



HAL
open science

Relations entre mobilité et fonctionnement cognitif chez les seniors : effets contrastés, délétères de certains médicaments et préventifs de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales

Gilles Loggia

► To cite this version:

Gilles Loggia. Relations entre mobilité et fonctionnement cognitif chez les seniors : effets contrastés, délétères de certains médicaments et préventifs de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMC410 . tel-04207130

HAL Id: tel-04207130

<https://theses.hal.science/tel-04207130>

Submitted on 14 Sep 2023

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.



Normandie Université



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Relations entre mobilité et fonctionnement cognitif chez les seniors : effets contrastés, délétères de certains médicaments et préventifs de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales

**Présentée et soutenue par
GILLES LOGGIA**

**Thèse soutenue le 28/06/2023
devant le jury composé de**

MME FRANCE MOUREY	Professeur des universités, Université de Bourgogne-Franche comté	Rapporteur du jury
M. ANAÏCK PERROCHON	Professeur des universités, Université de Limoges	Rapporteur du jury
M. CHRISTIAN MARCELLI	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Caen Normandie	Membre du jury
M. FRANCOIS PUISIEUX	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Lille	Président du jury
MME CHANTAL CHAVOIX	Chargé de recherche HDR, Institut national de la santé et de la recherche médicale	Directeur de thèse

Thèse dirigée par CHANTAL CHAVOIX (Mobilités : vieillissement, pathologie, santé - COMETE)



Normande de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



COMETE
UMR 1075 UNICAEN / INSERM

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

I. En lien avec la thèse :**A. Articles dans des revues à comité de lecture :**

- **Loggia G**, Attoh-Mensah E, Pothier K, et al. Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility. *Front Pharmacol.* 2020;10:1659. Published 2020 Jan 30. doi:10.3389/fphar.2019.01659

- Attoh-Mensah E, **Loggia G**, Schumann-Bard P, et al. Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults. *Drugs Aging.* 2020;37(4):301-310. doi:10.1007/s40266-019-00743-z

- Attoh-Mensah E, Léger M, **Loggia G**, Fréret T, Chavoix C, Schumann-Bard P. Effects of chronic tramadol administration on cognitive flexibility in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2021;238(10):2883-2893. doi:10.1007/s00213-021-05903-x

- Philibert S, **Loggia G**, Jamin A, Cosse B, Chavoix C. Mise en place d'un programme de prévention des chutes chez le sujet âgé par une activité cognitivo-motrice ludique : pratiquer le vélo en réalité virtuelle. Sous presse dans « *La recherche en ergothérapie : comprendre et dynamiser les pratiques* », Coordonné par M André, C Chavoix, L Rouault et M Salomon (Eds), Collection « Actualités en ergothérapie », ANFE, Paris

- **Loggia G**, Pellichero A, Moutoussamy I, Morello R, Pothier K, Chavoix C. The PAPA Questionnaire: Assessment of Long-Term Engagement in Activities, with Separate Quantification of Their Physical, Cognitive, and Social Components. *Clin Interv Aging.* 2023;18:327-341. Published 2023 Mar 2. doi:10.2147/CIA.S377917

B. Communications orales :

Loggia G, Attoh-Messah E, Pothier K, Descatoire P, Morello R, Marcelli C, Chavoix C. Cut-off for impaired gait and cognition in seniors with polypharmacy, psychotropic polypharmacy or anticholinergic drugs. "3èmes Rencontres Francophones Transport Mobilité, Marne-la-Vallée, 2-4 Juin 2021.

Philibert S, **Loggia G**, Jamin A, Cosse B, Chavoix C. Mise en place d'un programme de prévention des chutes chez le sujet âgé par une activité cognitivo-motrice ludique : pratiquer le vélo en réalité virtuelle. XIIIèmes Journées Nationales d'Ergothérapie « La recherche en ergothérapie : comprendre et dynamiser les pratiques », 3-4 juin 2021, Caen

Loggia G, Attoh-Mensah E, Pothier K, Lescure P, Descatoire P, Morello R, Marcelli C, Chavoix C. Polypharmacie, psychotropes et médicaments à propriétés anticholinergiques : seuil de consommation à risque de troubles cognitifs et de la marche chez les séniors. XVIIIÈME Congrès inter-régional de gériatrie et de gérontologie, 30 sept- 1er oct 2021, Caen

- Attoh-Mensah E, Léger M, **Loggia G**, Lauren C, Huret A, Freret T, Chavoix C, Schumann-Bard P. Combined physical and cognitive stimulation in an innovative dual-task in mice and application in aging. ICFSR23, Mars 2023, Toulouse

