007/s00401-010-0654-5.

27. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54:S10-5.
28. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54:S4-9.
29. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45:131–51. doi:10.1159/000486546.
30. Carrion C, Folkvord F, Anastasiadou D, Aymerich M. Cognitive Therapy for Dementia Patients: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46:1–26. doi:10.1159/000490851.
31. Marques CLS, Borgato MH, Moura Neto Ed, Bazan R, Luvizutto GJ. Physical therapy in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Fisioter. Pesqui*. 2019;26:311–21. doi:10.1590/1809-2950/18037226032019.
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12:189–98.
33. Folstein MF, Folstein SE, White T, Messer MA. Mini-Mental State Examination Second Edition | MMSE-2: Psychological Assessment Resources Inc; 2010.
34. French TM. Primary Mental Abilities. By L. L. Thurstone. Chicago: University of Chicago Press, 1938. 116. pp. *The Psychoanalytic Quarterly*. 1939;8:534–55. doi:10.1080/21674086.1939.11925404.
35. Benton AL. Problems of Test Construction in the Field of Aphasia. *Cortex*. 1967;3:32–58. doi:10.1016/S0010-9452(67)80005-4.
36. Isaacs B, Akhtar AJ. The set test: a rapid test of mental function in old people. *Age Ageing*. 1972;1:222–6. doi:10.1093/ageing/1.4.222.
37. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*. 1973;123:467–70. doi:10.1192/bjp.123.4.467.
38. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271–6. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271.

39. Amieva H, Le Goff M, Stoykova R, Lafont S, Ritchie K, Tzourio C, et al. Trail Making Test A et B (version sans correction des erreurs) : normes en population chez des sujets âgés, issues de l'étude des trois Cités. *Revue de neuropsychologie*. 2009;1:210. doi:10.3917/rne.013.0210.
40. Benton Sivan A, Benton AL. *Benton visual retention test: Manual*. 5th ed. Bloomington, Minn.: Pearson; 1992.
41. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*. 2005;128:1093–101. doi:10.1093/brain/awh451.
42. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988;38:900–3. doi:10.1212/wnl.38.6.900.
43. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*. 1987;3:13–36. doi:10.1080/87565648709540361.
44. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calacis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: Adam S, Agniel A, editors. *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseille: Solal; 2004. p. 25–47.
45. Buschke H. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol*. 1984;6:433–40. doi:10.1080/01688638408401233.
46. Amieva H, Carcaillon L, Rouze L, Alzit-Schuermans P, Millet X, Dartigues JF, Fabrigoule C. Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items : normes en population générale chez des sujets âgés issues de l'étude des 3 Cités. *Revue Neurologique*. 2007;163:205–21. doi:10.1016/S0035-3787(07)90392-6.
47. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *American Geriatrics Society*. 2005;53:695–9.
48. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Québec. Fiche outil: échelle MoCA (Montreal Cognitive assessMent). 2015. http://www.gmfnouvellebeauce.com/wp-content/uploads/2018/02/INESSS_FicheOutil_Echelle_MoCA.pdf.
49. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry*. 2007;52:329–32. doi:10.1177/070674370705200508.

50. Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, Pankratz VS, Christianson TJH, Petersen RC, Rocca WA. Validation of the telephone interview for cognitive status-modified in subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or dementia. *Neuroepidemiology*. 2010;34:34–42. doi:10.1159/000255464.
51. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18:643–62. doi:10.1037/h0054651.
52. Wechsler D. *WAIS-III: Administration and scoring manual : Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3rd ed. [San Antonio, Tex]: Psychological Corporation; 1997.
53. Grégoire J. Chapitre 4. La Wechsler Adult Intelligence Scale 3e édition (WAIS-III). In: Grégoire J, editor. *L'examen clinique de l'intelligence de l'adulte*. Bruxelles: Mardaga; 2013. p. 151–218.
54. Mac Nair D, Kahn R. Self assessment of cognitive deficits (CDS). *Assessment in geriatric psychopharmacology*. 1983:137–83.
55. Derouesné C, Dealberto MJ, Boyer P, Lubin S, Sauron B, Piette F, et al. Empirical evaluation of the 'Cognitive Difficulties Scale' for assessment of memory complaints in general practice: A study of 1628 cognitively normal subjects aged 45-75 years 1993. doi:10.1002/GPS.930080712.
56. Sabbagh N, Thomas Antérion C, Girtanner C, Cadet L, Vincent Grangette F, Gonthier R. L'autoévaluation de la santé par une échelle visuelle analogique chez des sujets âgés ressentant une douleur ou ayant une démence débutante. *La Revue de Médecine Interne*. 2000;21:416–20. doi:10.1016/S0248-8663(00)88951-1.
57. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey KJ. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e022846. doi:10.1136/bmjopen-2018-022846.
58. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396:413–46. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
59. Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M. Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;64:1077–83. doi:10.3233/JAD-180141.
60. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data

- from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;66:177–83. doi:10.1136/jnnp.66.2.177.
61. Podcasy JL, Epperson CN. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18:437–46.
62. Vegeto E, Villa A, Della Torre S, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, et al. The Role of Sex and Sex Hormones in Neurodegenerative Diseases. *Endocr Rev*. 2020;41:273–319. doi:10.1210/endrev/bnz005.
63. Hsiung G-YR, Sadovnick AD. Genetics and dementia: Risk factors, diagnosis, and management. *Alzheimer's & Dementia*. 2007;3:418–27. doi:10.1016/j.jalz.2007.07.010.
64. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2016. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.012.
65. Rosvall L, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Graff C, Fratiglioni L. APOE-related mortality: effect of dementia, cardiovascular disease and gender. *Neurobiology of Aging* 2009. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.003.
66. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25:289–304. doi:10.1097/WAD.0b013e318211c83c.
67. Le Carret N, Lafont S, Mayo W, Fabrigoule C. The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Developmental Neuropsychology*. 2003;23:317–37. doi:10.1207/S15326942DN2303_1.
68. Xu W, Tan L, Wang H-F, Tan M-S, Tan L, Li J-Q, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol*. 2016;53:3113–23. doi:10.1007/s12035-015-9211-5.
69. Xue B, Cadar D, Fleischmann M, Stansfeld S, Carr E, Kivimäki M, et al. Effect of retirement on cognitive function: the Whitehall II cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:989–1001. doi:10.1007/s10654-017-0347-7.
70. Meng A, Nexø MA, Borg V. The impact of retirement on age related cognitive decline - a systematic review. *BMC Geriatr*. 2017;17:160. doi:10.1186/s12877-017-0556-7.
71. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47:2015–28. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.

72. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS ONE*. 2015;10:e0118333. doi:10.1371/journal.pone.0118333.
73. Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:1192–9. doi:10.1002/acn3.633.
74. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzingler M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11:1. doi:10.1186/s13195-018-0453-0.
75. Schwarzingler M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, Baillet S, et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Public Health*. 2018;3:e124–e132. doi:10.1016/S2468-2667(18)30022-7.
76. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, Dugravot A, Akbaraly T, Britton A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2018;362:k2927. doi:10.1136/bmj.k2927.
77. Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934–44. doi:10.1001/jama.2020.4249.
78. Ou Y-N, Tan C-C, Shen X-N, Xu W, Hou X-H, Dong Q, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020;76:217–25. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993.
79. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3119–25. doi:10.1093/eurheartj/ehy288.
80. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasani RS, Greenberg SM, Seshadri S. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017;89:2447–54. doi:10.1212/WNL.0000000000004741.
81. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016;39:300–7. doi:10.2337/dc15-1588.

82. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD003804. doi:10.1002/14651858.CD003804.pub2.
83. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6:e000563. doi:10.1136/bmjdr-2018-000563.
84. Xue M, Xu W, Ou Y-N, Cao X-P, Tan M-S, Tan L, Yu J-T. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Research Reviews.* 2019;55:100944. doi:10.1016/j.arr.2019.100944.
85. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alpérovitch A. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007. doi:10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52.
86. Loef M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging.* 2012;16:626–30. doi:10.1007/s12603-012-0097-x.
87. Hughes TF, Andel R, Small BJ, Borenstein AR, Mortimer JA, Wolk A, et al. Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18:413–20. doi:10.1097/JGP.0b013e3181c65250.
88. Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1367:31–7. doi:10.1111/nyas.13047.
89. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner EJ, Kivimäki M, Sabia S. Association of Midlife Diet With Subsequent Risk for Dementia. *JAMA* 2019. doi:10.1001/jama.2019.1432.
90. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, Aparicio S, Crespo J, Lopez LD, et al. Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacol Res.* 2018;131:32–43. doi:10.1016/j.phrs.2018.03.012.
91. Holland TM, Agarwal P, Wang Y, Leurgans SE, Bennett DA, Booth SL, Morris MC. Dietary flavonols and risk of Alzheimer dementia. *Neurology.* 2020;94:e1749-e1756. doi:10.1212/WNL.0000000000008981.
92. Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006;63:1312–7. doi:10.1001/archneur.63.9.1312.

93. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, Luchini C, Solmi M, Manzato E, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;72:87–94. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.11.017.
94. Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J, Nyberg ST, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement.* 2018;14:601–9. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.016.
95. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, Egan K. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;8:165–78. doi:10.1016/j.dadm.2017.05.007.
96. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:530–8. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530.
97. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013;202:329–35. doi:10.1192/bjp.bp.112.118307.
98. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5:e008853. doi:10.1136/bmjopen-2015-008853.
99. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimäki M, Sabia S. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:712–8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0660.
100. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry.* 2017;7:e1117. doi:10.1038/tp.2017.90.
101. Rostamian S, Mahinrad S, Stijnen T, Sabayan B, Craen AJM de. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke.* 2014;45:1342–8. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004658.

102. Kuźma E, Lourida I, Moore SF, Levine DA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1416–26. doi:10.1016/j.jalz.2018.06.3061.
103. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, Merriman NA, Donnelly N, Rohde D, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J.* 2019;4:160–71. doi:10.1177/2396987318825484.
104. Pendlebury ST, Rothwell PM. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *The Lancet Neurology.* 2019;18:248–58. doi:10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
105. Song R, Xu H, Dintica CS, Pan K-Y, Qi X, Buchman AS, et al. Associations Between Cardiovascular Risk, Structural Brain Changes, and Cognitive Decline. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2525–34. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.053.
106. Letellier N, Choron G, Artaud F, Descatha A, Goldberg M, Zins M, et al. Association between occupational solvent exposure and cognitive performance in the French CONSTANCES study. *Occup Environ Med.* 2020;77:223–30. doi:10.1136/oemed-2019-106132.
107. Letellier N, Gutierrez L-A, Carrière I, Gabelle A, Dartigues J-F, Dufouil C, et al. Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: The Three-City cohort. *Alzheimers Dement.* 2018;14:473–82. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.015.
108. Carey IM, Anderson HR, Atkinson RW, Beevers SD, Cook DG, Strachan DP, et al. Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England. *BMJ Open.* 2018;8:e022404. doi:10.1136/bmjopen-2018-022404.
109. Chen H, Kwong JC, Copes R, Hystad P, van Donkelaar A, Tu K, et al. Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study. *Environment International.* 2017;108:271–7. doi:10.1016/j.envint.2017.08.020.
110. WHO. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
111. Hörder H, Johansson L, Guo X, Grimby G, Kern S, Östling S, Skoog I. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology.* 2018;90:e1298-e1305. doi:10.1212/WNL.0000000000005290.

112. Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2017;357:1–12. doi:10.1136/bmj.j2709.
113. Souto Barreto P de, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y. Exercise Training for Preventing Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Clinically Meaningful Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73:1504–11. doi:10.1093/gerona/glx234.
114. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, Sabia S, Nyberg ST, Alfredsson L, et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:l1495. doi:10.1136/bmj.l1495.
115. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100:126–31.
116. Organisation mondiale de la santé. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010.
117. Lee I-M. *Epidemiologic Methods in Physical Activity Studies*: Oxford University Press; 2008.
118. Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES). Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité; Février 2016.
119. Tremblay M. Utilisation standardisée des termes « sédentarité » et « comportements sédentaires ». *Science & Motricité*. 2012;73–6. doi:10.1051/sm/2012006.
120. Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ, Hamilton MT. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88:774–87. doi:10.1152/jappl.2000.88.2.774.
121. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard J-C, Oriol M, Gaspoz J-M, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49:1262–7. doi:10.1136/bjsports-2014-094306.
122. Barthélémy J-C, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology*. 2007;29:18–28. doi:10.1159/000108914.

123. Mok A, Khaw K-T, Luben R, Wareham N, Brage S. Physical activity trajectories and mortality: population based cohort study. *BMJ*. 2019;365:l2323. doi:10.1136/bmj.l2323.
124. Warburton DER. Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174:801–9. doi:10.1503/cmaj.051351.
125. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287:742–8. doi:10.1001/jama.287.6.742.
126. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:410–4. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51117.x.
127. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lonnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72:733–9. doi:10.1093/gerona/glw251.
128. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9016924. doi:10.1155/2017/9016924.
129. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Neuropsychiatr*. 2009;39:3–11. doi:10.1017/S0033291708003681.
130. Lee ATC, Richards M, Chan WC, Chiu HFK, Lee RSY, Lam LCW. Intensity and Types of Physical Exercise in Relation to Dementia Risk Reduction in Community-Living Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:899.e1-7. doi:10.1016/j.jamda.2015.07.012.
131. Lee J. The Relationship Between Physical Activity and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Gerontol Nurs*. 2018;44:22–9. doi:10.3928/00989134-20180814-01.
132. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, Beauchet O. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:1205–11. doi:10.1093/gerona/gls107.
133. Gureje O, Ogunniyi A, Kola L, Abiona T. Incidence of and risk factors for dementia in the Ibadan study of aging. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:869–74. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03374.x.

134. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:2508–16. doi:10.1056/NEJMoa022252.
135. Wang H-X, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol*. 2002;155:1081–7. doi:10.1093/aje/155.12.1081.
136. Xu W, Wang HF, Wan Y, Tan CC, Yu JT, Tan L. Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2017;7:e014706. doi:10.1136/bmjopen-2016-014706.
137. Tolppanen AM, Solomon A, Kulmala J, Kareholt I, Ngandu T, Rusanen M, et al. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2015;11:434-443 e6. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.008.
138. Cunningham C, O' Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scand J Med Sci Sports* 2020. doi:10.1111/sms.13616.
139. Miller DI, Taler V, Davidson PSR, Messier C. Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiology of Aging*. 2012;33:622.e29-43. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.020.
140. Kikkert LHJ, Vuillerme N, van Campen JP, Hortobágyi T, Lamothe CJ. Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: A scoping review. *Ageing Research Reviews*. 2016;27:1–14. doi:10.1016/j.arr.2016.02.001.
141. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11:718–26. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.016.
142. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD005381. doi:10.1002/14651858.CD005381.pub4.
143. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014;14:510. doi:10.1186/1471-2458-14-510.

144. Lee S, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim H, Kozakai R, et al. Research relationship between light-intensity physical activity and cognitive function in a community-dwelling elderly population—an 8-year longitudinal study. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:452–3. doi:10.1111/jgs.12119.
145. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001;58:498–504. doi:10.1001/archneur.58.3.498.
146. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *Am J Public Health.* 2005;95:2252–8. doi:10.2105/AJPH.2004.055574.
147. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med.* 2001;161:1703–8.
148. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Disease & Associated Disorders.* 2004;18:57–64.
149. Ho SC, Woo J, Sham A, Chan SG, Yu AL. A 3-year follow-up study of social, lifestyle and health predictors of cognitive impairment in a Chinese older cohort. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1389–96. doi:10.1093/ije/30.6.1389.
150. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004;292:1454–61. doi:10.1001/jama.292.12.1454.
151. Pignatti F, Rozzini R, Trabucchi M. Physical activity and cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2002;162:361–2.
152. Flicker L, Almeida OP, Acres J, Le MTQ, Tuohy RJ, Jamrozik K, et al. Predictors of impaired cognitive function in men over the age of 80 years: results from the Health in Men Study. *Age Ageing.* 2005;34:77–80. doi:10.1093/ageing/afh235.
153. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Förstl H, Bickel H. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med.* 2010;170:186–93. doi:10.1001/archinternmed.2009.498.
154. Wang H-X, Jin Y, Hendrie HC, Liang C, Yang L, Cheng Y, et al. Late life leisure activities and risk of cognitive decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:205–13. doi:10.1093/gerona/gls153.

155. Middleton LE, Manini TM, Simonsick EM, Harris TB, Barnes DE, Tylavsky F, et al. Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Arch Intern Med*. 2011;171:1251–7. doi:10.1001/archinternmed.2011.277.
156. Iwasa H, Yoshida Y, Kai I, Suzuki T, Kim H, Yoshida H. Leisure activities and cognitive function in elderly community-dwelling individuals in Japan: a 5-year prospective cohort study. *J Psychosom Res*. 2012;72:159–64. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.10.002.
157. Willey JZ, Gardener H, Caunca MR, Moon YP, Dong C, Cheung YK, et al. Leisure-time physical activity associates with cognitive decline: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2016;86:1897–903. doi:10.1212/WNL.0000000000002582.
158. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:772–7.
159. Gross AL, Lu H, Meoni L, Gallo JJ, Schrack JA, Sharrett AR. Physical Activity in Midlife is not Associated with Cognitive Health in Later Life Among Cognitively Normal Older Adults. *J Alzheimers Dis*. 2017;59:1349–58. doi:10.3233/JAD-170290.
160. Willey JZ, Park Moon Y, Ruder R, Cheung YK, Sacco RL, Elkind MS v., Wright CB. Physical activity and cognition in the northern Manhattan study. *Neuroepidemiology*. 2014;42:100–6. doi:10.1159/000355975.
161. Duff K, Tometich D, Dennett K. The modified Telephone Interview for Cognitive Status is more predictive of memory abilities than the Mini Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28:193–7. doi:10.1177/0891988715573532.
162. Wang HX, Xu W, Pei JJ. Leisure activities, cognition and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:482–91. doi:10.1016/j.bbadis.2011.09.002.
163. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Ekelund U, Delisle Nyström C, Mora-Gonzalez J, Löf M, et al. Accelerometer Data Collection and Processing Criteria to Assess Physical Activity and Other Outcomes: A Systematic Review and Practical Considerations. *Sports Med*. 2017;47:1821–45. doi:10.1007/s40279-017-0716-0.
164. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health*. 2009;6:790–804. doi:10.1123/jpah.6.6.790.

165. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1381–95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
166. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8:115. doi:10.1186/1479-5868-8-115.
167. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:974–9. doi:10.1249/00005768-199108000-00015.
168. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:936–42. doi:10.1093/ajcn/36.5.936.
169. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:153–62.
170. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) 1999. doi:10.1016/S0895-4356(99)00049-9.
171. Varghese V, Vijayan M, Abraham G, Nishanth S, Mathew M, Parthasarathy R, Mancha N. Rapid assessment of physical activity score in maintenance hemodialysis patients with nutritional assessment. *J Nephroarmacol.* 2019;8:1. doi:10.15171/npj.2019.01.
172. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MMBJ. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) Among Older Adults. *Prev Chronic Dis.* 2006;3.
173. Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, Lee SW, Pulli B, Clemenson GD, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science* 2018. doi:10.1126/science.aan8821.
174. Hillman CH, Weiss EP, Hagberg JM, Hatfield BD. The relationship of age and cardiovascular fitness to cognitive and motor processes. *Psychophysiology.* 2002;39:303–12. doi:10.1017/s0048577201393058.
175. Albinet C. Vieillessement, activité physique et cognition. *Science & Motricité.* 2008;9–36. doi:10.3917/sm.063.0009.

176. Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, Boldogh I. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20:777–83. doi:10.3233/JAD-2010-091531.
177. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:3316–21. doi:10.1073/pnas.0400266101.
178. Baek S-S. Role of exercise on the brain. *J Exerc Rehabil.* 2016;12:380–5. doi:10.12965/jer.1632808.404.
179. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1166–70. doi:10.1093/gerona/61.11.1166.
180. Brown BM, Peiffer J, Rainey-Smith SR. Exploring the relationship between physical activity, beta-amyloid and tau: A narrative review. *Ageing Research Reviews.* 2019;50:9–18. doi:10.1016/j.arr.2019.01.003.
181. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology.* 1995;45:1161–8.
182. Bowen ME. A prospective examination of the relationship between physical activity and dementia risk in later life. *Am J Health Promot.* 2012;26:333–40. doi:10.4278/ajhp.110311-QUAN-115.
183. Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Tsuji I. Changes in time spent walking and the risk of incident dementia in older Japanese people: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Age Ageing.* 2017;46:857–60. doi:10.1093/ageing/afx078.
184. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA.* 2004;292:1447–53. doi:10.1001/jama.292.12.1447.
185. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol.* 2005;161:639–51. doi:10.1093/aje/kwi092.
186. Carrière I. Comparaisons des méthodes d'analyse des données binaires ou ordinales corrélées. Application à l'étude longitudinale de l'incapacité des personnes âgées [Sciences du vivant]. Paris XI: Université Paris Sud; 2005.

187. Molinari N, Dauris J-P, Durand J-F. Regression splines for threshold selection in survival data analysis. *Statist. Med.* 2001;20:237–47. doi:10.1002/1097-0258(20010130)20:2<237::AID-SIM654>3.0.CO;2-I.
188. Gauthier J, Wu QV, Gooley TA. Cubic splines to model relationships between continuous variables and outcomes: a guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:675–80. doi:10.1038/s41409-019-0679-x.
189. Alperovitch A. L'étude des Trois cités : relation entre pathologie vasculaire et démence. *Revue médicale de l'Assurance Maladie.* 2006;37:159. doi:10.3917/top.096.0159.
190. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology.* 2003;22:316–25. doi:10.1159/000072920.
191. Benton A. Manuel pour l'application du test de rétention visuelle.: Applications cliniques et expérimentales. Paris: Centre de Psychologie Appliquée; 1965.
192. Mura T, Baramova M, Gabelle A, Artero S, Dartigues J-F, Amieva H, Berr C. Predicting dementia using socio-demographic characteristics and the Free and Cued Selective Reminding Test in the general population. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:21. doi:10.1186/s13195-016-0230-x.
193. Hertogh EM, Monninkhof EM, Schouten EG, Peeters PH, Schuit AJ. Validity of the modified Baecke questionnaire: comparison with energy expenditure according to the doubly labeled water method. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2008;5:30. doi:10.1186/1479-5868-5-30.
194. Bijnen FC, Caspersen CJ, Feskens EJ, Saris WH, Mosterd WL, Kromhout D. Physical activity and 10-year mortality from cardiovascular diseases and all causes: The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med.* 1998;158:1499–505.
195. Haveman-Nies A, Groot LC de, van Staveren WA, Survey in Europe on, Nutrition, the Elderly: a Concerted Action, Study. Relation of dietary quality, physical activity, and smoking habits to 10-year changes in health status in older Europeans in the SENECA study. *Am J Public Health.* 2003;93:318–23.
196. Pasco JA, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Coulson CE, Brennan SL, et al. Habitual physical activity and the risk for depressive and anxiety disorders among older men and women. *Int Psychogeriatr.* 2011;23:292–8. doi:10.1017/S1041610210001833.

197. Knoops KT, Groot LC de, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. 2004;292:1433–9. doi:10.1001/jama.292.12.1433.
198. Visser M, Launer LJ, Deurenberg P, Deeg DJ. Total and sports activity in older men and women: relation with body fat distribution. *Am J Epidemiol*. 1997;145:752–61.
199. Visser M, Pluijm SM, Stel VS, Bosscher RJ, Deeg DJ, Longitudinal Aging Study A. Physical activity as a determinant of change in mobility performance: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1774–81.
200. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change — report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*. 1986;2:261–76. doi:10.1080/87565648609540348.
201. Thomas SG, Pagura S, Kennedy D. Physical Activity and its Relationship to Physical Performance in Patients With End Stage Knee Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2018;33:745–54.
202. Parkatti T, Deeg DJ, Bosscher RJ, Launer LL. Physical activity and self-rated health among 55- to 89-year-old Dutch people. *J Aging Health*. 1998;10:311–26. doi:10.1177/089826439801000303.
203. Reijneveld SA, Westhoff MH, Hopman-Rock M. Promotion of health and physical activity improves the mental health of elderly immigrants: results of a group randomised controlled trial among Turkish immigrants in the Netherlands aged 45 and over. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:405–11.
204. Carrière I, Norton J, Farré A, Wyart M, Tzourio C, Noize P, et al. Antidepressant use and cognitive decline in community-dwelling elderly people - The Three-City Cohort. *BMC Med*. 2017;15:81. doi:10.1186/s12916-017-0847-z.
205. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology*. 2009;73:854–61. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b7849b.
206. Béland F, Michel H, Béland F, Michel H, editors. *La fragilité des personnes âgées: Définitions, controverses et perspectives d'action*. Rennes (Avenue du Professeur Léon Bernard 35000): Presses de l'EHESP; 2013.

207. Béland F, Julien D, Bier N, Desrosiers J, Kergoat M-J, Demers L. Association between cognitive function and life-space mobility in older adults: results from the FRÉLE longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2018;18:227. doi:10.1186/s12877-018-0908-y.
208. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *Journal of Gerontology*. 1981;36:428–34. doi:10.1093/geronj/36.4.428.
209. Kröger E, Simard M, Sirois M-J, Giroux M, Sirois C, Kouladjian-O'Donnell L, et al. Is the Drug Burden Index Related to Declining Functional Status at Follow-up in Community-Dwelling Seniors Consulting for Minor Injuries? Results from the Canadian Emergency Team Initiative Cohort Study. *Drugs Aging*. 2019;36:73–83. doi:10.1007/s40266-018-0604-9.
210. Provencher V, Sirois M-J, Émond M, Perry JJ, Daoust R, Lee JS, et al. Frail older adults with minor fractures show lower health-related quality of life (SF-12) scores up to six months following emergency department discharge. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:40. doi:10.1186/s12955-016-0441-7.
211. Garet M, Barthélémy JC, Degache F, Costes F, Da-Costa A, Isaz K, et al. A questionnaire-based assessment of daily physical activity in heart failure. *European journal of heart failure* 2004. doi:10.1016/j.ejheart.2003.11.022.
212. Saint-Martin M, Sforza E, Thomas-Anterion C, Barthélémy JC, Roche F. Baroreflex sensitivity, vascular risk factors, and cognitive function in a healthy elderly population: the PROOF cohort. *J Am Geriatr Soc* 2013. doi:10.1111/jgs.12548.
213. Saint-Martin M, Sforza E, Barthélémy JC, Roche F, Lefèvre P, Liénard G, Thomas-Anterion C. Long-lasting active lifestyle and successful cognitive aging in a healthy elderly population: The PROOF cohort. *Revue Neurologique* 2017. doi:10.1016/j.neurol.2017.05.009.
214. Saint-Martin M, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C. Sleep breathing disorders and cognitive function in the elderly: an 8-year follow-up study. the proof-synapse cohort. *Sleep*. 2015;38:179–87. doi:10.5665/sleep.4392.
215. Saint-Martin M, Sforza E, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C, Roche F. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep medicine* 2012. doi:10.1016/j.sleep.2012.06.021.

216. Turner EL, Dobson JE, Pocock SJ. Categorisation of continuous risk factors in epidemiological publications: a survey of current practice. *Epidemiol Perspect Innov.* 2010;7:9. doi:10.1186/1742-5573-7-9.
217. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med.* 2006;25:127–41. doi:10.1002/sim.2331.
218. Lagakos SW. Effects of mismodelling and mismeasuring explanatory variables on tests of their association with a response variable. *Statist. Med.* 1988;7:257–74. doi:10.1002/sim.4780070126.
219. Austin PC, Brunner LJ. Inflation of the type I error rate when a continuous confounding variable is categorized in logistic regression analyses. *Stat Med* 2004. doi:10.1002/sim.1687.
220. Sauerbrei W, Meier-Hirmer C, Benner A, Royston P. Multivariable regression model building by using fractional polynomials: Description of SAS, STATA and R programs 2006. doi:10.1016/J.CSDA.2005.07.015.
221. Bouyer J. Régression logistique - Modélisation des variables quantitatives.
222. Harrell FE. Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. Cham, Heidelberg, New-York, Dordrecht, London: Springer; 2015.
223. Cox DR. Regression Models and Life-Tables 1972. doi:10.1111/J.2517-6161.1972.TB00899.X.
224. Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie: Maths / cours. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2015.
225. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med.* 2004;23:3803–20. doi:10.1002/sim.2098.
226. Laird NM, Ware JH. Random-Effects Models for Longitudinal Data 1982. doi:10.2307/2529876.
227. Proust-Lima C. Modèles mixtes à structure latente pour données longitudinales multivariées hétérogènes: application à l'étude du vieillissement cognitif et de la démence. Bordeaux II: Université Victor Segalen; 2006.
228. Espeland MA, Rapp SR, Katula JA, Andrews LA, Felton D, Gaussoin SA, et al. Telephone interview for cognitive status (TICS) screening for clinical trials of physical activity and cognitive training: the seniors health and activity research program pilot (SHARP-P) study†. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011. doi:10.1002/gps.2503.

229. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3017–22. doi:10.1073/pnas.1015950108.
230. Newson RS, Kemp S. General lifestyle activities as a predictor of current cognition and cognitive change in older adults: a cross-sectional and longitudinal examination. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2005;60:P113-20. doi:10.1093/geronb/60.3.p113.
231. Eckert KG, Lange MA. Comparison of physical activity questionnaires for the elderly with the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)--an analysis of content. *BMC Public Health*. 2015;15:249. doi:10.1186/s12889-015-1562-3.
232. Reulen RC, Vogel S de, Zhong W, Zhong Z, Xie L-P, Hu Z, et al. Physical activity and risk of prostate and bladder cancer in China: The South and East China case-control study on prostate and bladder cancer. *PLoS ONE*. 2017;12:e0178613. doi:10.1371/journal.pone.0178613.
233. Kubota Y, Iso H, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S. Daily Total Physical Activity and Incident Stroke: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Stroke*. 2017;48:1730–6. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017560.
234. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4570. doi:10.1136/bmj.l4570.
235. Yu J-T, Xu W, Tan C-C, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020. doi:10.1136/jnnp-2019-321913.
236. Haute Autorité de Santé. Prescription d'activité physique et sportive: Les personnes âgées; Juillet 2019.
237. 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. *PLoS ONE*. 2019;14:e0210036. doi:10.1371/journal.pone.0210036.

Annexes

Annexe 1: le test de l'horloge

Le test de l'horloge s'intéresse aux praxies, à l'attention, aux connaissances sémantiques, aux capacités exécutives, aux troubles visuels et à l'orientation dans le temps et dans l'espace. Le test, également de réalisation très rapide, consiste pour le patient à dessiner une horloge et à placer les aiguilles à 3 heures moins 10 minutes, par exemple. Quatre critères sont étudiés : la position du chiffre 12 en haut du cercle, l'inscription de 12 chiffres, le nombre d'aiguilles et l'heure exacte demandée. Le premier signe associé à des troubles mnésiques est le mauvais positionnement des aiguilles, puis apparaissent les difficultés de positionnement des chiffres. La sensibilité du test croît avec l'évolution de la démence, du fait d'une perte d'équivalence symbolique entre le chiffre et l'heure chez ces patients.



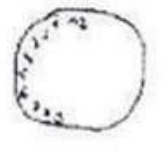
1. Pas de troubles cognitifs



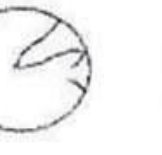
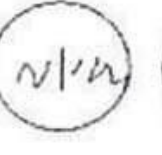
2. Troubles cognitifs légers



3. Début de démence



4. Démence modérée



5. Démence sévère

Annexe 2: le questionnaire Voorrips dans 3C

VOS ACTIVITES DE LOISIRS

1 – Faites-vous les tâches ménagères légères ? (la poussière, la vaisselle, recoudre les vêtements...)

0 Jamais (depuis plus d'un mois) 1 parfois 2 souvent 3 toujours

2 – Faites-vous les tâches ménagères plus dures ? (laver les sols et les fenêtres, sortir les poubelles...)

0 Jamais (depuis plus d'un mois) 1 parfois 2 souvent 3 toujours

3 – Combien de personnes habitent-elles chez vous (vous y compris)?

4 – De combien de pièces vous occupez-vous, y compris la cuisine, la chambre, le garage, la cave, la salle de bain., le plafond ?

0 Aucune 1 1 à 6 pièces 2 7 à 9 pièces 3 10 pièces ou plus

5 – Sur combien d'étages s'étendent les pièces ?

1 1 2 2 3 3 ou plus

6- Préparez-vous vos repas chauds vous-même ou aidez-vous à les préparer?

0 Jamais 2 souvent (3 à 5 fois/sem)
1 parfois (1 à 2 fois/sem) 3 toujours (+ de 5 fois/sem)

7 – Combien de volées d'escaliers montez-vous chaque jour ? (une volée d'escaliers = 10 marches) ?

0 Je ne monte jamais d'escaliers 1 1 à 5 2 6 à 10 3 plus de 10

8 – Si vous allez en ville, quel type de transport utilisez-vous ?

0 Je ne sors jamais 1 Voiture 2 Transports publics
3 Bicyclette 4 Marche à pied

9 – Combien de fois sortez-vous pour faire vos courses ?

0 Jamais ou moins d'1 fois/sem 1 1 fois/sem 2 2 à 4 fois/sem 3 Tous les jours

10 – Quand vous allez faire vos courses, quel type de transport utilisez-vous ?

0 Je ne sors jamais 1 Voiture 2 Transports publics
3 Bicyclette 4 Marche à pied

ACTIVITES SPORTIVES

Faites-vous du sport ?

1 Oui0 Non**Sport 1**

Nom :

Nombre d'heures par semaine : ..

Nombre de mois par an :

Sport 2

Nom :

Nombre d'heures par semaine : ..

Nombre de mois par an : ..

Quand vous pratiquez un sport, est-ce que vous transpirez ?

0 Jamais1 Quelquefois2 La plupart du temps3 Toujours**ACTIVITES PHYSIQUES DE LOISIRS**

Avez-vous d'autres activités physiques de loisirs?

1 Oui0 Non**Activité 1**

Nom :

Nombre d'heures par semaine : ..

Nombre de mois par an : ..

Activité 2

Nom :

Nombre d'heures par semaine : ..

Nombre de mois par an : ..

Annexe 3: le questionnaire PASE dans FrÉLE

ACTIVITÉS PHYSIQUES

PASE

Section N

ACTIVITÉS DE LOISIRS

Durant les 7 derniers jours, combien de fois avez-vous fait des activités assises ?
(ex. : lire, regarder la télévision ou activités artisanales)

0 JAMAIS 1 RAREMENT
(1-2 jours) 2 PARFOIS
(3-4 jours) 3 SOUVENT
(6-7 jours)

*Si JAMAIS → P à Q N2

MB1aa. Quelles étaient ces activités ?

MB1ab. Combien d'heures par jour, avez-vous consacré en moyenne à ces activités ?

1 moins d'une heure 2 1 heure ou plus mais moins de 2 heures
3 2-4 heures 4 plus de 4 heures

Durant les 7 derniers jours, combien de fois êtes-vous allé vous promener à l'extérieur de votre maison ou de votre jardin ? (ex. : pour vous détendre, pour faire de l'exercice, pour promener le chien ou pour aller au travail, pour simplement marcher etc...)

0 JAMAIS 1 RAREMENT
(1-2 jours) 2 PARFOIS
(3-4 jours) 3 SOUVENT
(6-7 jours)

*Si JAMAIS → P à Q N3

MB1bb. En moyenne, combien d'heures avez-vous marché par jour ?

1 moins d'une heure 2 1 heure ou plus mais moins de 2 heures
3 2-4 heures 4 plus de 4 heures

Durant les 7 derniers jours, combien de fois avez-vous fait un exercice léger ou des activités récréatives ?
(ex. : jouer aux quilles, au galet « shuffleboard », au golf avec une voiturette ou aller à la pêche, etc...)

0 JAMAIS 1 RAREMENT
(1-2 jours) 2 PARFOIS
(3-4 jours) 3 SOUVENT
(6-7 jours)

*Si JAMAIS → P à Q N4

MB1ca. Quelles étaient ces activités ?

MB1cb. En moyenne, combien d'heures par jour avez-vous pratiqué ces activités ?

1 moins d'une heure 2 1 heure ou plus mais moins de 2 heures
3 2-4 heures 4 plus de 4 heures

Durant les 7 derniers jours, combien de fois avez-vous fait un exercice d'intensité modérée ?
(ex. : tennis en double, danse sociale, chasse, patin sur glace ou à roues alignées, golf à pied, balle molle, etc...)

0 JAMAIS 1 RAREMENT
(1-2 jours) 2 PARFOIS
(3-4 jours) 3 SOUVENT
(6-7 jours)

*Si JAMAIS → P à Q N5

MB1da. Quelles étaient ces activités ?

MB1db. En moyenne, combien d'heures par jour avez-vous pratiqué ces exercices ?

1 moins d'une heure 2 1 heure ou plus mais moins de 2 heures
3 2-4 heures 4 plus de 4 heures

Durant les 7 derniers jours, combien de fois avez-vous fait un exercice d'intensité élevée ?
(ex. : jogging, natation, vélo, tennis en simple, danse aérobique, ski alpin ou de fond, etc...)

0 JAMAIS 1 RAREMENT
(1-2 jours) 2 PARFOIS
(3-4 jours) 3 SOUVENT
(6-7 jours)

*Si JAMAIS → P à Q N6

MB1ea. Quelles étaient ces activités ?

MB1eb. En moyenne, combien d'heures par jour avez-vous pratiqué ces exercices ?

1 moins d'une heure 2 1 heure ou plus mais moins de 2 heures
3 2-4 heures 4 plus de 4 heures

Durant les 7 derniers jours, combien de fois avez-vous fait un exercice spécifiquement pour augmenter la force musculaire et l'endurance ? (ex. : musculation ou des pompes « pushups », etc...)

0 JAMAIS 1 RAREMENT
(1-2 jours) 2 PARFOIS
(3-4 jours) 3 SOUVENT
(6-7 jours)

*Si JAMAIS → P à Q N7

MBfa. Quelles étaient ces activités ?

MBfb. En moyenne, combien d'heures par jour avez-vous pratiqué ces exercices ?