C. Communications affichées :

- Attoh-Mensah E, **Loggia G**, Schumann-Bard P, Morello R, Descatoire P, Marcelli C, Chavoix C. Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility in Young-old and Old-old Adults, with Cut-Off for Impairment. GSA 2019, Austin, Texas
- **Loggia G**, Attoh-Mensah E, Pothier K, Morello R, Lescure P, Bocca ML, Marcelli C, Chavoix C. High risk for cognitive and mobility impairment with psychotropic polypharmacy in seniors. JNRB 2019. *Journée Normande de Recherche Biomédicale-JNRb*, Caen, 19 Novembre 2019
- Attoh-Mensah E, **Loggia G**, Morello R, Schumann-Bard P, Descatoire P, Marcelli C, Chavoix C. Cognitive and mobility vulnerability to Anticholinergic drugs in adults aged 55 and over. *Journée Normande de Recherche Biomédicale-JNRb*, Caen, 19 Novembre 2019
- **Loggia G**, Pellichero A, Moutoussamy I, Morello R, Pothier K, Chavoix C. A questionnaire assessing the intensity of engagement in physical, cognitive, and social activities using the same items. *Movement and Cognition*. Paris, Septembre 2022

II. Travaux connexes :

A. Articles dans des revues à comité de lecture :

- Langeard A, Bigot L, **Loggia G**, Bherer L, Chastan N, Gauthier A. Ankle dorsiflexors and plantarflexors neuromuscular electrical stimulation training impacts gait kinematics in older adults: A pilot study. *Gait Posture*. 2021 Feb;84:335-339.
- Langeard A, Bigot L, **Loggia G**, Chastan N, Quarck G, Gauthier A. Plantar Flexor Strength Training With Home- Based Neuromuscular Electrical Stimulation Improves Limits of Postural Stability in Older Adults. *J Phys Act Health*. 2020 Jun 1;17(6):657-661.
- Loggia G**, Gauthier A, Lemiere F, Drigny J, Desvergee A, Leconte P, Ruet A. Cycle more with virtual reality: a proof of concept study in an institutionalised able-bodied geriatric population. *Age Ageing*. 2021; afab040.doi:10.1093/ageing/afab040 (**sélectionné parmi les meilleures publications normandes 2021**)

B. Communications orales :

- **Loggia G**, Ruet A, Drigny J, Le Mière F, Desvergée A, Leconte P, Gauthier A. Influence d'un environnement virtuel sur l'activité physique de personnes âgées institutionnalisées. JEFAPA, 27-28 mai 2021, Caen
- **Loggia G**, Solem Laviec H, Le Bon P, Beuscart JB, Girault G, Beauplet B. Une revue systématisée sur la peur de chuter et la prévention des chutes chez les patients âgés atteints de cancer et survivants de cancer. E-colloque francophone Chute de la personne âgée, 25 mai 2021, Valenciennes
- **Loggia G**, Lequesne J, Solem-Laviec H, LeBon P, Beuscart J.B, Rambeau A, Girault G, Beauplet B. A systematic review on fall prevention in older patients with cancer and cancer survivors. Track 4:

Geriatric Assessment: e-poster presentations| volume 12, issue 8, supplement 1, s40, december 01, 2021.
Journal of Geriatric Oncology

- **Loggia G**, Lequesne J, Solem-Laviec H, LeBon P, Beuscart J.B, Rambeau A, Girault G, Beauplet B.
How fear of falling impacts on older patients with cancer and cancer survivors? a systematic review.
Track 4: Geriatric Assessment: e-poster presentations| volume 12, issue 8, supplement 1, s40, december
01, 2021. Journal of Geriatric Oncology

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ma directrice de thèse, **Chantal Chavoix**, pour son soutien, son encouragement, sa confiance et sa bienveillance tout au long de ma thèse. Ses compétences scientifiques, ses conseils avisés, son expérience et sa rigueur ont été des atouts majeurs pour mener à bien ce travail de recherche. Sa disponibilité et sa patience ont été essentielles pour me guider dans mes choix et mes orientations, ainsi que pour me permettre de surmonter les difficultés rencontrées en restant positive. Je te remercie également pour avoir partagé avec moi ta passion pour la recherche et pour m'avoir transmis ton enthousiasme. Ton départ à la retraite est certes mérité, mais je perds vraiment un guide spirituel !

Je souhaite également remercier les rapporteurs de ma thèse, les Professeurs **France Mourey** et **Anaïck Perrochon**, pour leur confiance et de me faire l'honneur d'expertiser ce travail doctoral.

Je remercie le Professeur **Christian Marcelli** d'être membre de jury de ma thèse et dont la gentillesse et la disponibilité sont toujours au premier plan. Votre expertise et vos suggestions sont précieuses et m'ont permis de progresser scientifiquement.

Je tiens également à remercier le Professeur **François Puisieux** d'être membre de jury de ma thèse car je n'aurais pas pu l'imaginer autrement. Vous êtes pour moi et depuis le début de ma formation en Gériatrie, un modèle. Vos conseils et votre expertise dans cette spécialité sont à chaque fois des paroles que j'écoute religieusement. Je vous remercie pour votre bienveillance à mon égard.

Je suis honoré d'avoir eu l'opportunité de présenter mon travail devant un jury aussi prestigieux.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers mes collègues de la filière Gériatrique et du SSR (**Pablo, Bérengère, Pascale, Claire, Mélissa, Cédric, Wilhem, Bérénice, Antoine, Alexandre, Claire, Nabila, Claire, Bénédicte...**), mais aussi tous les autres (**Hélène, Laetitia, Marion, Elsa, Nathalie, Sandra, Soazig, Aurélie, Jean-Marc, Laurence, Julie(s), Anaïs... vous êtes trop nombreux [...]**) ainsi que ceux de la RPA (**Fabrice, Séverine, Marie-Rose...**) qui me supportent maintenant depuis tant d'années, pour leur soutien et les échanges professionnels qui m'ont nourri et me nourrissent encore et qui participent au médecin que je suis. Mais aussi aux blagues, aux repas, aux cafés, aux discussions musclées (si peu...), aux confidences, et j'en passe. J'ai la chance d'être entouré de collègues dont la

REMERCIEMENTS

présence, l'expertise et la bienveillance ont été des atouts majeurs pour mon épanouissement professionnel. Je suis très heureux de travailler avec des équipes aussi soudées et motivées.

Je remercie le laboratoire COMETE et notamment mes collègues doctorants, passés ou présents (**Marc, Valentin,...**) pour leur soutien et leurs échanges et qui j'espère mèneront à bien leurs projets. Je tiens à remercier **Tom** pour sa confiance et sa bonne humeur, mais aussi **Eve, Daniel** et tes impressions 3D et lignes de code incompréhensibles ☺, et également tous les autres. Merci encore à **Sophie**, qui nous suit dans nos projets maintenant depuis quelques années et dont la simplicité et la gentillesse sont toujours au rdv. Merci également à **Alice** pour ton expertise, ta patience et tes réveils matinaux canadiens pour nos longues sessions de visio les mardis après-midi. Un grand merci à toi **Elpidio**, qui depuis le M2 me conseille, me soutient, et toujours avec la bonne humeur et le sourire. Le M2 et la thèse auraient été moins sympas sans toi.

Je souhaite aussi remercier mes amis de toujours que vous soyez à la Réunion, à Bordeaux et dans le Sud-Ouest, à Caen, à Londres ou ailleurs et je pense à **Pascal, Guillaume, Marylise, Nico, Sophie, Romain, Charlotte, Matthieu, Thomas, Amandine, Rico**, ou encore **Vincent, Ophélie, Benoit, Franck, Sylvie** ou encore, **Arnaud, Alex, Etienne, Béné, Ludo...** c'est impossible de tous vous citer ☺

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude envers ma famille et mes amis pour leur soutien indéfectible, leur compréhension et leurs encouragements tout au long de cette aventure. Je tiens à remercier mes parents **Ketty et Umberto** pour leur dévouement et leur soutien malgré la distance et qui ont toujours eu confiance en moi. Je tiens à remercier mes deux sœurs **Valérie et Victoria**, mais aussi **Vincent, Maryse, Louis et Andréa** d'être là. Merci également à **Guy et Edith** pour votre présence également.

Enfin, je tiens à remercier **Camille** pour sa patience tout au long de cette aventure car il en faut énormément pour me supporter et encore plus dans ce périple ☺. Je te suis profondément reconnaissant pour ton soutien moral et tes encouragements. Tu es un véritable pilier pour moi. Sans ton soutien indéfectible, je n'aurais jamais pu atteindre mes objectifs.

Mes derniers mots iront à mes deux enfants **Valentin et Soline** sans qui, grâce à leur amour et leurs sourires, je n'aurais jamais pu accomplir ce que j'ai accompli aujourd'hui.

Merci infiniment à tous.

TABLES DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES TABLEAUX.....	9
LISTES DES FIGURES	10
LISTES DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	12
PREMIÈRE PARTIE : MOBILITÉ ET FONCTIONNEMENT COGNITIF CHEZ LES SÉNIORS	16
I. VIEILLISSEMENT DE LA PERSONNE AGÉE.....	17
A. <i>Effets du vieillissement sur la cognition.....</i>	<i>17</i>
B. <i>Effets du vieillissement sur la mobilité.....</i>	<i>24</i>
C. <i>Relations entre cognition et mobilité.....</i>	<i>28</i>
II. FACTEURS MODULATEURS.....	32
A. <i>Rôles délétères de certains médicaments</i>	<i>33</i>
B. <i>Facteurs préventifs de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales : rôle de la réserve cognitive</i>	<i>34</i>
III. RESUME DES DONNEES	39
DEUXIÈME PARTIE : ROLE DÉLÉTÈRE DE CERTAINS MEDICAMENTS DANS LA MOBILITE ET LE FONCTIONNEMENT COGNITIF DES SENIORS.....	42
I. LES PSYCHOTROPES	43
II. LES MEDICAMENTS AYANT DES PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES ANTI-MUSCARINIQUES ..	49
III. RESUME DES DONNEES :	54
IV. ÉTUDES RÉALISÉES	56
A. <i>Études 1 et 2. Effets de la polymédication de psychotropes (Étude 1) ou de médicaments à propriétés anticholinergiques (Étude 2) sur les performances cognitives et sur la mobilité des séniors âgés de 55 ans ou plus</i>	<i>57</i>
B. <i>Étude 3 : Effets de l'administration chronique de tramadol sur les performances cognitives : étude chez la souris.....</i>	<i>82</i>