1 moins d'une heure 2 1 heure ou plus mais moins de 2 heures
3 2-4 heures 4 plus de 4 heures

Annexe 4: le questionnaire RAPA dans CETI

<p>[PHYSvig] Faites-vous des activités vigoureuses telles que le simulateur d'escalier, jogging, tennis, racquetball, badminton??</p>	<p><input type="checkbox"/>¹ Oui ➤ <input type="checkbox"/>⁰ Non ▼</p>	<p>[PHYSfreq] Quelle est la fréquence habituelle de ces activités? <input type="checkbox"/>⁵ toutes les semaines, mais moins de 20 minutes par jour ou 3 jours par semaine (▼ <i>question suivante</i>) <input type="checkbox"/>⁷ toutes les semaines, plus de 20 minutes par jour, plus de 3 jours par semaine (<i>stop ici</i>)</p>
<p>[PHYSmod] Faites-vous des activités modérées (marche rapide, classe d'aérobic, entraînement musculaire, natation de rythme léger)</p>	<p><input type="checkbox"/>¹ Oui ➤ <input type="checkbox"/>⁰ Non ▼</p>	<p>[PHYSfreq] Quelle est la fréquence habituelle de ces activités? <input type="checkbox"/>² pas toutes les semaines (▼ <i>question suivante</i>) <input type="checkbox"/>⁴ toutes les semaines, mais moins de 30 minutes par jour ou 5 jours par semaine <input type="checkbox"/>⁶ toutes les semaines, plus de 30 minutes par jour, plus de 5 jours par semaine (<i>stop ici</i>)</p>
<p>[PHYSlit] Faites-vous des activités légères telles que des promenades, étirements, passer l'aspirateur, travaux légers de jardinage?</p>	<p><input type="checkbox"/>¹ Oui ➤ <input type="checkbox"/>⁰ Nonⁿ</p>	<p>[PHYSfreq] Quelle est la fréquence habituelle de ces activités? <input type="checkbox"/>² pas toutes les semaines <input type="checkbox"/>³ toutes les semaines <input type="checkbox"/>¹ rarement ou jamais</p>
<p>[PHYSforc] En général, faites-vous des activités pour améliorer votre force musculaire, tels que la levée de poids ou la gymnastique musculaire, au moins une fois par semaine?</p>		<p><input type="checkbox"/>¹ Oui <input type="checkbox"/>⁰ Non</p>
<p>[PHYSflex] En général, faites-vous des activités pour améliorer votre flexibilité, tels que les étirements ou le yoga, au moins une fois par semaine?</p>		<p><input type="checkbox"/>¹ Oui <input type="checkbox"/>⁰ Non</p>

Annexe 5: le questionnaire POPAQ dans Proof

VOTRE SOMMEIL

À quelle heure vous couchez-vous habituellement ? | | h | | min

À quelle heure vous levez-vous habituellement ? | | h | | min

Non**Oui**Vous levez-vous habituellement la nuit ? 1 0

si oui, combien de fois ? | | fois

Dormez-vous régulièrement pendant la journée ? 1 0

si oui, combien de temps ? | | h | | min

VOS OCCUPATIONS A DOMICILEVivez-vous en famille ? 1 0

si oui, combien de personnes (y compris votre conjoint) vivent sous votre toit ?

- adultes, ou enfants de plus de 7 ans | |

- enfants de 7 ans ou moins | |

Vivez-vous dans un appartement ? 1 0Vivez-vous dans une maison ? 1 0

Les personnes vivantes avec vous vous aident-elles dans les travaux ménagers ?

1 2 3 4 5 6 | |

Jamais = 1 Toujours = 6

Avez-vous une aide ménagère ?

 Non Parfois Régulièrement : | | heures par semaine**DETAIL DE VOS OCCUPATIONS A DOMICILE : (MINUTES PAR JOUR)**

ménage quotidien (balayage, vaisselle, aspirateur ...) : | | min

menus travaux (lessive, repassage...) | | min

lits | | min

cuisine | | min

commissions (déplacements non compris) | | min

Bricolage :

bricolage assis : travail délicat, à préciser | | min

bricolage debout avec déplacement, à préciser | | min

Vous occupez-vous d'enfants ? 1 0

si oui, combien de temps par jour? | | h | | min

Oui Non

Faites-vous des grands nettoyages ? ₁ ₀
 si oui, combien de temps par semaine ? |__|__| h |__|__| min

Faites-vous des travaux extérieurs ?
 (corvée de feuilles, couper l'herbe, corvée de neige, corvée de bois, etc ...) ₁ ₀
 si oui, précisez quel type de travaux _____
 si oui, combien de fois par semaine ? |__|__| _____
 combien de temps à chaque fois ? |__|__| h |__|__| min

Lavez-vous, nettoyez-vous votre voiture ? ₁ ₀
 si oui, combien de fois par semaine ? |__|__| _____
 combien de temps à chaque fois ? |__|__| h |__|__| min

Etes-vous obligé de vous interrompre dans ces activités (précisez laquelle ou lesquelles)?
₁ Non ₂ Parfois ₃ Très souvent _____

Vos activités de loisirs (minutes par jour)

Chez vous

Combien de temps consacrez-vous chaque jour à des loisirs ne demandant pas beaucoup d'effort ?
 lecture, radio, musique, télévision, jeux vidéo, |__|__| h |__|__| min
 tricot, couture, jeux de cartes, jeux de société, |__|__| h |__|__| min
 discuter avec les voisins ou voisines |__|__| h |__|__| min
 combien de temps passez-vous habituellement au téléphone ? |__|__| h |__|__| min
 combien de temps passez-vous à vous reposer sans rien faire (hors sieste)? |__|__| h |__|__| min

Avez-vous un animal de compagnie ? ₁ ₀
 si oui, vous en occupez-vous ? ₁ ₀
 précisez : alimentation |__|__| h |__|__| min
 soins |__|__| h |__|__| min
 jeux, promenade |__|__| h |__|__| min

Avez-vous un jardin ? ₁ ₀
 si oui, précisez votre activité (jardinage, arrosage...) : _____
 combien d'heures y consacrez-vous par semaine ? |__|__| h |__|__| min

Etes-vous obligé de vous interrompre dans ces activités (précisez laquelle ou lesquelles)?
₁ Non ₂ Parfois ₃ Très souvent _____

En dehors de chez vous

Participez-vous à des activités associatives non sportives ?
 (associations, club, jeux de cartes ou de société,
 réunions, offices religieux, théâtre, chant, musique ...) ₁ ₀
 si oui, précisez les activités _____
 combien de fois par semaine ? |__|__| _____
 Combien de temps y consacrez-vous chaque fois ? |__|__| h |__|__| min
 Cela vous impose-t-il un travail physique particulier ? ₁ ₀
 si oui, précisez :
 rester debout se déplacer fréquemment autre _____

	Oui	Non
Sortez-vous seul(e), en couple ou avec des amis (théâtre, concert, café, restaurant) ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
si oui, combien de fois par mois ?	_ _	
combien de temps y consacrez-vous chaque fois ?	_ _ h _ _ min	
Faites-vous régulièrement des promenades pour le plaisir ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
(en dehors des déplacements liés à d'autres activités comme les courses, le travail...)		
Si oui préciser		
en voiture	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
si oui, combien de fois par semaine ?	_ _	
combien de temps y consacrez-vous chaque fois ?	_ _ h _ _ min	
à pied	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
si oui, combien de fois par semaine ?	_ _	
combien de temps y consacrez-vous chaque fois ?	_ _ h _ _ min	
à bicyclette	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
si oui, combien de fois par semaine ?	_ _	
combien de temps y consacrez-vous chaque fois ?	_ _ h _ _ min	
Etes-vous obligé d'interrompre la promenade (précisez laquelle)?		
<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Parfois <input type="checkbox"/> ₃ Très souvent.....	_____	
Jouez-vous aux boules ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
si oui, combien de temps y consacrez-vous par semaine ?	_ _ h _ _ min	
Pratiquez-vous régulièrement une ou plusieurs des activités		
sportives suivantes ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
si oui, précisez :		
bicyclette	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
combien de fois par semaine ?	_ _	
combien de temps à chaque fois ?	_ _ h _ _ min	
tennis	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
combien de fois par semaine ?	_ _	
combien de temps à chaque fois ?	_ _ h _ _ min	
natation.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
combien de fois par semaine ?	_ _	
combien de temps à chaque fois ?	_ _ h _ _ min	
golf.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
combien de fois par semaine ?	_ _	
combien de temps à chaque fois ?	_ _ h _ _ min	
autre : à précisez	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
combien de fois par semaine ?	_ _ h _ _ min	
combien de temps à chaque fois ?	_ _	
Etes-vous obligé de vous interrompre dans ces activités sportives (précisez laquelle ou lesquelles) ?		
<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Parfois <input type="checkbox"/> ₃ Très souvent.....	_____	
Pratiquez-vous des activités sportives de façon irrégulière (stage, vacances sportives, etc ...) ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Oui	Non
dans le cas d'une participation à un stage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
date de votre dernier stage.....	_ _	_ _
	jour	mois
ski alpin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par an ?	_ _	
combien de temps par jour ?	_ _	h _ _
min		
randonnée (à pied, ski de fond ou à bicyclette)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par an ?	_ _	
combien de temps par jour ?	_ _	h _ _
min		
pêche sportive, chasse (postée ou en rabattant).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par an ?	_ _	
combien de temps par jour ?	_ _	h _ _
min		
chasse (préciser postée ou avec déplacements).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par an ?	_ _	
combien d'heure par jour ?	_ _	h _ _
min		
autre : à précisez.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par an ?	_ _	
combien de temps par jour ?	_ _	h _ _
min		
39- Etes-vous obligé de vous interrompre dans ces activités (précisez laquelle ou lesquelles) ?		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Parfois		
<input type="checkbox"/> Très souvent.....		

VOS REPAS

Vous occupez-vous du service pendant les repas ?

mettre le couvert.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
desservir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
passer les plats (avec déplacements)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Combien de temps consacrez-vous en général à votre repas (temps de service compris) ?

petit-déjeuner	_ _	h _ _	min
déjeuner.....	_ _	h _ _	min
dîner	_ _	h _ _	min
collation	_ _	h _ _	min

VOS SOINS CORPORELS

Etes-vous assisté par quelqu'un pour votre toilette ?.....

Faites-vous habituellement votre toilette debout ou assis ?

<input type="checkbox"/> assis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> debout		

Etes-vous obligé de vous interrompre, lorsque vous vous habillez ou déshabillez ?

<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Parfois			
<input type="checkbox"/> Très souvent			

Combien de bains ou de douches prenez-vous par semaine ?

bains	_ _	fois	_ _	min
douches.....	_ _	fois	_ _	min

combien de temps passez-vous au total chaque jour à vous brosser les dents,
à vous maquiller, à vous coiffer ou à vous raser ? |__| h |__| min

VOS DEPLACEMENTS (hors promenades de loisirs)

Quel est votre principal mode de déplacement ?

Précisez la fréquence et la durée. Si vous utilisez plusieurs modes de déplacement, cochez plusieurs cases.

	Oui	Non
marche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par semaine ?	__	
combien de temps à chaque fois ?	__ h __ min	
bicyclette.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par semaine ?	__	
combien de temps à chaque fois ?	__ h __ min	

Etes-vous obligé de vous interrompre dans ces activités (précisez laquelle ou lesquelles) ?

Non Parfois Très souvent..... _____

mobylette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par semaine ?	__	
combien de temps à chaque fois ?	__ h __ min	

transports en commun.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par semaine ?	__	
combien de temps à chaque fois ?	__ h __ min	

voiture.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
conducteur.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par semaine ?	__	
combien de temps à chaque fois ?	__ h __ min	
passager.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
combien de jour par semaine ?	__	
combien de temps à chaque fois ?	__ h __ min	

Devez-vous monter des escaliers sur vos trajets habituels ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oui, combien d'étages ?	__	
combien de fois par jour ?	__	

Etes-vous obligé de vous interrompre en montant ces escaliers ?

Non Parfois Très souvent

VOS ACTIVITES PROFESSIONNELLESAvez-vous une activité professionnelle ? ₁ ₀

Si non, précisez la date de cessation d'activité : | | | | | | | | | | | |

jour mois année

si oui, précisez laquelle :

Combien d'heure travaillez-vous par semaine ? | | | h | | | min

Votre travail vous impose-t-il de :

	Rarement - - - - -						très souvent	
	1	2	3	4	5	6		
rester assis(e)								
en déplaçant des objets légers								
vous tenir debout								
marcher								

monter des escaliers ₁ ₀

combien de fois par jour ? | | |

porter des objets lourds ₁ ₀

combien de fois par jour ? | | |

Etes-vous obligé de vous interrompre dans ces activités (précisez laquelle ou lesquelles) ?

₁ Non ₂ Parfois ₃ Très souvent.....**PENSEZ-VOUS QUE NOUS AVONS PASSE EN REVUE TOUTES VOS ACTIVITES ?** ₁ ₀

Si Non, précisez :

combien de fois par semaine la pratiquez-vous ? | | |

combien de temps y passez-vous ? | | | h | | | min

Annexe 6: Articles publiés (co-auteur)

AGORA
RESEARCH LETTER

Benefits of supervised community physical activity in obstructive sleep apnoea

To the Editor:

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a chronic disorder characterised by repetitive episodes of partial or complete airway obstruction occurring during sleep [1]. Recent data suggest that moderate-to-severe OSA is highly prevalent, affecting up to 50% of males and 25% of females [2]. OSA is associated with frequent cardiovascular and cerebrovascular events [3]. Although continuous positive airway pressure (CPAP) is the gold standard treatment, long-term adherence remains poor, particularly in moderate and in non-sleepy patients [4], while the cardiovascular risk remains high.

Exercise has attracted attention by improving apnoea-hypopnoea index (AHI), daytime sleepiness and quality of life [5–8]. However, previous studies had several drawbacks including small sample size, too-specific populations, lack of randomisation and short-term follow-up, while OSA patients need long-term management.

Therefore, the aim of the present randomised controlled trial was to assess the effectiveness of a 9-month exercise programme undertaken outside hospital as a treatment for moderate OSA, defined by reaching an AHI <15 events·h⁻¹ at follow-up.

Between June 2015 and September 2017, we screened 595 participants from the general population as well as 30 from the sleep laboratory of the University Hospital of Saint-Etienne (France). Eligible criteria were AHI in the range 15–30 events·h⁻¹ and age 40–80 years. Exclusion criteria were current treatment for OSA; cardiovascular or respiratory comorbidities and/or Epworth Sleepiness Scale (ESS) score >10 justifying immediate initiation of CPAP; respiratory or heart disease contraindicating exercise discovered during stress testing; and Parkinson's disease. The study was approved by an institutional review board (CPP Sud-Est 1 #1508033, France) and registered with ClinicalTrials.gov (NCT02463890).

Eligible patients were assigned randomly to the exercise or to the control group after obtaining written informed consent. Patients randomised to the exercise group were enrolled in an exercise programme (NeuroGyV) performed in clubs of a non-competitive sports federation, the French Federation for Physical Education and Voluntary Gymnastics (FFEPGV). The programme combined three different supervised sessions of exercise per week during the 9 months of the FFEPGV annual activity: nordic walking, aquagym and gymnastics. Each session lasted 60 min, including 10 min of warm-up, 40 min of combined resistance and aerobic exercises at the anaerobic threshold and 10 min of cool-down, complying with public health recommendations. Control group participants attended two group educational sessions about healthy diet and physical activity recommendations.

All patients underwent a polygraphic recording (Nox T3; Nox Medical, Reykjavik, Iceland) at baseline and 9 months. Examinations were manually scored twice according to the 2012 American Academy of Sleep Medicine criteria [9], by a single scorer blinded to treatment assignment and OSA severity was defined as mild ($5 \leq \text{AHI} < 15$ events·h⁻¹), moderate ($15 \leq \text{AHI} < 30$ events·h⁻¹) or severe ($\text{AHI} \geq 30$ events·h⁻¹). A maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) was performed on a cycloergometer including breath-by-breath respiratory gas exchange measurements (Jaeger Vyntus CPX; CareFusion, Hoechberg, Germany). Medical history was recorded and anthropometric data measured. Daytime sleepiness was assessed using the ESS and subjective sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); daily physical activity was evaluated using the Population Physical Activity Questionnaire [10].

 @ERSpublications

Long-term physical activity programmes outside of hospitals may help improve moderate obstructive sleep apnoea, particularly in obese patients <http://ow.ly/11jg30lOJYS>

Cite this article as: Berger M, Barthélémy J-C, Hupin D, *et al.* Benefits of supervised community physical activity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801592 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01592-2018>].

With 80% power and $\alpha=0.05$, 48 participants per group were required to detect a 30% treatment efficacy in the exercise group and 5% in the control group, assuming a 10% attrition rate. All analyses were conducted in intention-to-treat (ITT) using IBM-SPSS Statistics 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Data are presented as mean \pm SD and frequencies.

We included 96 patients (mean age 63 \pm 7 years, mean body mass index (BMI) 28.5 \pm 4.2 kg·m⁻², 61% male, 71% hypertensive and 19% diabetic); 88 patients completed follow-up visits at 9 months. No significant differences were observed between groups for any of the baseline characteristics. No adverse events occurred. The average exercise attendance was 61 out of the 88 prescribed sessions (median 76%, interquartile range 63–88%).

A significantly higher proportion of patients in the exercise group (25 out of 43; 58%, 95% CI 43–74%) reached an AHI <15 events·h⁻¹ after 9 months compared to the control group (nine out of 45; 20%, 95% CI 8–32%; Chi-squared $p<0.0001$). The significant effect of exercise remained after adjustment for age, sex, baseline BMI, AHI and moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) ($p<0.0001$). None of the patients reached an AHI<5 events·h⁻¹.

Compared to controls, the exercise group demonstrated a significant decrease in AHI (–18% *versus* +6%; $p=0.007$). In addition, other parameters of OSA improved in the exercise group while oxygen saturation (SpO₂) parameters worsened in the control group (table 1). Supine time during sleep did not change in any group ($p=0.39$). Clinically, the exercise group showed a significant drop in ESS and PSQI scores compared to the control, group in which sleep quality worsened. Interestingly, the intervention effect was significantly greater in obese patients compared to patients with a BMI <30 kg·m⁻² after adjustment for initial AHI ($p=0.037$).

Peak oxygen consumption increased in the exercise group compared to controls on CPET, along with anaerobic threshold and peak oxygen pulse (table 1). Both MVPA and total daily energy expenditure increased in the exercise group.

TABLE 1 Group comparisons of sleep, exercise and anthropometrics parameters at baseline and change at 9 months

	Control		Exercise		Between-group difference	p-value
	Baseline	Change at 9 months	Baseline	Change at 9 months		
Subjects n	45		43			
Sleep parameters						
AHI events·h ⁻¹	20.7 \pm 6.1	1.2 \pm 8.0	23.1 \pm 8.0	–4.1 \pm 9.7**	–5.3 \pm 8.8	0.007
Obstructive events·h ⁻¹	5.8 \pm 4.2	1.4 \pm 5.5	7.8 \pm 6.4	–1.4 \pm 6.4*	–2.8 \pm 5.9	0.016
Central events·h ⁻¹	1.1 \pm 1.9	0.1 \pm 1.9	1.2 \pm 2.4	0.2 \pm 1.9	0.1 \pm 1.9	0.990
Hypopnoea events·h ⁻¹	13.9 \pm 5.3	–0.3 \pm 5.5	13.9 \pm 4.3	–2.7 \pm 6.3**	–2.4 \pm 5.9	0.064
Supine time % TST	33.8 \pm 26.4	–3.2 \pm 24.2	37.2 \pm 25.9	–8.2 \pm 26.1	–5.0 \pm 25.1	0.389
ODI events·h ⁻¹	21.6 \pm 7.3	0.8 \pm 8.2	22.7 \pm 8.4	–2.2 \pm 9.1*	–3.0 \pm 8.6	0.116
Mean SpO ₂ %	92.4 \pm 1.7	–0.6 \pm 1.2**	92.1 \pm 1.3	–0.3 \pm 1.2	0.3 \pm 1.2	0.342
Percentage of time SpO ₂ <90%	11.6 \pm 17.5	4.5 \pm 18.4**	10.5 \pm 11.4	1.0 \pm 14.5	–3.5 \pm 16.5	0.036
ESS score	7.4 \pm 4.3	0.1 \pm 3.2	8.4 \pm 4.4	–1.8 \pm 4.1**	–1.7 \pm 3.6	0.042
PSQI score	7.0 \pm 3.3	0.8 \pm 2.4*	7.4 \pm 3.7	–0.6 \pm 2.8	–1.4 \pm 2.6	0.015
Exercise and anthropometric parameters						
Peak V _O ₂ mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	22.8 \pm 5.7	0.3 \pm 2.4	23.6 \pm 6.0	2.3 \pm 3.1***	2.0 \pm 2.7	0.001
V _O ₂ at VT mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	17.4 \pm 4.1	–0.4 \pm 3.6	18.2 \pm 5.0	1.8 \pm 4.2**	2.4 \pm 3.9	0.001
O ₂ pulse mL·bpm ⁻¹	12.7 \pm 3.1	0.5 \pm 1.5	13.4 \pm 3.3	1.4 \pm 1.7***	0.9 \pm 1.6	0.031
Sedentary min·day ⁻¹	489 \pm 168	–2 \pm 158	497 \pm 220	–11 \pm 131	–9 \pm 145	0.758
LPA min·day ⁻¹	261 \pm 118	–4 \pm 123	238 \pm 109	–3 \pm 64	1 \pm 94	0.667
MVPA MET·min·week ⁻¹	2898 \pm 2087	79 \pm 1109	3295 \pm 2326	795 \pm 1841***	716 \pm 1467	0.002
DEE kJ·24 h ⁻¹	11 556 \pm 1699	–25 \pm 846	11 676 \pm 2008	273 \pm 963**	298 \pm 903	0.047
Body mass index kg·m ⁻²	28.3 \pm 4.3	0.1 \pm 0.9	28.5 \pm 4.1	–0.1 \pm 0.9	0.2 \pm 0.9	0.422
Waist circumference cm	97.9 \pm 12.0	1.4 \pm 3.1**	100.7 \pm 12.6	0.1 \pm 2.9	–1.3 \pm 3.0	0.060
Waist-to-hip ratio	0.94 \pm 0.08	0 \pm 0.05	0.97 \pm 0.08	–0.02 \pm 0.03**	–0.02 \pm 0.04	0.067
Neck circumference cm	37.7 \pm 3.6	0.8 \pm 1.1***	38.8 \pm 3.3	0.3 \pm 1.2	–0.5 \pm 1.1	0.028

Data are presented as mean \pm SD, unless otherwise stated. AHI: apnoea-hypopnoea index; TST: total sleep time; ODI: oxygen desaturation index; SpO₂: pulse oxygen saturation; ESS: Epworth Sleepiness Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; V_O₂: oxygen consumption; VT: ventilatory threshold; LPA: light physical activity; MVPA: moderate-to-vigorous physical activity; MET: metabolic equivalent of task; DEE: daily energy expenditure. Significant changes from baseline values to 9 months within groups: *, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ using paired t-test or Wilcoxon signed-rank test as appropriate. Differences in changes from baseline between groups were calculated using t-test or Mann-Whitney U-test as appropriate. Significant between-group differences are highlighted in bold.