TROISIÈME PARTIE : ROLE PREVENTIF DE LA PRATIQUE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE, COGNITIVE ET SOCIALE SUR LA PERTE DE MOBILITE ET LE FONCTIONNEMENT COGNITIF DES SÉNIORS	97
I. EFFETS DE LA PRATIQUE D'ACTIVITES SUR LES CAPACITES COGNITIVES ET DE MOBILITE	98
A. <i>Bienfaits de la pratique d'activités physiques sur les performances cognitives et de mobilité</i>	98
B. <i>Bienfaits de la pratique d'activités cognitives sur les performances cognitives et de mobilité</i>	108
C. <i>Bienfaits de la pratique d'activités sociales sur les performances cognitives et de mobilité</i>	115
D. <i>Bienfaits de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales combinées sur les performances cognitives et de mobilité.....</i>	122
II. RESUME DES DONNEES.....	133
III. ÉTUDES REALISEES	136
A. <i>Étude 4 : Évaluation de l'engagement à long terme dans des activités, avec quantification séparée de leurs composantes physiques, cognitives et sociales, grâce au questionnaire PAPA</i>	137
B. <i>Étude 5. Mise en place d'un programme de prévention des chutes chez le sujet âgé par une activité cognitivo-motrice ludique : pratiquer le vélo dans des environnements virtuels</i>	155
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	178
I. EFFETS DELETERES DE LA POLYMEDICATION DE PSYCHOTROPES ET/OU DE MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES MUSCARINIQUES SUR LA COGNITION ET SUR LA MOBILITE AU COURS DU VIEILLISSEMENT.....	179
A. <i>Les risques de troubles cognitifs induits par la consommation de médicaments psychotropes et anticholinergiques chez les séniors.....</i>	180
B. <i>Les risques de troubles de la mobilité induits par la consommation de médicaments psychotropes et anticholinergiques chez les séniors.....</i>	181
C. <i>Relations entre cognition et mobilité.....</i>	183
D. <i>Seuil de consommation de médicaments psychotropes ou de médicaments anticholinergiques à risque de troubles de la marche et de troubles cognitifs chez les séniors</i>	184

TABLES DES MATIÈRES

II. DEVELOPPEMENT D'OUTILS PERMETTANT D'ETUDIER LE ROLE PREVENTIF DE LA PRATIQUE D'ACTIVITES PHYSIQUES, COGNITIVES ET SOCIALES COMBINEES SUR LA DEGRADATION DES FONCTIONS COGNITIVES ET DE LA MOBILITE LORS DU VIEILLISSEMENT.....	186
<i>A. Développement d'un questionnaire permettant d'évaluer l'engagement à long terme dans des activités, en distinguant les composantes physiques, cognitives et sociales de chaque activité</i>	<i>187</i>
<i>B. Développement d'un outil de prévention combinant plusieurs domaines d'activités au sein de doubles-tâches</i>	<i>189</i>
III. LIMITES DE CE TRAVAIL DE THESE.....	191
IV. LES PERSPECTIVES	192
CONCLUSION.....	194
ANNEXES.....	197
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	203

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : EFFETS DU VIEILLISSEMENT NORMAL SUR LES FONCTIONS COGNITIVES	20
TABLEAU 2 : SYSTEMES IMPLIQUES DANS LE MAINTIEN DE L'EQUILIBRE ET ALTERATIONS AU COURS DU VIEILLISSEMENT (INSERM, 2017).....	25
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DES PSYCHOTROPES AU SEIN DE LA CLASSE ATC-N (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2023).....	44
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DES PRINCIPAUX QUESTIONNAIRES D'ACTIVITE PHYSIQUE.....	103
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES DES PRINCIPAUX QUESTIONNAIRES DE RESERVE COGNITIVE	126

LISTES DES FIGURES

FIGURE 1 : PARALLELE DE LA MARCHÉ ET DES FONCTIONS COGNITIVES LORS DU VIEILLISSEMENT (MONTERO-ODASSO ET AL., 2012). 31

FIGURE 2 : FACTEURS D’INFLUENCE DE LA RESERVE COGNITIVE (DIAS ET AL., 2015)...... 36

FIGURE 3 : REPRESENTATION DE L’INFLUENCE DE LA PRATIQUE D’ACTIVITE SUR L’ENRICHISSEMENT DE LA RESERVE COGNITIVE AU COURS DE LA VIE (ADAPTEE DE STERN, 2009)..... 37