Although weight and BMI were stable in both groups, neck circumference increased in the control group while waist-to-hip ratio decreased in the exercise group (table 1).

Overall, we showed that 58% of the moderate OSA patients reached an AHI <15 events-h⁻¹ in response to a 9-month supervised community physical activity programme. However, the reduction in AHI of 4.1 events-h⁻¹ found in the ITT group with exercise was lower than previously reported. This may be explained by more severe OSA in other trials [7, 8], major obesity, or younger age [5]; some trials included dietary interventions in the exercise group [8], which may catalyse the favourable effect of exercise training. Interestingly, our per-protocol analysis demonstrated an AHI improvement reaching -6.2 ± 7.5 events-h⁻¹, which was consistent with results of a previous meta-analysis [11].

By contrast, OSA spontaneously increased in controls after 9 months, as evidenced by a higher time at SpO₂ <90% and lower mean SpO₂, two independent predictors of sudden cardiac death [12].

The strength of our trial lies in the 9-month management outside the healthcare sector as compared to previous studies designed on shorter periods in hospital settings [5, 6, 8]. It is worth noting that the improvement in maximal oxygen uptake suggests benefits in cardiovascular risk reduction and improvement of life expectancy [13], whereas recent studies have revealed that CPAP therapy alone does not prevent cardiovascular mortality [14].

The main limitation of our study was the OSA assessment on a single night upon inclusion and follow-up, which may have introduced additional variability [15], even though it remains a standard. Moreover, participants were aware of their intervention assignments and some patients randomised to the control group may have trained independently; however, this would have reduced the magnitude of the effects of the programme we observed.

Our exploratory analyses revealed that the exercise effect was greater in obese patients, suggesting a potential role of change in pharyngeal fat mass distribution through exercise training which may contribute to reduce OSA severity in obese patients, although this was not assessed in the present study.

In conclusion, long-term physical activity programmes in real-life community settings may help improve moderate OSA, although AHI improvement remains modest. Obese patients are probably the best candidates for such programmes.

Mathieu Berger^{1,2,3}, **Jean-Claude Barthélémy**^{1,2}, **David Hupin**^{1,2}, **Jérémy Raffin**^{1,2}, **Caroline Dupré**⁴, **Pierre Labeix**^{1,2}, **Frédéric Costes**^{4,5}, **Jean-Michel Gaspoz**⁶ and **Frédéric Roche**^{1,2}
¹SNA-EPIS Laboratory, EA 4607, University of Lyon, Saint-Etienne, France. ²Dept of Clinical and Exercise Physiology, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France. ³TRAPS, Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (FFEPGV), Montreuil, France. ⁴Unit of Human Nutrition, INRA UMR 1019, University of Auvergne, Clermont-Ferrand, France. ⁵Dept of Physiology, University Hospital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France. ⁶Division of Primary Care Medicine, Dept of Community Medicine, Primary Care and Emergency Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.

Correspondence: Mathieu Berger, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Centre VISAS, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France. E-mail: mathieuberger@outlook.com

Received: April 18 2018 | Accepted after revision: Sept 05 2018

This study is registered at ClinicalTrials.gov with identifier number NCT02463890. Individual participant data that underlie the results reported in this article will be shared, after de-identification.

Acknowledgements: We thank all the participants for their commitment and their willingness, Arnaud Garcin for study coordination, Laurent Tordella for data management, Mathilde Donnat and Hayet Iddir for their involvement in the data collection, and Audrey Laligant and Isabelle Goure (all at CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France) for the diet educational group sessions. We are grateful for the involvement of the Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (FFEPGV) Loire clubs' leaders and sports instructors, which made the study possible. We thank Resmed, and the Home Care Service Company Vivisol and VitalAire for the loan of portable sleep monitoring.

Conflict of interest: None declared.

Support statement: Supported by grants from the National Association of Research and Technology (ANRT) and the Fédération Française d'Éducation Physique et de Gymnastique Volontaire (FFEPGV) through the CIFRE Convention #2014/0391, from the University Hospital of Saint-Etienne (AOL #2015/150833), and from the Adène group. The University Hospital of Saint-Etienne was the sponsor of the study. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

References

- 1 Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667–689.

- 2 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, *et al*. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–318.
- 3 Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, *et al*. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 841–858.
- 4 Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med* 2001; 2: 225–232.
- 5 Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, *et al*. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011; 34: 1631–1640.
- 6 Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, *et al*. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath* 2011; 15: 49–56.
- 7 Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, *et al*. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *Eur Respir J* 2016; 48: 142–150.
- 8 Desplan M, Mercier J, Sabaté M, *et al*. A comprehensive rehabilitation program improves disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot randomized controlled study. *Sleep Med* 2014; 15: 906–912.
- 9 Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, *et al*. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597–619.
- 10 Garet M, Degache F, Costes F, *et al*. DAQIHF: methodology and validation of a daily activity questionnaire in heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1275–1282.
- 11 Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung* 2014; 192: 175–184.
- 12 Gami AS, Olson EJ, Shen WK, *et al*. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 610–616.
- 13 Myers J, Prakash M, Froelicher V, *et al*. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793–801.
- 14 McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, *et al*. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919–931.
- 15 Levendowski DJ, Zack N, Rao S, *et al*. Assessment of the test-retest reliability of laboratory polysomnography. *Sleep Breath* 2009; 13: 163–167.

Copyright ©ERS 2018

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Predictive performance of four frailty screening tools in community-dwelling elderly

Bienvenu Bongue^{2,4*}, Aurélie Buisson¹, Caroline Dupre², François Beland³, Régis Gonthier¹ and Émilie Crawford-Achour^{1,4}

Abstract

Background: This study compares the performance of four frailty screening tools in predicting relevant adverse outcome (disability, institutionalization and mortality) in community-dwelling elderly.

Methods: Our study involved a secondary analysis of data from the FrÉLE cohort study. We focused on the following four frailty screening tools: the abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment (aCGA), the Groningen Frailty Indicator (GFI), the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) and the Fried scale. We used the Barberger-Gateau scale to assess disability. For comparison, we determined the capacity of these tools to predict the occurrence of disability, institutionalization or death using the receiver operating characteristic (ROC) curve. We also determined the threshold at which an optimal balance between sensitivity and specificity was reached. Odds ratios (ORs) were calculated to compare the risk of adverse outcome in the frail versus non-frail groups.

Results: In total, 1643 participants were included in the mortality analyses; 1224 participants were included in the analyses of the other outcomes (74.5% of the original sample). The mean age was 77.7 years, and 48.1% of the participants were women. The prevalence of frailty in this sample ranged from 15.0% (Fried) to 52.2% (VES-13). According to the Barberger-Gateau scale, 643 (52.5%) participants were fully independent; 392 (32.0%) were mildly disabled; 118 (9.6%) were moderately disabled; and 71 (5.8%) were severely disabled. The tool with the greatest sensitivity for predicting the occurrence of disability, mortality and institutionalization was VES-13, which showed sensitivities of 91.0%, 89.7% and 92.3%, respectively. The values for the area under the curve (AUC) of the four screening tools at the proposed cut-off points ranged from 0.63 to 0.75. The odds (univariate and multivariate analysis) of developing a disability were significantly greater among the elderly identified as being frail by all four tools.

Conclusion: The multivariate analyses showed that the VES-13 may predict the occurrence of disability, mortality and institutionalization. However, the AUC analysis showed that even this tool did not have good discriminatory ability. These findings suggest that despite the high number of frailty screening tools described in the literature, there is still a need for a screening tool with high predictive performance.

Keywords: Frailty, Elderly, Older persons, Older people, Screening tools, Screening instruments, Predictive performance

* Correspondence: bienvenu.bongue@cetaf.fr

²Centre Technique d'Appui et de Formation des Centres d'Examens de Santé (CETAf), 67-69 Avenue de Rochetaillée, 42100 Saint-Etienne, France

³EA 4607, Laboratoire SNA-EPIs, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Various definitions of frailty have been described in the literature. Clegg et al. [1] defined frailty as a state of vulnerability to poor resolution of homeostasis following a stressor and suggested that it was independently associated with important adverse outcomes. In an attempt to operationalize and standardize the definition of frailty, Fried et al. [2] used data from the Cardiovascular Health Study (CHS) and proposed a phenotype of frailty (CHS index) in which 3 or more of the following 5 components were present: unintentional weight loss, self-reported reduced energy level, reduced grip strength, slowed gait speed, and low level of physical activity. In contrast to the Fried et al. approach, Mitnitsky et al. [3] suggested an instrument based on an accumulation of deficits. Thus, two widely used frailty measures are the accumulation of deficits model, which uses the Frailty Index (FI) to characterize frailty as a state, and the Fried model, which describes frailty as a medical syndrome. Despite the substantial amount of work published in the past decade, a clear consensus of the definition of frailty has not emerged [4].

Although the conceptual definition of fragility remains to be established, current consensus suggests that frailty is potentially reversible [5]. Consequently, establishing a risk stratification system for frailty could be relevant in differentiating patients who would benefit from, would not benefit from, or would be harmed by an intervention. Clegg et al. [1] suggested that the most evidence-based process for detecting and grading the severity of frailty is the full Comprehensive Geriatric Assessment (CGA). The CGA is defined as a multidisciplinary diagnostic and intervention process that identifies the physical, cognitive, environmental, psychosocial and socioeconomic components that influence older adult health. However, application of this assessment is a resource-intensive process. An equally reliable but more efficient and responsive method for routine care is urgently needed. Given the increasing population of older adults, general practitioners (GPs) are in need of a frailty screening tool that is simple, easy to use, time-efficient and reliable. The results of this screening tool could determine the need for a full CGA, and inform the design of appropriate interventions [6].

Compared to non-frail elderly, the frail elderly have a higher risk of disability, falls, hospitalization, institutionalization, and death [7]. Several screening tools for frailty have been described in the literature [8, 9]; Buta et al. identified [10] 67 frailty instruments. However, in addition to the gap in the literature regarding the usefulness of many of these tools, their predictive performance remains unknown. Few studies have focused on the performance of these instruments [8, 11–13]. In a recent study, Daniels et al. [14] investigated the predictive validity of

the Groningen Frailty Indicator (GFI), the Tilburg Frailty Indicator (TFI) and the Sherbrooke Postal Questionnaire (SPQ) in the development of disability. The study concluded that although all three of these instruments had the potential to identify older people at risk of frailty, the predictive performance was not sufficient.

This study compares the predictive performance of four frailty screening tools for relevant adverse outcome (development of disability, institutionalization and mortality) in community-dwelling elderly.

Methods

Design and study population

Data from the FRÉLE study (Fragilité: une étude longitudinale de ses expressions) were used in this study. The aim of the FRÉLE study was to identify the profiles and predictors of frailty among community-dwelling elderly, and the effect of these associated predictors on health and use of health and social services. This study has previously been described by Galand et al. [15]. The FRÉLE study was a stratified multi-site observational longitudinal study with a two-year follow-up of community-dwelling elderly aged 65 years or older. The sample was stratified to ensure an equal number of people in crossed categories by age, sex and locale. At baseline, 1643 community-dwelling elderly living at home were included from the following three settings: metropolitan (CSSS Saint-Laurent-Bordeaux-Cartierville-Montréal), urban (CSSS Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke [CSSS-IUGS]) and semi-urban region (CSSS Des Érables). Five phases of data collection were utilized: three longer face-to-face interviews spaced at one year intervals, and two shorter telephone interviews to track and subjectively assess changes in health status.

The collected data included: socio-demographic variables (age, sex, marital status, social network, income, education, etc.); lifestyle (sleep patterns, alcohol and tobacco use); health status (frailty, comorbidities, cognitive status, depression, obesity, physiological impairments (sight, hearing, or lower-limb disability), and self-rated health); functional disabilities (Katz index (activities of daily living (ADL)), Lawton scale (instrumental ADL (IADL)), urinary and fecal incontinence); social network and support (help received, relationships with family and friends); and socio-psychosocial characteristics (locus of control, and satisfaction with life). For mortality, 1643 participants were included in the analyses. For institutionalization and disability, 1224 participants were included in the analyses.

Materials

Our study involved a secondary analysis of data from the FRÉLE cohort. We focused on the following four frailty screening tools, which are commonly used in community-

dwelling care: the abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment (aCGA) [16]; the Vulnerable Elders Survey (VES)-13 [17]; the GFI [18]; and the Fried scale [2]. We chose these tools because of their usefulness and previous use, and because they were easily adapted using our database. Also, they are frequently cited in the literature. For example, Buta et al. [10] found that the VES-13 had been cited more than 200 times. Fried's phenotype is a definition of frailty that has been used differently in previous epidemiological studies. For practical operationalization, we used proxy data to build our scales (see Additional file 1). This ensured that the data obtained from the FRÉLE study would allow us to construct our five tools (including the Barberger-Gateau scale for assessing disability).

Frailty screening tools

- The aCGA consists of 15 questions covering three domains: functional status (seven questions on ADL and IADL); cognitive status (four questions from the Mini-Mental State Examination (MMSE)); and depression (four questions from the Geriatric Depression Scale (GDS)-15). A cut-off value for each domain was identified to indicate whether a more elaborate assessment was needed: namely, scores of $> = 1$ for ADL and IADL; ≤ 6 for the MMSE; and ≥ 4 for the GDS-4. Further assessment of frailty was needed if a positive score was identified in one of the aCGA domains [16]. In this study, the aCGA was only one of other measures used.
- The VES-13 was specifically developed to identify community-dwelling vulnerable elderly at risk for functional decline. This tool includes questions about age, self-rated health, physical fitness and the need for assistance with activities. It consists of 13 questions and has a maximum score of 10 points. We used the original cut-off value of ≥ 3 as an indication of frailty [17].
- The GFI is a screening tool used to determine the level of frailty. It consists of fifteen items and focuses on the loss of function and resources in four domains: physical (nine items); cognitive (one item); social (three items); and psychological (two items). Most items are answered with responses of 'yes' or 'no'. The option 'sometimes' is added for cognitive and psychosocial items. Scores on the GFI range from zero to fifteen. The original cut-off value of ≥ 4 was used to indicate frailty [18].
- The Fried scale requires the measurement of only five variables, namely, weight loss, exhaustion, grip strength, gait speed and physical activity. The original cut-off value of ≥ 3 was used to indicate frailty, with scores of 1–2 indicating pre-frailty, and

the absence of criteria indicating the absence of frailty [2]. A comparison between the FRÉLE-Fried scale and the original tool was previously presented by Galand et al. [15]

Outcome measures

- Disability was defined according to the hierarchical disability scale proposed by Barberger-Gateau [19]. This tool includes 16 activities from three disability scales: five ADL items (bathing, dressing, going to the toilet, transferring and feeding); five IADL items (ability to use the telephone, shopping, mode of transportation, responsibility for own medication, ability to handle finances); three activities that were added to assess women (food preparation, house-keeping and laundry); and three items from the Rosow and Breslau functional health scale. The hierarchical disability scale proposed by Barberger-Gateau enables the identification of four levels of disability with increasing severity: full independence (absence of restriction in all three scales); mild disability (only mobility restriction); moderate disability (mobility and IADL restriction); and severe disability (mobility, IADL and ADL restriction) [19]. This hierarchical disability scale can be used to describe the progression of disability over time in elderly community dwellers. In this study, we defined disability as being moderately disabled or severely disabled. Thus, the event of interest was the occurrence of moderate disability (mobility and IADL restriction) or severe disability (mobility, IADL and ADL restriction) during the two-year follow-up period.
- Mortality data based on death registries were provided by the Institut de la statistique du Québec (ISQ – Quebec Institute of Statistics).
- Data on institutionalization were obtained from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ – The organization responsible for public health insurance payment to providers in Québec). The RAMQ is the government health insurance board in the province of Quebec, Canada.

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using three steps. First, descriptive characteristics of the studied variables were generated using univariate analysis. For quantitative variables, the distribution of variables was characterized using the usual parameters (mean, median, mode, minimum, maximum, confidence interval around the mean, standard deviation). For qualitative variables, frequencies were calculated. Comparisons between the groups of subjects who were and were not included were performed using parametric and non-parametric tests

according to variable distribution. Significance was indicated at the 5% level. The prevalence of frailty was calculated for each tool based on the cut-off provided by the relevant literature.

Second, the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the capacity of each clinical test to predict mortality, institutionalization and disability, and to determine the threshold at which an optimal balance between sensitivity and specificity was obtained. The value of the area under the curve (AUC) can range from 0 to 1, with values over 0.8 indicating good predictive accuracy [20].

Third, odds ratios (ORs) were calculated to investigate the relationship between frailty, disability, institutionalization and mortality. ORs adjusted for age and sex were calculated using logistic regression models. For mortality analyses, we performed Cox regression model analyses. Statistical analyses were performed using SAS software (version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC).

Results

In total, 1643 participants were included in the mortality analyses; 1224 participants were included in the analyses of the other outcomes (74.5% of the original sample). Thus, after two years of follow-up, 419 subjects (146 deceased and 273 lost to follow-up) were excluded from analysis of disability and institutionalization. The mean age was 77.7 years. Those who died or had been lost to follow-up were mostly men (54.7%) and were older (81.7 years versus 77.7 years) and had lower annual incomes than those who remained in the analysis.

According to the Barberger-Gateau hierarchical scale, 643 (52.5%) participants were fully independent; 392 (32.0%) were mildly disabled; 118 (9.6%) were moderately disabled; and 71 (5.8%) were severely disabled. In total, after the two-year follow-up, 176 participants were newly disabled, 65 participants were moderately disabled, and 111 participants were severely disabled. Various transitional states were observed during the study period (see Additional file 2).

The prevalence of frailty in this sample ranged from 15.0% (Fried) to 52.2% (VES-13). Fifty-nine percent of the participants reported that they had been diagnosed with three or more chronic diseases. Table 1 summarizes the characteristics of the participants at T0 and T2 and of non-responders at T2, as well as the prevalence of frailty according to the various tools.

Table 2 depicts the comparison of the diagnostic value of the four tools. The tool with the greatest sensitivity for predicting the occurrence of disability, mortality and institutionalization was VES-13, which showed sensitivities of 91.0%, 89.7% and 92.3%, respectively; however, the Fried scale had good specificities (Table 2). The values of the AUC for all four screening tools were

between 0.63 and 0.75 (Table 2) at the cut-off points described in the literature.