FIGURE 4 : EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES AUX MEDICAMENTS ANTI-ACh ANTI MUSCARINIQUES (CSAJKA ET AL., 2017)..... 51

FIGURE 5 : COURBES ROC, POUR DES TESTS AYANT UNE CAPACITE DE DISCRIMINATION IDEALE, MOYENNE, ET NULLE (PERNEGER & PERRIER, 2004)..... 60

FIGURE 6 : LES NOMBREUX AVANTAGES SYSTEMIQUES DE L'EXERCICE REGULIER ET SON IMPACT SUR LA SANTE (ADAPTE DE VAINSHEIN ET AL., 2022)..... 107

FIGURE 7 : VELO CYCLEOONE® 156

LISTES DES ABRÉVIATIONS

LISTES DES ABRÉVIATIONS

ACSM : American College of Sports Medicine	MCI : Mild cognitive impairment ou troubles cognitifs légers
ACB : Anticholinergic Cognitive Burden	MET : Metabolic equivalent task
ADS : Anticholinergic Drug Scale	MMSE : Mini mental state examination
Anti-ACh : anticholinergique	NIRSf : Functional near infraRed spectroscopy ou Spectroscopie proche infra-rouge fonctionnelle
AP : activité physique	MoCA : Montreal Cognitive Assessment
ARS : Anticholinergic Risk Scale	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
AUC : Area under the curve ou aire sous la courbe	PAPA : pertinentes activités chez les personnes âgées
CFC : Chute, Fracture et cognition	PCAS : Pre-morbid Cognitive Abilities Scale
CIF : Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé	PFC : Cortex Pré-Frontal
CPP : Comité de protection des personnes	PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
Criq : Cognitive Reserve Index questionnaire	RC : Réserve cognitive
CRQ : Cognitive Reserve Questionnaire	RICE : Retrospective Indigenous Childhood Enrichment
CRS : Cognitive Reserve Scale	ROC : Receiver Operating Caractéristique
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge	SPPB : Short Physical Performance Battery
DT : Double-tâche	TEP : Tomographie par émission de positons
EEG : Electro-encéphalogramme	TMT : Trail making Test
GATE : GAit Training Elderly	TNC : Troubles neurocognitifs
IADL : Instrumental Activities of Daily Living	TUG : Timed Up and Go
IRM : Imagerie par résonance magnétique	
LEQ : Lifetime of Experiences Questionnaire	
MA : maladie d'Alzheimer	

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population est un défi majeur pour les systèmes de santé à travers le monde. En effet, la proportion de personnes âgées augmente rapidement, avec une espérance de vie qui s'allonge chaque année (INSEE, 2020a). Dans ce contexte, il est important de tout mettre en oeuvre pour favoriser un vieillissement réussi. Le concept de vieillissement réussi est de plus en plus utilisé pour décrire la capacité d'un individu à vieillir de manière positive en préservant sa qualité de vie et son bien-être physique, mental et social. Le vieillissement réussi implique également la capacité à s'adapter aux changements liés à l'âge, tels que les maladies chroniques, les limitations physiques et les changements de rôle social.

En tant que gériatre, ma pratique professionnelle est directement influencée par cette notion de vieillissement réussi. En effet, je suis amené à travailler quotidiennement avec des patients âgés qui ont des besoins de santé complexes et variés. En adoptant une approche centrée sur le patient, je vise à améliorer leur qualité de vie, à préserver leur autonomie et à favoriser leur bien-être global. Dans ce contexte, la promotion du vieillissement réussi est un objectif essentiel de ma pratique professionnelle.

Cependant, cette trajectoire de vieillissement réussi est complexe à maintenir car elle est influencée par de nombreux facteurs, tels que les médicaments prescrits, les activités physiques, cognitives et sociales pratiquées, ou encore les conditions médicales préexistantes (Jeandel, 2005). Or, la mobilité et le fonctionnement cognitif des seniors, qui sont cruciaux pour le maintien de l'autonomie, sont particulièrement sensibles à ces différents facteurs. Il est par ailleurs maintenant bien connu que dans les situations de marche complexe, non automatique, marcher nécessite de l'attention et diverses fonctions exécutives comme la planification, l'inhibition ou la prise de décision. Ces importantes relations entre marche et cognition expliquent notamment que le déclin parallèle de la marche et des fonctions cognitives lors du vieillissement rend la marche plus difficile et soit à l'origine de risque élevé de chute. Ceci est particulièrement marqué en conditions de double-tâche cognitivo-motrice.

L'objectif de ce travail de thèse était donc d'identifier différentes stratégies pour limiter le dysfonctionnement cognitif et la perte de mobilité des seniors, en favorisant ainsi le maintien de l'autonomie. Dans ce but, nous nous sommes focalisés sur la mobilité et le fonctionnement cognitif des seniors, ainsi que sur leurs interactions, en mettant l'accent sur les effets contrastés de deux types de facteurs : ceux délétères de certains médicaments et ceux préventifs de la pratique d'activités multimodales (physiques, cognitives et sociales). Nous avons utilisé une approche orientée vers le patient, combinant des données cliniques dont la consommation de médicaments, des mesures objectives de la mobilité et du fonctionnement cognitif, des données sur les habitudes de vie ainsi que des données issues d'une approche translationnelle homme/rongeur afin de confirmer certains de nos résultats.

Cette thèse est organisée en trois parties : la première porte sur la mobilité et le fonctionnement cognitif lors du vieillissement, la deuxième sur le rôle délétère des médicaments et la troisième sur l'effet préventif de la pratique d'activités.

1/ La **première partie** est consacrée à une revue de la littérature d'une part, sur les effets du vieillissement et sur la cognition et la mobilité tout en s'attardant sur la relation qui les sous-tendent et d'autre part, sur les facteurs modulateurs de ce vieillissement avec notamment le rôle délétère de certains médicaments et à contrario, le facteur préventif de la pratique d'activités multimodales, au travers du concept de réserve cognitive.

2/ La **deuxième partie** concerne les effets délétères des médicaments, et en particulier le rôle de la polymédication, des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques de type anti-muscarinique dans les troubles cognitifs et de mobilité des séniors. Nos questionnements ont donné lieu à trois études qui ont chacune fait l'objet d'une publication scientifique :

- **Étude 1.** Effets de la polymédication psychotrope sur les performances cognitives et de mobilité des séniors âgés de 55 ans et plus.
- **Étude 2.** Comparaison des effets de la consommation de médicaments à propriétés anticholinergiques sur les performances cognitives et de mobilité entre deux groupes d'âge de séniors (entre 55 et 74 ans et ≥ 75 ans).
- **Étude 3.** Etude, chez la souris, des effets du tramadol, un antalgique opioïde qui a des propriétés anticholinergiques, sur les fonctions exécutives.

3/ La **troisième partie** de cette thèse s'est intéressée à la pratique régulière d'activités multimodales (physiques, cognitives et sociales) en vue de mieux adapter les actions de prévention du déclin des performances cognitives et de la mobilité lors du vieillissement. Dans ce but, nous avons développé deux outils, l'un concernant l'évaluation et l'autre la prévention, qui ont chacun donné lieu à une étude spécifique et à la publication d'un article scientifique :

- **Étude 4.** Développement d'un questionnaire permettant d'évaluer l'engagement à long terme dans des activités, en distinguant les composantes physiques, cognitives et sociales de chaque activité et tenant compte des paramètres de fréquence, de durée et d'intensité des différentes activités pratiquées.
- **Étude 5.** Développement d'un programme basé sur ces trois types d'activités dans une approche préventive des troubles cognitifs et de la mobilité en utilisant un outil cognitivo-moteur ludique basé sur des balades à vélo dans des environnements virtuels.

INTRODUCTION

Enfin, ce manuscrit de thèse sera clôturé par une discussion générale visant à synthétiser les résultats obtenus et à les replacer dans le contexte plus large de la recherche sur les relations entre mobilité et fonctionnement cognitif chez les seniors. Nous discuterons aussi des différentes implications cliniques de nos résultats et proposerons des pistes pour de futures recherches afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ces relations complexes, toujours dans une optique d'application en clinique.

**PREMIÈRE PARTIE : MOBILITÉ ET FONCTIONNEMENT COGNITIF CHEZ LES
SÉNIORS**

I. Vieillessement de la personne âgée

Au 1er janvier 2020, les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 20,5 % de la population en France. Leur part avait progressé de 4,7 points en vingt ans. Le vieillissement de la population s'accélère depuis 2011, et les personnes âgées de 60 ans et plus était au nombre de 15 millions en 2020 (INSEE, 2020a). Elles seront 20 millions en 2030 et près de 24 millions en 2060. Chez les plus de 85 ans, elles passeront de 1,4 million aujourd'hui à 5 millions en 2060. Au niveau mondial, en 2050, la population des plus de 60 ans aura doublé et le nombre des personnes âgées de 80 ans et plus devrait, pour sa part, tripler (OMS, 2022).

Le vieillissement est défini comme un ensemble de processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme d'âge mûr. Il est en lien avec des effets combinés de facteurs intrinsèques et extrinsèques environnementaux auxquels notre organisme est soumis en permanence. Il existe plusieurs théories sur les causes du vieillissement, mais toutes s'accordent sur une notion primordiale : le vieillissement est normal et inéluctable. Ce processus, commence dès l'âge de 20 ans et progresse avec l'avancée en âge. Ainsi, selon l'OMS, on parle de personnes âgées ou de séniors à partir de 65 ans (OMS, 2016). Dans les services hospitaliers gériatriques, l'accueil des personnes âgées se fait plutôt vers 80 ans ou vers 75 ans lors de la présence d'antécédents lourds et multiples. Ce qui montre l'hétérogénéité des profils cliniques en fonction de l'âge, au sein de la population âgée. Quant à l'INSEE, il emploie le terme de sénior pour les personnes de 55-64 ou 50-64 ans. Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi d'utiliser le terme de séniors pour qualifier les personnes de 55 ans et plus (INSEE, 2020b).