The odds (univariate and multivariate analysis) of developing a disability were significantly greater among the elderly identified as being frail by all four tools. The aCGA, was not associated with mortality (HR: 1.2 [0.8–1.7]) and institutionalization (OR: 2.1 [0.9–4.4]). Table 3 summarizes relationships between disability, mortality, institutionalization and the studied frailty screening tools.

Discussion

The aim of this study was to investigate the predictive performances of four frailty screening tools: the Fried scale, the Groningen Frailty Indicator (GFI), the Vulnerable Elders Survey (VES-13) and the abbreviated CGA (aCGA). Based on the AUCs and the multivariate analyses, the VES-13 appeared to be the most suitable tool to predict the occurrence of disability, death and institutionalization. This screening tool showed a high sensitivity for disability (91.0%), mortality (89.7%) and institutionalization (92.3%), but the specificities were relatively low (59.3%, 45.4% and 50.1% for disability, mortality and institutionalization, respectively). Our results were in accordance with those of previous studies. Daniels et al. [14] assessed three frailty screening tools and found that they performed poorly. In a recent review, Dent et al. [21] concluded that there is currently no single perfect frailty measurement. Some tools are better for population-level frailty screening, whereas others are best suited for clinical screening or assessment.

Many studies have examined the risk factors for institutionalization. Aguero-Torres et al. [22] found that regarding age-related conditions, dementia and cognitive impairment were the main contributors to institutionalization in the elderly, independent of individual functional status and social network. Our findings showed that the Fried scale was the most specific (86.4%) in terms of predicting institutionalization, but the sensitivity was low (40.0%) and in addition, the association was not significant in the regression analysis. This result suggests that the Fried scale is not a suitable screening tool in identifying older persons for institutionalization. This result could be explained by the fact that some domains such as cognition and isolation, which are important risk factors for institutionalization, are not included in the Fried tool. To our knowledge, our study is one of the first to show this finding.

Regarding the AUC values, of these four tools, none had good predictive capacity (AUC between 0.63 and 0.75). Long et al. suggest that values over 0.8 indicate good predictive accuracy [20]. The VES-13 showed acceptable discriminating ability for institutionalization (AUC = 0.71) and disability (AUC = 0.75) but the aCGA

Table 1 Characteristics of participants at T0

	FrELe original sample (n = 1643)		Follow-up at T2 (1224)		Deceased (146) and lost to follow-up (273)		p
Sex							
Male	818	49.8%	589	48.1%	229	54.7%	0.021
Female	825	50.2%	635	51.9%	190	45.3%	
Mean age (SD)	78.7 (7.9)		77.7 (7.7)		81.7 (8.0)		0.000
Marital status							
With partner, married	895	54.5%	679	55.5%	216	51.6%	0.082
Widowed	460	28.0%	325	26.6%	135	32.2%	
Single	288	17.5%	220	18.0%	68	16.2%	
Institutionalization							
No	1580	96.2%	1186	96.9%	394	94.3%	0.015
Yes	62	3.8%	38	3.1%	24	5.7%	
Annual income							
\$0–20,000	724	44.9%	518	43.8%	196	48.3%	0.003
\$20,001–40,000	570	35.4%	416	34.5%	154	37.9%	
\$40,001 or more	317	19.7%	261	21.7%	56	13.8%	
Health status							
Number of chronic diseases							
0–2	674	41.0%	515	42.1%	159	37.9%	0.019
3–5	726	44.2%	523	42.8%	203	48.4%	
6–8	210	12.8%	155	12.7%	55	13.1%	
9 or more	32	1.9%	30	2.5%	2	0.5%	
Neurological diseases							
Yes	31	1.9%	19	1.6%	12	2.9%	0.089
No	1611	98.1%	1204	98.4%	407	97.1%	
Cancer							
Yes	141	8.6%	97	7.9%	44	10.5%	0.105
No	1501	91.4%	1126	92.1%	375	89.5%	
Barberger-Gateau disability scale							
Full independence	788	48.0%	643	52.5%	145	34.6%	0.000
Mild disability	527	32.1%	392	32.0%	135	32.2%	
Moderate disability	209	12.7%	118	9.6%	91	21.7%	
Severe disability	119	7.2%	71	5.8%	48	11.5%	
Fried's scale							
Normal	634	38.6%	530	43.3%	104	24.8%	0.000
Pre-frail	709	43.2%	511	41.7%	198	47.3%	
Frail	300	18.3%	183	15.0%	117	27.9%	
VES-13							
Normal	694	42.2%	585	47.8%	109	26.0%	0.000
Frail	949	57.8%	639	52.2%	310	74.0%	
GFI							
Normal	1086	66.1%	846	69.1%	240	57.3%	0.000
Frail	557	33.9%	378	30.9%	179	42.7%	
aCGA							
Normal	742	45.2%	604	49.3%	138	32.9%	0.000
Frail	901	54.8%	620	50.7%	281	67.1%	

P = difference between participants at T2 and non-responders at T2 (lost to follow-up or died)

GFI Groningen Frailty Indicator, aCGA abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment, VES-13 Vulnerable Elders Survey

Table 2 Diagnostic values of various screening tools for the development of disabilities, mortality and institutionalization

Disability according to Barberger-Gateau (n = 1224)				
	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC
aCGA	≥1	87.5	60.2	0.74
GFI	≥4	55.9	76.5	0.66
Fried's scale	≥3	43.7	93.5	0.68
VES-13	≥3	91.0	59.3	0.75
Mortality (n = 1643)				
	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC
aCGA	≥1	74.5	48.1	0.61
GFI	≥4	52.4	68.8	0.61
Fried's scale	≥3	41.5	85.2	0.69
VES-13	≥3	87.7	46.7	0.67
Institutionalization (n = 1223)				
	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUC
aCGA	≥1	84.6	51.3	0.68
GFI	≥4	63.1	70.9	0.67
Fried's scale	≥3	40.0	86.4	0.63
VES-13	≥3	92.3	50.1	0.71

AUC Area under the curve, GFI Groningen Frailty Indicator, aCGA abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment, VES-13 Vulnerable Elders Survey

had acceptable performance for disability only (AUC = 0.74). Our results are in accordance with those of other researchers. In a review of the predictive accuracy of major frailty scores, Pijpers et al. [23] concluded that these tests are not sensitive enough for screening and diagnostic purposes. This finding was disappointing because there is a need for an easy, feasible, less time-consuming screening tool with good predictive accuracy in clinical practice.

The prevalence of frailty in this sample ranged from 15.0% (Fried) to 52.2% (VES-13). Our results are in accordance with those of previous studies [24–28]. In a recent study, Sutorius et al. [12] found that the prevalence rates of frailty ranged from 14.8% (Frailty Index) to

52.9% (Identification of Seniors at Risk-Primary Care (ISAR-PC)). For the Fried tool and the GFI, Theou et al. found similar results to our study [11]. In this study, we found a prevalence of 15.0% using the Fried scale. This result was similar to that found in the SHARE-FI75+ study (15.7%), which used the same tool [26]. In our study, the prevalence of frailty using the GFI was 33.9%, which was comparable to the rate found in a study conducted by Hoogendijk et al. [13]. Regarding the Barberger-Gateau hierarchical scale of disability, Preres K and colleagues in the Paquid cohort (Personnes âgées Quid, i.e., “what about older adults?”) found that the prevalence of full independence was 20.7%, the prevalence of mild disability was 42.9%, the prevalence of moderate disability was 29.5% and the prevalence of severe disability was 6.9% [29]. The difference between our study and that of Perez et al. may be explained by age; specifically, Perez et al. included older participants (mean age 80 years vs. 77.7 years in our study). The INSERM report [30] found that the prevalence of full independence was 43.1%, the prevalence of mild disability was 40.4%, the prevalence of moderate disability was 14.0% and the prevalence of severe disability was 2.5%. Our results were comparable. We found that 12.7% of participants were moderately disabled and that 7.3% of participants were severely disabled. The variations in prevalence that were found in this study based on the tool used suggest that tools measure different dimensions of frailty. No consensus exists about which domains should be included in the definition and operationalization of frailty, nor what the best measurement of frailty is [4]. However, many researchers believe that the definition of frailty should include domains such as cognition, mood, and other aspects of mental health in addition to physical functioning [7, 31]. The differences in prevalence found in this study could be explained by the lack of consensus on which domains should be included in the operational definition of frailty.

Table 3 Odds ratios before and after adjustment for age and sex

		Disability according to Barberger-Gateau (n = 1224)		^a Mortality (n = 1643)		Institutionalization (n = 1223)	
		p	OR (95% CI)	p	^b HR (95% CI)	p	OR (95% CI)
Univariate	aCGA	0.000	6.5 (4.4–9.6)	0.000	1.8 (1.3–2.5)	0.000	3.8 (1.8–7.7)
	GFI	0.000	3.8 (2.7–5.2)	0.000	1.9 (1.4–2.4)	0.000	3.4 (2.0–5.8)
	Fried's scale	0.000	7.5 (5.1–10.9)	0.000	2.3 (1.7–3.1)	0.001	2.6 (1.5–4.6)
	VES-13	0.000	6.7 (4.1–10.9)	0.000	3.5 (2.1–5.6)	0.000	8.1 (2.9–22.4)
Multivariate	aCGA	0.000	3.6 (2.4–5.5)	0.356	1.2 (0.8–1.7)	0.055	2.1 (0.9–4.4)
	GFI	0.001	1.8 (1.3–2.6)	0.069	1.3 (0.9–1.8)	0.009	2.1 (1.2–3.8)
	Fried's scale	0.000	3.5 (2.3–5.2)	0.001	1.7 (1.3–2.4)	0.243	1.4 (0.8–2.5)
	VES-13	0.000	3.2 (1.9–5.4)	0.000	2.7 (1.6–4.5)	0.004	4.6 (1.6–13.2)

^aCOX regression (adjusted on age and sex); ^bHR Hazard Ratio

In the past decade, comparisons of the accuracy of frailty screening tools have been described in the literature [11, 12, 32–36]; however, the results have been conflicting. The findings of studies including older outpatients differ depending on the characteristics of the study population and the screening tools used. In their analysis of 102 individuals living at home in the Netherlands, Hoogendijk et al. [13] evaluated the following five screening tools for frailty: the GFI, PRISMA-7, the Fried scale, clinical judgment, and general practitioner (GP) assessment of health. The authors suggested that the PRISMA-7 was the most appropriate tool. However, this single-center study included a small number of participants who were recruited using a postal questionnaire. Daniels et al. [14] evaluated the following three tools: the GFI, TFI and SPQ. They did not find any one tool superior to another (AUC values between 0.54 and 0.67). The study included 430 people in the Netherlands from four GP practices who were recruited by a postal questionnaire and followed for one year. Changes in disability status were not considered in the analysis, and many participants were lost to follow-up. When comparing the accuracy of five simple tools used to identify frail older adults in primary care, Hoogendijk et al. reported that the GFI had the lowest AUC (0.64) [13]. Deckx et al. found comparable results [34]. These results were in accordance with our findings.

The relationship between frailty, disability, and mortality is well known. Fried et al. found that although individuals who are classified as frail can certainly have disabilities, multiple comorbid illnesses, and advanced age, frailty can occur even when these conditions are absent [37]. These authors also associated frailty with dependence, institutionalization and mortality [2, 37].

Our results show that the Fried tool was the most specific in terms of predicting institutionalization, but this finding was not significant in the regression analysis. This suggests that the Fried tool could be more suitable for assessment of institutionalized older persons than for screening of this population.

Although our results mostly reflected the same trends, our study found that the aCGA was not related to mortality or institutionalization and that the Fried tool was not associated with institutionalization. This result is very interesting because it shows that even when there is a link between frailty, disability and institutionalization, some frailty screening tools may not be appropriate for assessing mortality and institutionalization in community-dwelling older adults.

Our study had some limitations, and the results should thus be interpreted with caution. Because this study compared four frailty scales using data obtained from the same questionnaire, some criteria had to be modified prior to application. After the required adaptation, some

tools may have retained more similarity to the original than others. Future studies should compare tools in their original form to determine whether findings are similar regarding their predictive performances. However, modifying the criteria for frailty is common, especially regarding the widely applied Fried scale [11, 12, 38, 39]. Direct comparisons between tools should also be made with caution, especially between those designed to be screening tools (e.g., the FRAIL scale) and those designed to be assessment tools (e.g., the FI) [40].

The VES-13 has been especially developed to identify older persons at risk of death or functional decline [17, 41]. This screening tool included questions about the ability to perform six physical and five functional activities, self-rated health, and age. Although the VES-13 is a widely used tool for measuring frailty, this screening tool has a major defect, in that it includes age. Disability and mortality are almost linearly correlated with age at old age. Perhaps this index would not be informative if age was not included.

Another limitation was the study population. The FréLE sample was stratified, with an equal number of people in crossed age, sex and city categories. This strategy helps in including hard to recruit very old persons in the sample, particularly elderly men, but requires weighting cases to enhance the external validity of the findings. Furthermore, the lack of continuous observations of disability during the two-year period was another limitation. Functional status was assessed at only two discrete times. Thus, episodes of increasing disability following recovery could have been missed. Similarly, disability status could not be assessed immediately before death in deceased subjects. In this study, we also assumed that a transition between two non-consecutive disability states involved an intermediate state, even if this pattern was not observed due to the discrete observation times. We concentrated on the occurrence of moderate and severe dependence, as these indicators have strong financial and social consequences and are considered to be reliably reversible. We then discounted this reversibility, as estimations of the probability of transition become very complicated in models that include reversibility between several states.

Conclusion

The multivariate analyses showed that the VES-13 may predict the occurrence of death, disability and institutionalization. However, the AUC analysis showed that even this tool did not have good discriminatory ability. These findings suggest that despite the high number of frailty screening tools described in the literature, there is still a need for a screening tool with high predictive performance.

Additional file

Additional file 1: Operationalization of FrELe data to build our scales. (DOCX 27 kb)

Additional file 2: Supplementary data. (DOCX 25 kb)

Abbreviations

aCGA: Abbreviated comprehensive geriatric assessment; AUC: Area under the curve; GFI: Groningen Frailty Indicator; VES-13: Vulnerable Elders Survey

Acknowledgements

The authors thank the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Ministry of Health and Social Services of Quebec (MSSS) for their financial support of the FRÉLE study. The authors also thank Mr. Robert Deville (Director of CETAF), Dr. Alain Colvez (CETAF) and Mrs. Catherine Sass (CETAF) for their support.

Funding

This work was supported by the Centre Technique d'Appui et de Formation des Centres d'Examens de Santé (CETAF). This report presents independent research. The views and opinions expressed by authors in this publication are those of the authors and do not necessarily reflect those of the CETAF.

Availability of data and materials

Public access to the database is closed. We received administrative permission to access and use these (<https://www.maelstrom-research.org/mica/study/frele>). The datasets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

AB drafted the manuscript and contributed to the study conception, design, analyses and interpretation. BB had full access to all data used in the study and contributed to drafting the article, the analyses and the interpretation. CD performed the statistical analyses and interpreted the data. FB contributed to the design and statistical analysis. RG and EC participated in the design and coordination of the study. All authors met the following criteria: 1) they made substantial contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) were involved in drafting the manuscript or in critical assessment and content revision; and 3) gave final approval of the version for publication.

Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Helsinki Declaration (1983). All participants provided a written consent. Proxies were used for consent purposes if the participants were not able to due to their mental or physical health. The study protocol received approval from the Research Ethics Committee of the Jewish General Hospital (Federalwide Assurance number: 0796).

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Département de Gérontologie Clinique, CHU de Saint Etienne, Hôpital de la Charité, 44 rue Pointe Cadet, 42000 Saint-Etienne, France. ²Centre Technique d'Appui et de Formation des Centres d'Examens de Santé (CETAF), 67-69 Avenue de Rochetaillée, 42100 Saint-Etienne, France. ³SOLIDAGE, McGill University - Université de Montréal Research Group on Frailty and Aging, Centre for Clinical Epidemiology, Jewish General Hospital, Montreal, Canada. ⁴EA 4607, Laboratoire SNA-EPIs, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France.

Received: 28 December 2016 Accepted: 8 October 2017

Published online: 10 November 2017

References

- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–M56.
- Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001;1:323–36.
- Rodríguez-Manas L, Fearnt C, Mann G, Vina J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(1):62–7.
- Worley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *JAMDA*. 14(6):392–7.
- De Lepeleire J, Iliffe S, Mann E, Degryse JM. Frailty: an emerging concept for general practice. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2009;59(562):e177–82.
- Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):731–7.
- de Vries NM, Smaal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10(1):104–14.
- Pialoux T, Goyard J, Lesourd B. Screening tools for frailty in primary health care: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(2):189–97.
- Bura BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016;26:53–61.
- Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(9):1537–51.
- Sutorius FL, Hoogendijk EO, Prins BA, van Hout HP. Comparison of 10 single and stepped methods to identify frail older persons in primary care: diagnostic and prognostic accuracy. *BMC Fam Pract*. 2016;17:102.
- Hoogendijk EO, van der Horst HE, Deeg DJ, Frijters DH, Prins BA, Jansen AP, et al. The identification of frail older adults in primary care: comparing the accuracy of five simple instruments. *Age Ageing*. 2013;42(2):262–5.
- Daniels R, van Rossum E, Beurskens A, van den Heuvel W, de Witte L. The predictive validity of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community. *BMC Public Health*. 2012;12:69.
- Galand C, Béland F, Fletcher J. FRÉLE: Une étude québécoise sur la fragilité sur la fragilité. In: Béland F, Michel H, editors. *La fragilité des personnes âgées: définitions, controverses et perspectives d'action*. Rennes: Presses de l'EHESP; 2013. p. 177–204.
- Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54(2):129–36.
- Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691–9.
- Peters LL, Boter H, Buskens E, Slaets JP. Measurement properties of the Groningen frailty indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(6):546–51.
- Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, Dartigues JFA. Hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. *Disabil Rehabil*. 2000;22(7):308–17.
- Long JS, Freese J. *Regression Models for categorical Dependent Variables using stata 2d ed*: Stata Press. 2006:517.
- Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3–10.
- Aguero-Torres H, von Strauss E, Vitanen M, Winblad B, Fratiglioni L. Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):795–801.
- Pijpers E, Ferreira I, Stehouwer CD, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. The frailty dilemma. Review of the predictive accuracy of major frailty scores. *Eur J Intern Med*. 2012;23(2):118–23.

24. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487–92.
25. Hoover M, Rotermann M, Sanmartin C, Bernier J. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors. *Health Rep*. 2013;24(9):10–7.
26. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RAA. Frailty instrument for primary care: findings from the survey of health, ageing and retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr*. 2010;10:57.
27. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(6):675–81.
28. Bongue B, Colvez A, Dupre C, Sass C, Deville N. Prévalence et facteurs associés à la fragilité chez les personnes âgées autonomes vivant à domicile NPCG. 2017;17:279–84.
29. Pérès K, Edjolo A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Recent trends in disability-free life expectancy in the French elderly: twenty years follow-up of the Paquid cohort. *Annual Review of Gerontology & Geriatrics*. 2013;33:293–311.
30. Inserm. *Projet Dépendance 4 cohortes épidémiologiques: Haute Normandie, Paquid, 3 Cités et AML*. 2011 Novembre 2011.
31. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3):453–61.
32. Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing*. 2015;44(1):148–52.
33. Ritt M, Ritt JI, Sieber CC, Gassmann KG. Comparing the predictive accuracy of frailty, comorbidity, and disability for mortality: a 1-year follow-up in patients hospitalized in geriatric wards. *Clin Interv Aging*. 2017;12:293–304.
34. Deckx L, van den Akker M, Daniels L, De Jonge ET, Bulens P, Tjan-Heijnen VC, et al. Geriatric screening tools are of limited value to predict decline in functional status and quality of life: results of a cohort study. *BMC Fam Pract*. 2015;16:30.
35. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e437–44.
36. Smets IH, Kempen GI, Janssen-Heijnen ML, Deckx L, Buntinx FJ, van den Akker M. Four screening instruments for frailty in older patients with and without cancer: a diagnostic study. *BMC Geriatr*. 2014;14:26.
37. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255–63.
38. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010;210(6):901–8.
39. Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. Comparing models of frailty: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(5):830–9.
40. Martin FC, Brighton P. Frailty: different tools for different purposes? *Age Ageing*. 2008;37(2):129–31.
41. Min LC, Elliott MN, Wenger NS, Saliba D. Higher vulnerable elders survey scores predict death and functional decline in vulnerable older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(3):507–11.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit





Exercise Frequency Determines Heart Rate Variability Gains in Older People: A Meta-Analysis and Meta-Regression

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

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

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

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

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

Results Twelve studies, seven of which included a control group, including 218 and 111 subjects, respectively (mean age 69.0 ± 3.2 and 68.6 ± 2.5), were selected for meta-analysis. Including the 12 studies demonstrated homogeneous significant effect sizes for short-term (ST)-SDNN and 24 h-SDNN, with effect sizes of 0.366 (95% CI 0.185–547) and 0.442 (95% CI 0.144–0.740), respectively. Controlled study analysis demonstrated homogeneous significant effect sizes for 24 h-SDNN with $g = 0.721$ (95% CI 0.184–1.257), and 24 h-Ptot with $g = 0.731$ (95% CI 0.195–1.267). Meta-regression analyses revealed positive relationships between ST-SDNN effect sizes and training frequency ($\text{Tau}_{\text{res}}^2 = 0.000$; $I_{\text{res}}^2 = 0.000$; $p = 0.0462$).

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

Key Points

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

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

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

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

✉ Jérémy Raffin
jeremy.raffin@live.fr

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 03 April 2019

Adis

1 Introduction

The autonomic nervous system (ANS) plays a major role in cardiac and vascular adaptations to environmental stress and is thus critical for global allostasis. ANS activity can be traced through heart rate variability (HRV) measurements that reflect global, sympathetic, or parasympathetic activities. Global autonomic indices extracted from HRV signal analysis include the standard deviation of the normal-to-normal intervals (SDNN), and the total frequency power (Ptot). Sympathetic activity is reflected by the low frequency power (LF) index, while the root mean square of successive differences between adjacent NN intervals (RMSSD) and the high frequency power (HF) provide information on parasympathetic activity [1]. Cohort studies have shown that aging is associated with a decrease in HRV, and sympathovagal imbalance. Four longitudinal studies performed in the general population underlined the predictive value of decreased ANS activity for severe cerebral and cardiac events, as well as death of any cause: the Atherosclerosis Risk In Community (ARIC) study [2]; the Zutphen study [3]; the Framingham study [4]; and the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) study [5]. The same predictive value was attributed to low ANS activity after stroke or myocardial infarction [6–8]. Reduced HRV is also associated with an increased risk of congestive heart failure, and experimental evidence also suggests that the ANS is involved in the development of vascular atheroma and occlusion [9].

Observational [10] and interventional studies performed in middle-aged [11] and older adults [12] showed significantly higher cardiac vagal modulation in active compared with sedentary groups. Therefore, exercise has been proposed as a preventive intervention to limit or even reverse the age-related decline in HRV. However, the effect of exercise training on ANS activity in older adults remains controversial as some studies reported large autonomic gains [13, 14], while others reported only limited or non-significant improvement [15], despite following recommendations relating to physical activity for ANS improvements in aged people [16, 17]. A previous meta-analysis suggested that parasympathetic adaptation to training decreases with age [18], with a non-significant improvement in the oldest subjects. Since then, several new studies have been published [11–13, 15, 17, 19–31], providing support for a specific systematic review in older people. Moreover, discrepancies in the literature in exercise-induced HRV gains might result from differences in training parameters such as duration, frequency, or intensity, especially in older people who cannot sustain high-volume exercise sessions, as well as younger subjects [32]. Thus, optimal training strategies might differ in older people compared with young adults.

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

2 Methods

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

2.1 Inclusion and Exclusion Criteria

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Statistical Analysis

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

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

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

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

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

3 Results

3.1 Review Process

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

3.2 Overall Analysis

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

The effect sizes of training on HRV time- and frequency-domain indices in the 12 selected studies are presented in Table 1. Both ST-SDNN and 24 h-SDNN reached statistical significance ($p < 0.005$), with effect sizes of 0.366 (95% CI 0.185–547) and 0.442 (95% CI 0.144–0.740), respectively. A forest plot of ST-SDNN is presented in Fig. 2. A statistical trend was also found for 24 h-Ptot ($p = 0.06$), with an effect size of 1.334 (95% CI – 0.057 to 2.724). Heterogeneity was significant for all indices, except for ST-SDNN ($p = 0.242$).

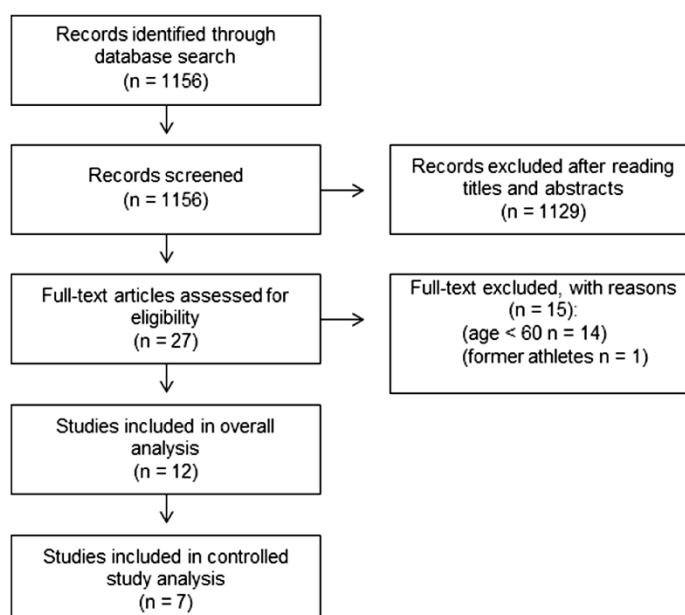
Subgroup analysis (Electronic Supplementary Table S4) revealed significant effects of long-term training on both ST-SDNN and 24 h-SDNN. High-frequency protocols also determined significant effect sizes on ST-SDNN, 24 h-SDNN and HF; moderate frequency training resulted in a significant effect on ST-SDNN. None of the other parameters reached the significance level.

3.3 Controlled Study Analysis

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

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

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



Exercise, Heart Rate Variability, and Aging

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

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

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

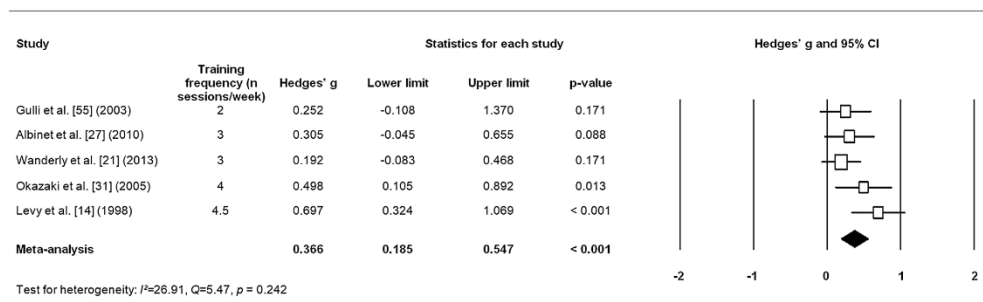


Fig. 2 Physical exercise training effect on ST-SDNN (all 12 studies). Among the 12 selected studies, 5 reported values for ST-SDNN. CI confidence interval, *n* number, ST-SDNN short-term standard deviation of the normal-to-normal intervals

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

3.4 Meta-Regression

Meta-regression analyses revealed positive relationships between ST-SDNN effect size and training frequency ($Tau_{res}^2 = 0.000$; $I_{res}^2 = 0.000$; $p = 0.0462$) (Table 2, Fig. 4).

3.5 Publication Bias

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

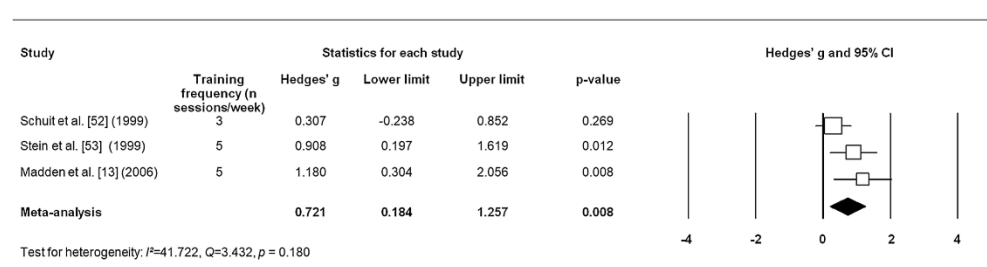


Fig. 3 Physical exercise training effect on 24 h-SDNN (7 controlled studies). Among the seven selected controlled studies, three reported values for 24 h-SDNN. *CI* confidence interval, *n* number, 24 h-SDNN 24-h standard deviation of the normal-to-normal intervals

4 Discussion

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

4.1 Overall Study Analysis

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

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

4.2 Controlled Study Analysis

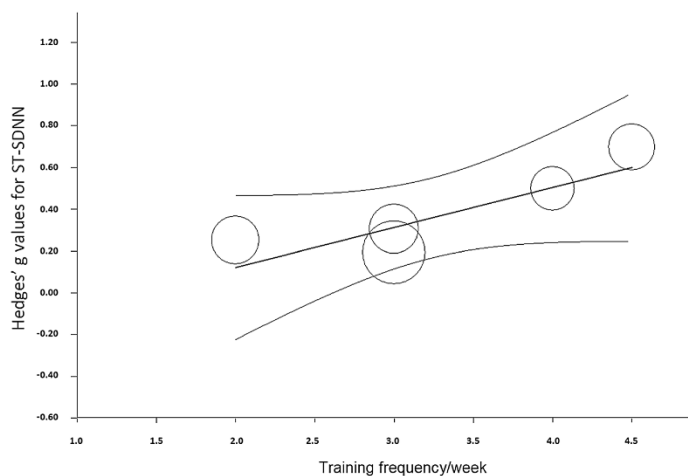
Due to the somewhat limited effect of training on HRV in older persons, controlled study analysis better highlights potential HRV gains. This was confirmed by the greater significant effect sizes for the global indices 24 h-SDNN ($g=0.721$, $p=0.008$) and 24 h-Ptot ($g=0.731$, $p=0.008$), as well as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

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

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

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

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



4.3 Heterogeneity

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

4.4 Strengths and Limitations

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

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

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

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

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

4.5 Practical Implications

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

5 Conclusion

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

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

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

Compliance with Ethical Standards

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

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

References


1. Malik M. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;1(2):151–81.
2. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(10):899–908.
3. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis risk in communities. *Circulation*. 2000;102(11):1239–44.
4. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94(11):2850–5.
5. Dupin D, Edouard P, Gremeaux V, et al. Physical activity to reduce mortality risk. *Eur Heart J*. 2017;38(20):1534–7.
6. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122–31.
7. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256–62.
8. Lampert R, Bremner JD, Su S, et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J*. 2008;156(4):759.c1–7.
9. Hamaad A, Lip GYH, MacFadyen RJ. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med*. 2004;36(6):448–61.
10. Soares-Miranda L, Sattelmair J, Chaves P, et al. Physical activity and heart rate variability in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2014;129(21):2100–10.
11. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Eskelinen JJ, et al. Cardiac autonomic function and high-intensity interval training in middle-age men. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(10):1960–7.
12. Pichot V, Roche F, Denis C, et al. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res*. 2005;15(2):107–15.

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

Exercise, Heart Rate Variability, and Aging

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

Affiliations

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

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

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

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

⁴ Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, EA 7424, 42023 Saint-Etienne, France

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

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

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

Article original

Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2019; 17 (2) : 145-52

Intérêt du suivi des préconisations sur une période de 6 mois pour des sujets âgés ayant bénéficié d'un dépistage de la fragilité

Interest of follow-up of recommendations over a period of 6 months for elderly subjects who have been screened for frailty

ROMAIN JUGAND¹
RÉGIS GONTHIER²
LAURE MARTINEZ²
CAROLINE DUPRÉ^{3,4}
THOMAS CÉLARIER^{1,5}

¹ Département de gérontologie clinique, Hôpital de la Charité, Saint-Etienne, France

² Département de gérontologie clinique, CHU Saint-Etienne, France

³ Centre technique d'appui et de formation des centres d'examens de santé, Saint-Etienne, France

⁴ Laboratoire SNA-EPIS, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France

⁵ Gérontopôle Auvergne Rhône-Alpes, Saint-Etienne, France

Correspondance : T. Célarier
<thomas.celarier@chu-st-etienne.fr>

Résumé. La fragilité est un syndrome gériatrique en partie réversible. Sa prévention passe par un dépistage structuré et est un enjeu de santé publique. L'observance des préconisations faites après un dépistage des sujets âgés fragiles est mal connue. L'objectif de notre recherche a été de décrire les caractéristiques des patients évalués à l'hôpital de jour de fragilité et d'étudier l'observance des préconisations à 3 et 6 mois des patients ayant bénéficié d'un dépistage. *Matériel et méthode* : nous avons inclus des sujets de 65 ans et plus ayant un score ADL d'au moins 5 sur 6 et bénéficiant d'une évaluation selon la grille de Fried permettant leur classement en pré-fragiles ou fragiles. En fonction de l'évaluation gériatrique standardisée, des préconisations ont été prescrites à chaque situation médico-sociale selon les recommandations de la Haute autorité de santé. Un bilan du suivi des mesures proposées était réalisé par une visite à domicile au 3^e et 6^e mois. *Résultats* : 82 patients ont été inclus, avec une moyenne d'âge de $83,7 \pm 5,7$ ans et 99 % d'entre eux étaient pré-fragiles ou fragiles et ont reçu en moyenne $3,7 \pm 1,7$ recommandations. À 3 mois, il existe une corrélation inverse entre le nombre de recommandations et l'observance ($r = -0,340$; $p = 0,008$), ainsi qu'à 6 mois ($r = -0,352$; $p = 0,006$). Entre 3 et 6 mois, il existe une augmentation significative du nombre de préconisations suivies ($r = 0,707$; $p = 0,000$). *Conclusion* : à 6 mois, près des trois quarts des préconisations ont été mises en œuvre, avec une progression significative entre le 3^e et le 6^e mois de l'observance. Ce résultat suggère l'intérêt d'organiser un accompagnement à domicile pour optimiser le suivi des préconisations.

Mots clés : fragilité, évaluation gériatrique standardisée, personnes âgées, dépistage, prévention secondaire

Abstract. Frailty is a partially reversible geriatric syndrome. Its prevention requires a structured screening, and is a major public health issue given the increasing life expectancy of the population. The observance of the recommendations made after a screening of the frailty patients is not well known. The objective of our research was to describe the characteristics of patients evaluated in a frailty-day-hospital and followed up recommendation adherence at 3 and 6 months. *Methods*: patients aged over 65 years old with an ADL score of at least 5 out of 6, were evaluated according to the Fried score to classify patients into pre-frailty or frailty patients. According to the standardized geriatric assessment, recommendations were prescribed for each medico-social situation according to HAS recommendations. A follow-up assessment of these measures was carried out at home basis at 3 and 6 months. *Results*: 82 patients were included, with mean age of 83.7 ± 5.7 years. 99% were pre-frail or frail and received an average of 3.7 ± 1.7 recommendations. At 3 months, there is an inverse correlation between number and follow-up compliance ($r = -0.340$, $p = 0.008$), as well as at 6 months ($r = -0.352$, $p = 0.006$). Between 3 and 6 months, there is a significant increase recommendation number followed ($r = 0.707$, $p = 0.000$). *Conclusion*: at 6 months, 74.3% recommendations were realized, with a significant increase of recommendation number between the 3rd and 6th month. This result is encouraging by showing the benefit of home support in recommendations follow-up.

Key words: frailty, comprehensive geriatric assessment, elderly people, screening, secondary prevention

Copyright © 2020 John Libbey Eurotext. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 04/05/2020.

doi:10.1684/pnw.2018.0773

Pour citer cet article : Jugand R, Gonthier R, Martinez L, Dupré C, Célarier T. Intérêt du suivi des préconisations sur une période de 6 mois pour des sujets âgés ayant bénéficié d'un dépistage de la fragilité. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2019; 17(2) : 145-52 doi:10.1684/pnw.2018.0773

145

Le vieillissement annoncé de la population est un défi pour notre système de soins. L'adaptation de nos moyens de prise en charge est donc primordiale pour limiter la dépendance et l'accompagner au mieux quand celle-ci est inévitable. L'aspect préventif dans la prise en charge du sujet âgé devient une préoccupation comme l'atteste le Plan national d'action de prévention de la perte d'autonomie, rapport présenté en septembre 2015 à la secrétaire d'état en charge des personnes âgées et du vieillissement [1]. Ce plan insiste fortement sur la notion de fragilité, son caractère réversible et estime « qu'il est donc important d'agir le plus en amont possible en repérant les facteurs favorisant ces incapacités et les causes potentielles qui vont en provoquer la survenue. Éviter ou différer la survenue de telles situations doit être un réflexe systématique dans les pratiques et les organisations ».

En 2004, un essai randomisé a étudié l'effet d'une EGS (évaluation gériatrique standardisée) suivie d'interventions sur des sujets de plus de 74 ans en médecine générale. Cette étude mettait en évidence une des caractéristiques du syndrome de fragilité, à savoir son côté réversible : après une EGS et un plan personnalisé de soins (PPS) adéquat, 28 % des sujets fragiles ne l'étaient plus après une durée de suivi de 18 mois [2].

Il faudra attendre les deux rapports de 2013 publiés par la Haute autorité de santé (HAS) pour valider des outils pour repérer et prendre en charge la fragilité en ambulatoire [3, 4]. Une première expérimentation a été menée au Gérontopôle du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse avec le soutien de l'Agence régionale de santé (ARS) Midi-Pyrénées pour la mise en place d'une « Plateforme d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance ». Cette structure permet de dépister les causes exposant à une fragilité, puis d'élaborer un PPS dont la mise en œuvre sera suivie en lien avec le médecin traitant et avec les intervenants au domicile [5].

En 1984, Rubenstein *et al.* ont été les premiers à mettre en évidence les effets bénéfiques d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS) sur l'institutionnalisation et la mortalité, ce qui a permis d'aboutir à la mise en place de mesures de prévention et d'un suivi personnalisé [6]. Ces résultats seront confirmés en 1993 par une importante méta-analyse de Stuck *et al.* avec la mise en évidence d'une amélioration globale de survie chez les patients ayant bénéficié d'une EGS avec ensuite un suivi par des équipes spécialisées sur le long terme [7].

Une étude pilote réalisée au CHU de Saint-Étienne sur une population de 50 sujets suivis à l'hôpital de jour (HDJ) de repérage de fragilité a montré que 98 % d'entre eux étaient pré-fragiles ou fragiles, et qu'ils avaient bénéficié en moyenne de $2,5 \pm 0,9$ préconisations. Concernant

l'observance, il avait été mis en évidence que plus le nombre de préconisations était réduit et meilleure était l'observance à 3 mois [8]. L'objectif de cette nouvelle recherche a été de mieux documenter les caractéristiques des patients évalués à l'HDJ de repérage de fragilité, d'étudier l'observance à 3 et 6 mois des préconisations personnalisées ainsi que l'intérêt d'un suivi professionnalisé au domicile sur un moyen terme.