Dans cette première partie, nous verrons les effets du vieillissement sur deux aspects cruciaux de la vie que sont la cognition et la mobilité. Nous poursuivrons sur la relation entre la cognition et la mobilité en nous attardant sur certains facteurs modulateurs de cette relation qui feront l'objet d'une attention toute particulière dans le cadre de ce travail de thèse.

A. Effets du vieillissement sur la cognition

Le vieillissement cognitif n'échappe pas au processus de modification structurelle et fonctionnelle complexe, lent, et progressif qui implique divers facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.

Nous nous intéresserons donc tout d'abord au vieillissement physiologique de la cognition c'est-à-dire le vieillissement en bonne santé comme « le processus de développement et de maintien des aptitudes fonctionnelles qui favorise le bien-être pendant la vieillesse » (OMS, 2017), puis présenterons

succinctement le vieillissement pathologique représenté le plus souvent par les différents troubles cognitifs affectant la cognition normale.

a) Vieillesse normale

Les études menées sur le vieillissement cognitif mettent en évidence une diminution physiologique des performances cognitives des sujets âgés. Cela touche tous les individus mais il existe une grande variabilité interindividuelle. Certaines fonctions cognitives sont toutefois mieux préservées que d'autres (pour revue, Hedden & Gabrieli, 2004) comme le montre le tableau récapitulatif (Tableau 1). On présentera successivement les principales fonctions et leurs atteintes au cours du vieillissement, à savoir la vitesse de traitement de l'information, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives (pour revue, Collette, 2019).

- **La vitesse de traitement de l'information**

La vitesse de traitement de l'information est définie comme étant la vitesse à laquelle un individu exécute les opérations mentales nécessaires à la réalisation d'une tâche (Salthouse, 2000). Cette vitesse de traitement de l'information commence à décliner dès 30 ans et son déclin se poursuit avec l'avancée en âge (Salthouse, 2000). Le ralentissement du traitement de l'information peut se répercuter sur plusieurs autres fonctions cognitives et les affecter de manière plus ou moins importante. Selon Salthouse, le ralentissement du traitement de l'information expliquerait les différents changements cognitifs lors du vieillissement. Cette théorie ne permet toutefois pas d'expliquer l'effet différentiel qu'exerce le vieillissement sur les différentes fonctions cognitives (Craik & Byrd, 1982 ; Park et al., 1996), comme nous allons le voir ci-dessous.

- **La mémoire**

Le vieillissement cognitif normal est caractérisé par des déclins mnésiques variables selon les types de mémoire (pour revue, Hedden & Gabrieli, 2004).

Les difficultés qui sont au 1^{er} plan des plaintes des personnes âgées concernent la **mémoire épisodique**, laquelle est responsable de la mémorisation à long terme d'informations possédant un contexte spatial et temporel spécifique. Les personnes âgées éprouvent en effet souvent du mal à se souvenir de détails

ou d'épisodes de leur vie comme l'endroit où elles ont posé leurs clés ou les personnes présentes à Noël dernier. Ces difficultés résultent à la fois d'un moins bon encodage des informations et de leur récupération difficile.

La 2^{ème} forme de mémoire fortement affectée lors du vieillissement est la **mémoire de travail** qui permet de manipuler des informations en mémoire à court terme. Elle est impliquée dans de nombreuses tâches de la vie quotidienne mais a une capacité limitée. Un exemple type est la mémorisation d'un numéro de téléphone avant de l'enregistrer dans nos contacts. Il existe un déclin linéaire des capacités de mémoire de travail avec l'âge, qui débute dès l'âge de 20 ans pour la mémoire de travail visuelle (Brockmole & Logie, 2013).

En revanche, **la mémoire sémantique**, qui correspond aux connaissances générales que nous avons (par exemple, « la tour Eiffel est à Paris ») et **la mémoire à court terme** sont généralement bien conservées. Il en est de même pour **la mémoire procédurale**, qui est la source de nos savoir-faire et de nos habiletés motrices, et ceci jusqu'à un âge avancé.

- **L'attention**

Globalement, les personnes âgées tendent à être plus lentes, plus distractibles ou à faire plus d'erreurs, ce qui a des répercussions sur leur capacités attentionnelles. Si l'on se réfère au modèle de Van Zomeren et Brouwer (1994), un modèle de l'attention de référence en clinique, c'est surtout l'axe « sélectivité de l'attention » (sélection des informations pertinentes) et le « superviseur attentionnel » (ou « contrôle attentionnel » qui est aux frontières des fonctions exécutives) qui sont les plus affectés lors du vieillissement (Linden et al., 1994). Les différentes composantes de l'axe « sélectivité de l'attention » sont toutefois différemment affectées : l'inhibition des informations non pertinentes et l'attention divisée qui intervient lors du traitement simultané de plusieurs informations ou situations sont fortement altérées alors que l'attention sélective focalisée et visuo-spatiale le sont plus légèrement. Quant au contrôle attentionnel, qui permet de mettre en œuvre et de maintenir un comportement adapté dans des situations complexes non routinières, il est particulièrement touché lors du vieillissement. Les différentes composantes de l'axe « intensité de l'attention » (vigilance, alerte et attention soutenue) sont en revanche peu affectées.