Matériels et méthodes

Acteurs du parcours de soins des sujets âgés fragiles

L'évaluation gériatrique se déroulait sur une journée au sein de l'HDJ de repérage de fragilité du pôle gériatrique du CHU de Saint-Étienne. Elle a été réalisée par une équipe pluridisciplinaire, constituée d'une gériatre, d'une infirmière, d'un kinésithérapeute, d'une diététicienne et d'une assistante sociale. En amont de cette EGS, une visite d'évaluation du domicile était faite par une ergothérapeute d'un organisme gestionnaire du service à domicile (AIMV). Le suivi a été réalisé à domicile par un membre du personnel de l'AIMV qui était, de préférence, le même à chaque évaluation. Les données du suivi à 3 et 6 mois ont été centralisées au sein de l'HDJ de repérage de fragilité. Le parcours du sujet âgé pris en charge a été résumé dans la figure 1.

Sélection de la population

La population de l'étude a été recrutée selon les critères d'inclusion suivants : âge strictement supérieur à 65 ans et score ADL (*activities daily living*) supérieur ou égal à 5/6. Une grille d'évaluation basée sur les critères de Fried et validée par le gérontopôle de Toulouse a été remplie par le médecin traitant en cochant oui, non ou ne sait pas pour chaque item [5]. Un patient était considéré comme fragile s'il présentait au moins trois réponses positives sur sept. Ainsi, si le patient avait plus de 65 ans, un score ADL supérieur ou égal à 5/6 et un score d'au moins 3 sur 7 à la grille de dépistage de la fragilité, le médecin traitant pouvait l'adresser à l'HDJ de repérage de fragilité.

Préconisations

À la fin de la journée d'évaluation, une synthèse était faite à partir des résultats obtenus afin de proposer au patient un plan personnalisé de soins et d'établir une liste de préconisations. Il était alors accueilli en consultation afin de recevoir toutes les explications nécessaires sur la suite

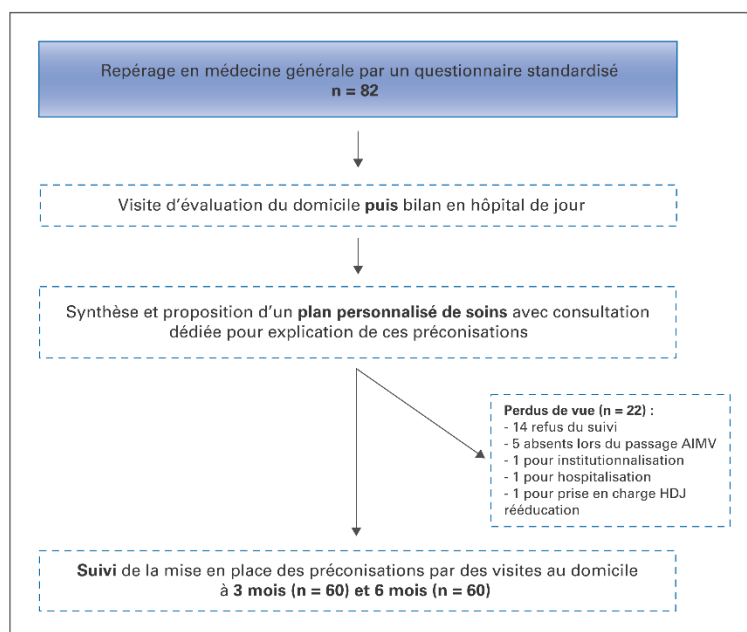


Figure 1. Diagramme de flux représentant le parcours de soin du patient.
Figure 1. Flow chart representing the patient's care path.

Copyright © 2020 John Libbey Eurotext. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 04/05/2020.

de la prise en charge. Le plan personnalisé de soins pouvait concerner les différents domaines proposés par la HAS, les recommandations étaient regroupées en cinq entités :

- trouble(s) de la mobilité : prescription de kinésithérapie, de soins de pédicure, location ou achat d'aides techniques, réalisation d'une activité physique quotidienne d'au minimum 30 minutes, adapter et sécuriser le logement ;
- trouble(s) de l'alimentation avec risque de dénutrition [9] : préconiser le portage des repas, faire appel à un tiers pour les courses et/ou la réalisation des repas, recommander l'arrêt du gaz, vérifier l'hygiène et les dates de péremption (IDE, auxiliaire de vie, entourage), réaliser une pesée hebdomadaire et tenir un cahier des valeurs ;
- problème(s) lié(s) aux médicaments avec risque d'iatrogénie : prescription d'un passage infirmier, demander à un tiers de préparer les médicaments, acheter un pilulier, ranger et vérifier les péremptions dans la pharmacie ou prendre un rendez-vous tous les 3 mois chez le médecin traitant ;
- organiser un suivi : prendre un rendez-vous de consultation chez un médecin spécialiste (reprise d'un suivi d'une

pathologie chronique, etc.), ou pour un examen médical ou demander ceci à un tiers ;

- problème(s) socio-économique(s) : prendre contact avec l'assistante sociale du quartier, mise en place d'un étayage à domicile (passage d'une infirmière, d'une aide-ménagère, d'une auxiliaire de vie, etc.), orienter le patient vers des actions de loisirs, prendre contact à la mairie pour un Pass Senior ou prendre contact avec la caisse de retraite complémentaire.

Tests statistiques

Les variables quantitatives ont été présentées dans ce travail avec les moyennes et les écarts-types. Les pourcentages et les effectifs décrivaient les variables qualitatives. L'observance correspond au nombre de préconisations réalisées sur le nombre de préconisations recommandées. Compte tenu de la distribution de l'observance, un classement des patients est réalisé entre ceux qui ont une observance complète et ceux qui n'ont pas réalisé toutes

leurs préconisations. Des tests 2*2 ont été réalisés afin de déterminer les facteurs possibles du nombre de préconisations réalisées, ou de l'observance complète (test de Spearman, Anova ou Khi²).

Les données des perdus de vue ont été comparées à celles des patients suivis via un test de Khi² pour les variables quantitatives et Anova à un facteur pour les variables qualitatives. Les tests statistiques ont été réalisés avec un seuil de significativité de 5 %. L'analyse statistique a été conduite avec le logiciel SPSS Statistics Version 25.

Résultats

Caractéristiques des patients (tableau 1)

Les 82 patients suivis dans le cadre de cette étude ont été inclus entre juin 2014 et décembre 2015. L'âge moyen des patients était de 83,7 ± 5,7 ans, avec 57 femmes (69,5 %) et 25 hommes (30,5 %). Le lieu de vie principal était le domicile (98 %). Une proportion de 69 % des patients déclaraient une aide informelle qui était assurée majoritairement par les enfants (72 %) ou le conjoint (19 %). Une aide formelle était présente pour 49 % des patients, au sein de laquelle on trouvait une aide-ménagère (40 %), un kinésithérapeute (12 %) et un passage infirmier (11 %). Concernant leur environnement, celui-ci était jugé adapté pour une majorité des sujets (55 %).

Une majorité de patients étaient jugés fragiles (71 %) et 28 % étaient considérés comme pré-fragile.

Les propositions et les préconisations (tableau 2)

À l'inclusion des patients

Après la journée d'évaluation des patients à l'HDJ de repérage de fragilité, il a été établi 299 préconisations pour les 82 patients de cette étude. Soit une moyenne de 3,7 ± 1,7 préconisations par patient.

Les préconisations les plus fréquentes ont été celles relevant de la mobilité avec 108 (36 %) préconisations. En second lieu, 73 préconisations relevant de l'organisation du suivi médical représentant 24 % des préconisations. En troisième lieu, 18,4 % des préconisations concernaient la lutte contre l'isolement social et la précarité, soit 55 préconisations. Les conseils alimentaires (37 soit 13 % des préconisations) étaient largement dominés par une surveillance du poids pour 62 % (23/37 d'entre eux). Enfin, on a dénombré 26 préconisations médicamenteuses, soit 9 % des préconisations avec essentiellement l'aide d'un tiers pour préparer les médicaments à 35 % (7/26), la pres-

cription d'un passage infirmier à 27 % (7/26) à égalité avec l'achat d'un pilulier (7/26).

À 3 mois du bilan initial (tableau 3)

Le bilan réalisé à 3 mois de l'évaluation initiale retrouvait 134 préconisations réalisées sur les 214 prescrites initialement (63 %). Le suivi à 3 mois a mis en évidence une corrélation statistiquement significative entre le nombre de recommandations et l'observance au suivi ($r = -0,340$; $p = 0,008$, Spearman). C'est-à-dire que plus il y avait un nombre de préconisations élevé et moins l'observance était bonne.

Parmi les patients, 22 (27 %) ont été perdus de vue sur cette période.

À 6 mois du bilan initial (tableau 3)

Le bilan réalisé à 6 mois de l'évaluation initiale retrouvait 74,3 % (159/214) de préconisations réalisées. Tout comme le résultat à 3 mois, une corrélation significative a été retrouvée entre le nombre de préconisations et l'observance du suivi à 6 mois ($r = -0,352$; $p = 0,006$, Spearman). Plus le nombre de préconisations était important et moins bonne était l'observance. Entre le 3^e et le 6^e mois, on a observé une augmentation statistiquement significative du nombre de préconisations suivies ($r = 0,707$; $p = 0,000$ par test apparié). Ceci correspondait à 25 nouvelles préconisations suivies en plus (soit 12 % des préconisations recommandées) par rapport au bilan du 3^e mois.

Au suivi à 3 mois, 35 % des patients ont eu une observance complète, et ce taux est passé à 51,7 % à 6 mois. Les tests de corrélation ou Anova simple n'ont montré aucune variable significativement liée à l'observance, les résultats étaient les mêmes avec la variable binaire observance complète ou non. La seule variable significativement liée était le nombre de préconisations. Plus ce nombre augmentait et moins l'observance était complète (OR = 0,5).

Les patients avec arrêt prématuré du suivi

À 3 mois, on a observé 22 perdus de vue, ces derniers étant les mêmes que ceux à 6 mois (tableau 3). Les principales raisons de l'arrêt prématuré du suivi étaient pour 14 d'entre eux le refus de la visite de l'AIMV, l'absence à plusieurs reprises lors du passage de l'AIMV pour 5 patients, 3 patients ayant arrêté le suivi pour raison médicale.

Discussion

Notre étude de suivi à 3 et 6 mois des préconisations issues d'un bilan de prévention de la perte d'autonomie

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des 82 patients ayant fait l'objet de préconisations.
Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of 82 patients evaluated and having recommendation's program.

Caractéristiques sociodémographiques	Patient T0 (n = 82)	Patients suivis à 6 mois (n = 60)	Patients perdus de vue à 6 mois (n = 22)	p
Age moyen en années (moy ± ET)	83,7 ± 5,7	84,2 ± 5,7	82,5 ± 5,8	0,24
Genre				0,99
Femme	56 (68,3)	41 (68,3)	15 (68,2)	
Statut familial n (%)				0,476
Marié	27 (32,9)	19 (31,7)	8 (36,4)	
Veuf/veuve	51 (62,2)	39 (65,0)	12 (54,5)	
Divorcé	4 (4,9)	2 (3,3)	2 (9,1)	
Aide formelle n (%)				0,308
Oui	40 (48,7)	31 (51,7)	9 (40,9)	
Aide informelle n (%)				0,702
Oui	57 (69,5)	41 (68,3)	16 (72,7)	
Statut de l'aide informelle n (%)				0,432
Conjoint	11 (19,3)	10 (24,4)	1 (6,3)	
Enfants(s)	41 (71,9)	28 (68,3)	13 (81,3)	
Autre(s) Parent(s)	2 (3,5)	1 (2,4)	1 (6,3)	
Voisin(s)	3 (5,3)	2 (4,9)	1 (6,3)	
Caractéristiques cliniques				
Score de Fried n (%)				0,38
Fragile (≥ 3 critères)	58 (70,7)	40 (66,7)	0 (0)	
Pré fragile (1 à 2 critères)	23 (28,0)	19 (31,7)	1 (6,3)	
Non fragile (0 critère)	1 (1,2)	1 (1,7)	1 (6,3)	
Échelle du ressenti de sa santé (5) (moy ± ET)	2,8 ± 1,4	2,9 ± 1,4	2,5 ± 1,7	0,198
Score ADL (6) (moy ± ET)	5,9 ± 0,45	5,9 ± 0,5	5,8 ± 0,4	0,325
Score IADL (4) (moy ± ET)	3,0 ± 1,0	3,0 ± 1,1	2,9 ± 1	0,661
Polypathologie (≥ 3 pathologies chroniques) n (%)	55 (67,1)	41 (68,3)	14 (63,6)	0,688
Polymédication (≥ 4 médicaments) n (%)	57 (69,5)	45 (75)	12 (54,5)	0,075
Incontinence urinaire n (%)	28 (34,2)	21 (35,0)	7 (31,8)	0,788
Hypoacousie/surdité n (%)	35 (42,7)	25 (41,7)	7 (31,8)	0,418
Troubles visuels n (%)	69 (84,1)	49 (81,7)	20 (90,9)	0,31
Perte de poids depuis 1 an n (%)	29 (35,4)	16 (26,7)	13 (61,9)	0,004
IMC en kg/m ² (moy ± ET)	26,2 ± 4,7	25,8 ± 4,1	27,2 ± 5,9	0,217
MMSE (30) (moy ± ET)	24,8 ± 3,8	24,9 ± 3,7	24,6 ± 4,0	0,699
Mini GDS (4) (moy ± ET)	1,0 ± 1,2	1,0 ± 1,2	1 ± 1,2	0,606
Présence de troubles de la marche n (%)	28 (34,1)	19 (31,7)	9 (40,9)	0,434
Nombre de recommandations (moy ± ET)	3,6 ± 1,7	3,6 ± 1,6	3,9 ± 1,9	0,48

ET : écart-type ; n : nombre ; ADL : *activities of daily living* ; IADL : *instrumental activities of daily living* ; IMC : indice de masse corporelle ; MMSE : *mini mental state examination* ; GDS : *geriatric depression scale*.

basé sur les recommandations de la HAS, a montré que plus le nombre de préconisations initiales était faible, meilleure était l'observance à 3 et 6 mois.

On a observé également une augmentation statistiquement significative de l'observance des préconisations entre le 3^e mois et le 6^e mois. Le suivi à domicile à 6 mois semblerait utile pour maintenir et améliorer la compliance

au suivi des préconisations, puisque plus de la moitié de ces dernières étaient réalisées (54 %) à cette échéance. Ces résultats ont été comparables à ceux retrouvés dans d'autres études [10-12]. Les résultats de cette étude doivent tenir compte du nombre limité de sujets inclus.

L'HDJ de repérage de fragilité a permis un recrutement ciblé des patients avec 99 % d'entre eux qui étaient fra-

R. Jugand, *et al.*

Tableau 2. Descriptions des préconisations recommandées chez les 82 patients à T0.
Table 2. Description of recommendation's program for 82 patients at T0.

Préconisations à T0 (n = 82)	n	%	Total (%)
Mobilité			
Prescription de kinésithérapie/rééducation	21	19,4	36.1
Prescription de pédicure/podologue	15	13,9	
Location ou achat d'aides techniques	12	11,1	
Réaliser une activité physique quotidienne	18	16,7	
Adapter et sécuriser le logement	42	38,9	
Total	108	100,0	
Alimentaires			
Préconiser un portage des repas + tiers pour l'alimentation	10	27,0	12.4
Préconiser un changement de gazinière	4	10,8	
Préconiser une pesée hebdomadaire et noter le poids	23	62,2	
Total	37	100,0	
Médicamenteuses			
Prescription d'un passage infirmier	7	26,9	8.7
Demander à un tiers de préparer les médicaments	9	34,6	
Achat d'un pilulier	7	26,9	
Prendre rendez-vous trimestriellement chez le médecin traitant	3	11,5	
Total	26	100,0	
Organisation du suivi			
Prendre rendez-vous de consultation chez un spécialiste	52	71,2	24.4
Prendre rendez-vous pour un examen médical	21	28,8	
Total	73	100,0	
Liées à la précarité et à l'isolement social			
Prendre contact avec l'assistante sociale du quartier	17	100	18.4
Mise en place d'un étayage à domicile	20	36,4	
Orientation vers les actions de loisirs	18	32,7	
Total	55	100,0	
Total	299	-	100

giles ou pré-fragiles au regard des critères de Fried utilisés par les médecins de ville. Leurs caractéristiques cliniques et biologiques étaient superposables à celles retrouvées dans d'autres centres d'étude de la fragilité en France (notamment Toulouse) [5].

Il existe un biais de suivi en lien avec la variabilité des intervenants pour les évaluations au domicile ainsi que l'absence de guide type de consultation pour ces visites.

Pour optimiser la mise en application des préconisations, nous pouvons supposer qu'il serait intéressant de les fractionner, avec une limitation à 1 ou 2 préconisations lors de l'évaluation initiale ; puis l'ajout si besoin de nouvelles mesures au décours du suivi pour maximiser l'adhésion. Une étude menée par une équipe mobile de gériatrie du CHU de Grenoble a proposé de limiter les préconisations à 4 ou 5, alors que le nombre moyen dans leur étude était de 7 par patient. Ils ont également insisté sur l'importance d'un suivi régulier dans la mise en place des recommandations pour augmenter l'adhésion des patients [13]. De plus, envisager des visites plus précoces, pour les patients les plus réticents, pourrait être une piste pour limiter entre autres les arrêts prématurés du suivi. L'une des conditions pour un suivi au domicile efficace est la formation des intervenants. Dans notre étude, nous avons relevé une variabilité des données observées lors des visites à

domicile en raison de l'absence de guide standardisé de consultations et d'intervenants divers. Dans l'une de ses communications, l'Institut Montaigne a évoqué récemment la création d'un nouveau métier, celui de *care manager* pour permettre d'optimiser le suivi des patients. Ce type de personnel existe déjà dans plusieurs pays (Japon, Suède, Canada, Danemark, etc.) [14] ; il s'agit d'une personne salariée d'un organisme de pilotage de l'intégration de services à la personne. Sa mission est d'agir aussi bien en amont (prévention avec des rendez-vous de suivi annuel) qu'en aval, lorsque la dépendance s'installe. Le *care manager* offrirait la possibilité d'établir un lien entre le patient et l'ensemble de ses prestataires. Cet accompagnement spécifique pourrait être une piste pour améliorer l'observance d'un programme de préconisations afin d'opérer une prévention plus efficace et efficiente. Ceci reste à être confirmé par des études ultérieures.

Au sujet des perdus de vue, on relève que ceux-ci ont été répertoriés dans les 3 premiers mois suivant l'évaluation initiale. Tous les patients ayant été présents à 3 mois ont poursuivi la prise en charge à 6 mois. Il semble important de rechercher l'adhésion du patient dès le début de sa prise en charge. Parmi eux, 14 ont refusé catégoriquement la visite au domicile. Ceci pose la question de la compréhension d'une démarche de prévention qui n'est

Tableau 3. Adhésion aux préconisations de 3 à 6 mois chez les 60 patients suivis.
Table 3. Adherence to recommendations 3 from 6 months for 60 patients follow-up.

Préconisations	T0	3 mois	6 mois
Mobilité			
Prescription de kinésithérapie/rééducation	15	12	12
Prescription de pédicure/podologue	10	6	6
Location ou achat d'aides techniques	6	5	6
Réaliser une activité physique quotidienne	13	12	12
Adapter et sécuriser le logement	32	19	22
Total	76	54	58
Au moins une préconisation mobilité	47		
Alimentaires			
Préconiser un portage des repas + tiers pour l'alimentation	7	3	6
Préconiser un changement de gazinière	2	0	1
Préconiser une pesée hebdomadaire et noter le poids	13	9	12
Total	22	12	19
Au moins une préconisation alimentaire	22		
Médicamenteuses			
Prescription d'un passage infirmier	5	4	4
Demander à un tiers de préparer les médicaments	8	4	5
Achat d'un pilulier	6	5	6
Prendre rendez-vous trimestriellement chez le médecin traitant	2	1	1
Total	21	14	16
Au moins une préconisation médicamenteuse	10		
Organisation du suivi			
Prendre rendez-vous de consultation chez un spécialiste	38	28	30
Prendre rendez-vous pour un examen médical	14	9	12
Total	52	37	42
Au moins une préconisation organisation du suivi	43		
Liées à la précarité et à l'isolement social			
Prendre contact avec l'assistante sociale du quartier	12	6	7
Mise en place d'un étayage à domicile	16	6	9
Orientation vers les actions de loisirs	15	5	8
Total	43		
Au moins une préconisation liée à la précarité et à l'isolement social	38		
Total	214	134	159

Copyright © 2020 John Libbey Eurotext. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 04/05/2020.

pas forcément évidente pour le sujet âgé. Dong *et al.*, dans une cohorte de 5 519 sujets, ont montré que les troubles cognitifs étaient un facteur de risque important de négligence et donc d'abandon de suivi [15]. Comme le risque de négligence est relié à la perte des fonctions exécutives, une des pistes envisagées est d'utiliser le score IADL comme prédicteur d'abandon de suivi.

Notre recherche n'a pas démontré de différences socio-démographiques entre les patients observants et les non-observants. Selon certains auteurs, il existerait plus de 200 variables qui interfèrent sur l'observance [16-18]. Tarquinio retient 3 facteurs essentiels de mauvaise observance : les patients ayant un faible soutien social, ceux ayant une mauvaise compréhension de la maladie et des traitements, enfin, une mauvaise qualité relationnelle entre le patient et le soignant [18]. Il semble malgré tout difficile de pouvoir détecter le moment où les patients arrêteront prématurément leur suivi.

L'éducation thérapeutique pourrait être une voie pour recentrer la prise en charge sur les besoins du patient afin qu'il acquiert des compétences pour mieux gérer

Points clés

- Mettre en œuvre des plans personnalisés de soins (PPS), constitués de préconisations pour des patients âgés nécessite un ciblage et une adaptation de ces préconisations à chaque personne.
- La mise en place effective des préconisations est d'environ trois-quart à 6 mois et fait l'objet de résistance. Les plus proposées sont celles concernant le domaine de la mobilité (kinésithérapie, aide technique à la marche, etc.) et elles sont aussi les mieux acceptées.
- Un suivi régulier au domicile pourrait être bénéfique, et peut s'envisager au travers de la création de nouveaux métiers dans l'accompagnement à domicile (*care manager* ou *coach de vie*).

ses pathologies. L'évolution du patient vers un processus d'auto-soins pourrait idéalement permettre d'augmenter les probabilités d'adhésion aux préconisations données et ainsi améliorer le suivi, la prise en charge et la qualité de vie [19-21].

R. Jugand, *et al.*

Conclusion

Six mois après une évaluation gériatrique standardisée réalisée au sein d'une population pré-fragile ou fragile pour prévenir la dépendance, près des trois-quarts des préconisations proposées à l'issue du bilan ont été mises en œuvre. Cependant, un nombre important de préconisations chez un patient semble être un frein à une bonne observance. Ce

bilan est encourageant pour atteindre l'objectif d'une réversion des facteurs de risque de la fragilité et ainsi retarder la perte d'autonomie.

Ce type de prise en charge suppose un suivi personnalisé du patient et une sensibilisation de tous les acteurs intervenant en milieu communautaire.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Aquino J-P. Plan national d'action de prévention de la perte d'autonomie [Internet]. 2015 sept [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_daction_de_prevention_de_la_perte_dautonomie.pdf.
2. Monteserin R, Brotons C, Moral I, Altimir S, San Jose A, Santaegua S, *et al.* Effectiveness of a geriatric intervention in primary care: a randomized clinical trial. *Fam Pract* 2010;27(3): 239-45.
3. Haute Autorité de Santé. Comment repérer la fragilité en soins ambulatoire ? [Internet]. Paris, 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parours_fragilite_vf.pdf.
4. Haute Autorité de Santé. Comment prendre en charge les personnes âgées fragiles en ambulatoire? [Internet]. Paris, 2013 déc. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/fps_prise_en_charge_paf_ambulatoire.pdf.
5. Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B, Platform Team. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the Gérontopôle. *J Nutr Health Aging* 2012;16(8): 714-20.
6. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1984;311(26): 1664-70.
7. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993;342(8878): 1032-6.
8. Nicolas M. Caractéristiques des patients évalués à l'hôpital de jour fragilité et bilan à 3 mois [Thèse d'exercice]. [France] : Université Jean Monnet (Saint-Étienne). Faculté de médecine Jacques Lisfranc ; 2015 ; 47 : 48 p.
9. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée [Internet]. 2007 [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitration_personne_agee_2007_-_recommandations.pdf.
10. Epstein AM, Hall JA, Fretwell M, Feldstein M, DeCiantis ML, Tognetti J, *et al.* Consultative geriatric assessment for ambulatory patients. A randomized trial in a health maintenance organization. *JAMA* 1990;263(4): 538-44.
11. Cefalu CA, Kaslow LD, Mims B, Simpson S. Follow-up of comprehensive geriatric assessment in a family medicine residency clinic. *J Am Board Fam Pract* 1995;8(4): 263-9.
12. Shah PN, Maly RC, Frank JC, Hirsch SH, Reuben DB. Managing geriatric syndromes: what geriatric assessment teams recommend, what primary care physicians implement, what patients adhere to. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(4): 413-9.
13. Morin T, Lanièce I, Desbois A, Amiard S, Gavazzi G, Couturier P. Évaluation du suivi des recommandations à 3 mois après prise en charge par une équipe mobile gériatrique hospitalière. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012;10(3): 285-93.
14. Institut Montaigne. Bien vieillir à domicile: accompagner les seniors [Internet]. [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.institutmontaigne.org/res/files/publications/favoriser%20le%20bien-vieillir.pdf>.
15. Dong X, Simon MA, Wilson RS, Mendes de Leon CF, Rajan KB, Evans DA. Decline in cognitive function and risk of elder self-neglect: finding from the Chicago Health Aging Project. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(12): 2292-9.
16. Haynes RB. *Compliance in health care*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1979.
17. Meichenbaum D, Turk DC. *Facilitating treatment adherence: a practitioner's guidebook*. 2^e édition. New-York : Springer, 2013.
18. Tarquinio C, Tarquinio M-P. L'observance thérapeutique: déterminants et modèles théoriques. *Prat Psychol* 2007;13(1): 1-19.
19. Simon D, Traynard P-Y, Bourdillon F, Gagnayre R, Grimaldi A. *Éducation thérapeutique*. 3^e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.
20. Legrain S, Bonnet-Zamponi D, Saint-Gaudens P. Éducation thérapeutique des personnes âgées polypathologiques : quelle approche ? *Santé Educ* 2014;03: 12-7.
21. Lacroix A, Assal J-P. L'éducation thérapeutique des patients : accompagner les patients avec une maladie chronique : nouvelles approches. 3^e édition. Paris : Maloine, 2011.

Annexe 7: Communications affichées (auteur)

Leisure, domestic or professional activities so as to prevent cognitive decline: results FRÉLE

C. Dupré, D. Hupin, C. Goumou, F. Béland, F. Roche, T. Célarier, B. Bongué

Background

The objective of this work was to analyse the relation between different type of physical activity and cognitive decline in older people living in community.

Methods

- ✓ Data from the FRÉLE study (Fragilité: une étude longitudinale de ses expressions), Québec
- ✓ A two-year follow-up of 1643 community dwelling elderly aged 65 years or older.
- ✓ Cognitive decline: MMSE (Mini-Mental State Examination) (<26)
- ✓ Physical activity: PASE (Physical Activity Scale for the elderly): Leisure activity, Domestic activity and Professional activity
- ✓ Restricted cubic spline and proportional hazard Cox models

Results

Descriptive

- 1326 participants without cognitive disorders at baseline
- Mean age 77.4 years and 52.1% of women
- After 2 years long follow-up, 92 participants with cognitive disorders (6.9%)
- 20% with depressive symptoms
- 4.8% with cardiovascular history

Restricted cubic spline with COX

The splines were significant for the domestic activity score ($p=0.040$), but not for the leisure and professional activity score (p -value=0.533 and 0.649).

Adjusted Cox models

For the domestic activities, the multi-adjusted adjusted Cox regression model (model 2) showed that the risk of dementia was lower for the second and third classes vs. the first (HR (95%CI) equals to 0.52 (0.28-0.94) and HR=0.52 (0.29-0.93) respectively).

Figure : Adjusted (age, gender, years of education) spline analyses of cognitive decline risk by physical activity scores. Dashed lines represent 95% confidence intervals.

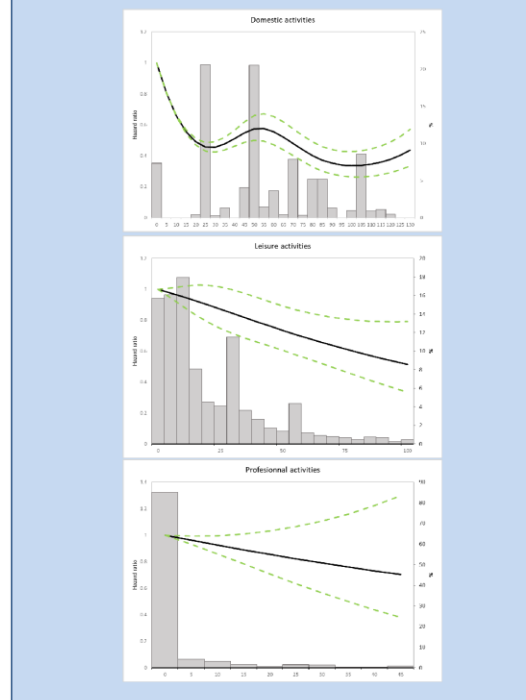


Table : Association between baseline physical activity and risk of cognitive disorders

	Model 1: Minimally adjusted ^a		Model 2: Multi-adjusted ^b		Model 3: Multi-adjusted ^b Cognitive disorders at the first follow-up excluded	
	n/N=92/1326	p	n/N=92/1324	p	n/N=41/1273	p
Domestic activities						
[0-25[-	-	-	-	-	-
[25-50[0.51 [0.28 - 0.92]	0.026	0.52 [0.28 - 0.94]	0.033	0.70 [0.21 - 2.25]	0.552
≥50	0.44 [0.25 - 0.78]	0.004	0.52 [0.29 - 0.93]	0.029	0.77 [0.27 - 2.23]	0.639
Leisure activities						
[0-11[-	-	-	-	-	-
[11-53[0.85 [0.54-1.32]	0.494	0.99 [0.62 - 1.58]	0.978	0.74 [0.37 - 1.47]	0.398
≥53	0.68 [0.24-1.94]	0.482	0.75 [0.26 - 2.15]	0.602	1.16 [0.44 - 3.08]	0.757
Professional activities						
Non	-	-	-	-	-	-
Oui	0.99 [0.47-2.10]	0.989	1.12 [0.52 - 2.40]	0.759	0.87 [0.36 - 2.07]	0.755

n/N=number of cases/total

HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval

^a adjusted for age, gender and years of education

^b adjusted for age, gender, years of education, depression (GDS), cardiovascular history

Conclusion

- ✓ Analysis showed relationship between cognitive disorders and type of physical activity and specially domestic activities
- ✓ Study will be completed by the MoCA for mild cognitive impairment
- ✓ This results highlights the importance of the choice of activity indicators, and statistical methods



Expérimentation d'un programme de prévention AVC en région AURA: Comparaison de l'état de santé selon les intervenants en prévention

C. Dupré, N. Barth, C. Colas, T. Célarier, F. Roche, I. Carrière, B. Bongué



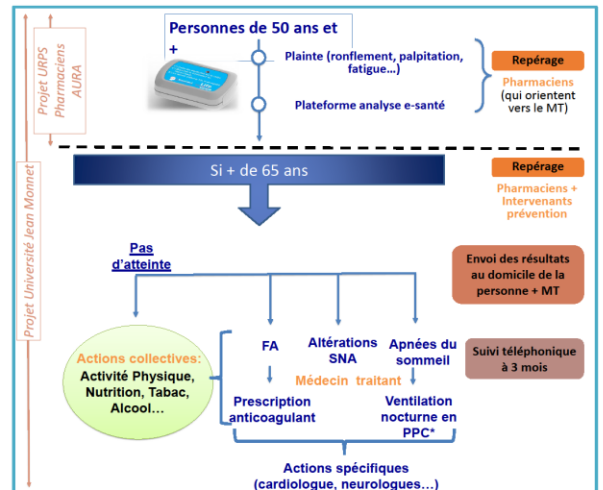
Objectifs

Tester la faisabilité d'un programme de prévention des AVC par dépistage des facteurs de risque (via un boîtier enregistreur)

Méthode

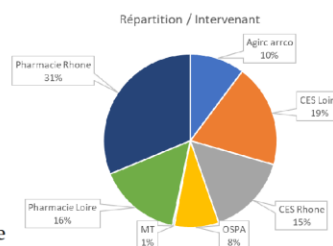
- ✓ **Durée de l'étude : 3 ans** (24 mois d'inclusion)
- ✓ **Population cible** : Personnes âgées de 50 ans et plus vivant à domicile
- ✓ **Territoire** : Région Auvergne Rhône Alpes
- ✓ **Comment ?**
 - ✓ Un enregistrement nocturne à domicile, télétransmission et analyse des résultats
 - ✓ Orientation vers le médecin traitant / Parcours prévention (Activité physique / Nutrition)
 - ✓ Suivi / Accompagnement (3 mois)
- ✓ **Analyse qualitative et quantitative**

Déroulement pour le participant



Résultats (16 mois d'inclusion)

- 1213 participants (54% femmes)
- Age moyen: 71,2 ans
- 51% en surpoids ou obésité
- 31.3% en risque d'apnée du sommeil dont:
 - 10,6 % en risque modéré ($15 < AHI < 30$)
 - 4,5 % en risque élevé ($AHI > 30$)
- 2,5% en fibrillation auriculaire (FA)
- 68.4% en déséquilibre du système nerveux autonome (SNA) dont:
 - 17,7% en fort déséquilibre

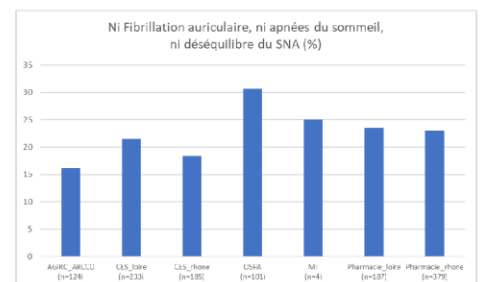


✓ Intervenants prévention:

- 69 Pharmacies
- 2 Centres d'Examens de Santé (CES) + ISBA
- Centre de prévention Bien vieillir Agirc-Arrco Auvergne / Rhône-Alpes
- Cabinet médical, Office stéphanois des personnes âgées (OSPA), ...

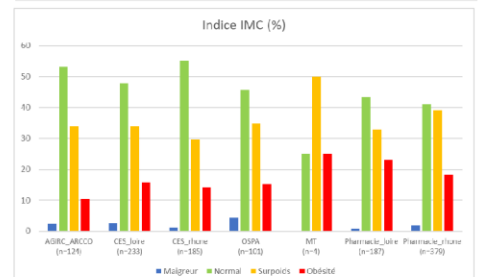
Selon les intervenants:

- Des individus plus jeunes dans les pharmacies
- Plus de femmes en OSPA (74.3%)
- Fibrillation auriculaire plus fréquente dans les pharmacies
- Risque d'apnée du sommeil plus élevé dans les Centres d'examens de santé
- Déséquilibre du SNA plus fréquent en Agirc-Arrco
- Surpoids et obésité plus fréquents chez les pharmacies



Conclusion

- ✓ **Les acteurs de proximité (pharmaciens) et les centres de prévention (CES, Agirc-Arrco, ..) peuvent être des acteurs importants dans un programme de prévention combinant le repérage, l'orientation et la prise en charge des pathologies du sommeil, et des facteurs de risque AVC**
- ✓ **Les états de santé différents selon les intervenants permettront des analyses plus détaillées du risque d'AVC**



Annexe 8: Communication affichée (co-auteur)

Primary Stroke prevention through front line professionnals using the NeuroCoach system in the general population

N. Barth, J. Guyot, N. Herazo Padilla, O. Rozaire, C. Dupré, D. Hupin, B. Bongué, T. Celarier, J-C. Barthelemy, F. Roche



Why recording for stroke prevention?

Classical predictors clinically checked

Smoking, Alcohol,
Hypertension, Abdominal obesity,
Stress, Sedentarity ...

Mostly symptomatic predictors needs a recorder

Atrial fibrillation(AF)
sleep apnea syndrome (SAS)
Autonomic Nervous System (ANS)

Methods

- ✓ Test the feasibility and yield of a stroke prevention program by screening for risk factors via an AI ECG recordings



- ✓ **Study duration** : 3 years (24 months of inclusion)

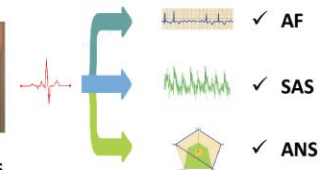


- ✓ **Territory** : Auvergne Rhône-Alpes region
- ✓ **Front line professionals** :
 - 69 pharmacists,
 - 4 dedicated regional preventive center
 - 2 non-profit organizations, a few GPs ...

- ✓ **Home-based night recording, remote data transmission and AI based analysis**



AI based analysis



Results

2003 participants living at home (Mean age 69.6 years), 55% Men.

- ✓ **Atrial Fibrillation** n= 48 subjects (2,4 %)
- ✓ **Sleep Apnea, severe** n= 345 subjects (5,0 %)
- ✓ **ANS dysfunction, severe** n= 354 subjects (17,5 %)

✓ Acceptability :

- Simple to operate,
- General satisfaction of this preventive intervention,
- Local-level dynamics to prevent fragility,
- Commitment of local professional,
- Collaboration between healthcare professionals.

Conclusion

- ✓ Strong Stroke predictors identified in otherwise asymptomatic patients
- ✓ Local medical professional actors (mainly pharmacists, also preventive centers) strongly involved
- ✓ Contributes to the limitation of social and territorial healthcare inequalities
- ✓ Raises the awareness for the adoption of new healthy behaviors
- ✓ Medical decisions in response to the analysis not yet available



Résumé

Bien qu'il existe une abondante littérature sur le lien entre l'activité physique et le vieillissement cognitif, plusieurs de ces travaux suscitent cependant des interrogations sur le choix des outils d'évaluation de l'activité physique, le recueil de l'activité physique et les méthodes d'analyses statistiques. Dans ce contexte, nous avons étudié le lien entre l'activité physique, la démence et les fonctions cognitives chez les personnes âgées, en analysant les différents types d'activité physique grâce à des questionnaires spécifiques aux personnes âgées, tout en gardant la plus grande puissance statistique grâce aux modèles appropriés aux données longitudinales. Nos résultats ont mis en exergue la difficulté à quantifier l'activité physique chez les personnes âgées et l'importance d'évaluer l'ensemble des activités physiques propres aux personnes âgées et pas uniquement sportives. Les résultats obtenus sur le lien entre l'activité physique et le vieillissement cognitif permettent de s'interroger sur le choix des indicateurs les plus pertinents qui doivent être utilisés, mais surtout sur la place des activités du mode de vie (domestiques et de transports). Nos travaux contribuent au débat sur la mise en place des politiques de prévention sur la démence et plus largement sur le vieillissement et l'autonomie de la personne âgée qui doit être préservée.

Abstract

Although there is abundant literature on the link between physical activity and cognitive aging, several of these studies aroused questions about the choice of tools to assess physical activity, the collection of physical activity, and methods of statistical analyses. In this context, we studied the link between physical activity, dementia, and cognitive functions in the elderly, by analyzing the different types of physical activity through questionnaires specific to the elderly, while keeping the greatest statistical power thanks to models adapted to longitudinal data. Our results have highlighted the difficulty of quantifying physical activity in the elderly and analyzed all the physical activities specific to the elderly and not only sports. The results obtained on the link between physical activity and cognitive aging allow us to question the choice of the most relevant indicators that should be used, but especially the place of lifestyle activities (domestic and transport). Our work contributes to the debate on the implementation of prevention policies on dementia and wider on aging and the autonomy of the elderly which must be preserved.