Pas ou peu d'effet de l'âge	Difficultés possibles avec l'âge
	Vitesse de traitement de l'information Ralentissement progressif de la vitesse de traitement de l'information, dès 30 ans
	Mémoire épisodique <ul style="list-style-type: none"> - À partir de 60 ans, déclin des processus d'encodage - Difficulté à mettre en œuvre des stratégies de récupération efficaces et à récupérer les détails du contexte d'encodage des informations mémorisées - Augmentation du nombre de fausses reconnaissances
	Mémoire de travail <ul style="list-style-type: none"> - Déclin du fonctionnement de l'administrateur central, en particulier des capacités de mise à jour et d'inhibition des informations
Mémoire sémantique <ul style="list-style-type: none"> - Enrichissement du vocabulaire et des connaissances avec l'âge 	Mémoire sémantique <ul style="list-style-type: none"> - Difficultés d'accès aux connaissances se traduisant par un manque du mot
Mémoire procédurale <ul style="list-style-type: none"> - Préservation des capacités de stockage et de récupération des procédures automatisées 	Mémoire procédurale <ul style="list-style-type: none"> - Ralentissement de l'acquisition de nouvelles procédures cognitives lié au déclin de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail
Attention (axe intensité) <ul style="list-style-type: none"> - Vigilance, alerte et attention soutenue un peu moins efficaces 	
	Attention (axe sélectivité) <ul style="list-style-type: none"> - Légère difficulté à se concentrer sur des tâches précises (attention focalisée) - Légère difficulté à sélectionner les éléments à analyser dans l'environnement (attention visuo-spatiale) - Difficultés à inhiber les informations non pertinentes - Difficultés à diviser son attention entre deux tâches
	Fonctions exécutives <ul style="list-style-type: none"> - Difficultés à adopter un comportement adéquat face à une situation nouvelle ou complexe - Difficultés à planifier à élaborer des stratégies, à prendre des décisions, ...

Tableau 1 : Effets du vieillissement normal sur les fonctions cognitives

Les troubles de l'attention qui apparaissent avec l'âge perturbent la plupart des autres fonctions cognitives. Par exemple, les difficultés de concentration vont impacter la mémorisation, les difficultés

à inhiber les informations non pertinentes vont entraîner une surcharge de la mémoire de travail et les troubles de l'attention divisée vont avoir des répercussions sur de nombreuses tâches de la vie quotidienne dont la conduite automobile et la marche, comme nous le verrons par la suite.

- **Les fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives sont des fonctions élaborées qui permettent de s'adapter à des situations complexes, peu routinières ou nouvelles. Elles correspondent à un ensemble de processus comme la planification, la flexibilité mentale qui permet d'alterner entre des tâches, l'élaboration de stratégies et la prise de décision.

Les fonctions exécutives sont parmi les fonctions cognitives qui déclinent le plus avec l'âge mais le fonctionnement exécutif des personnes âgées est essentiellement influencé par les caractéristiques de la tâche (quantité de ressources attentionnelles nécessaires, difficulté des épreuves, etc.). Comme les troubles attentionnels, l'altération des fonctions exécutives avec l'âge impacte de nombreuses activités de la vie quotidienne dont les différents modes de mobilité.

Si une diminution progressive des performances cognitives est fréquente chez la personne âgée, cette diminution apparaît à des âges différents pour chaque personne, affecte les fonctions cognitives de manière hétérogène et s'accompagne ou non de la mise en place de compensations. En outre, avec l'âge, le risque de développer des troubles cognitifs pathologiques ou d'évoluer vers un trouble neurocognitif (TNC) majeur est croissant mais également variable.

b) Vieillesse pathologique

Nous aborderons successivement les déclinés cognitifs observés chez la personne âgée souffrant de troubles cognitifs légers (dénommés MCI pour Mild Cognitive Impairment et « sujets MCI » dans la suite de ce manuscrit) ou ceux observés dans les TNC majeurs (anciennement démence) comme dans la maladie d'Alzheimer (MA).

- **Sujets MCI**

Le terme « troubles cognitifs légers » ou « MCI » a été introduit pour la première fois par Flicker en 1991 (Flicker et al., 1991) puis développé par Petersen en 1995 (Petersen et al., 1995). Ce terme est défini comme « une plainte mnésique subjective confirmée par un tiers, des déficits cognitifs objectifs

et progressifs, des activités de la vie quotidienne normales ou légèrement perturbées, et une absence de démence » (Petersen et al., 1999). Il désigne également des performances cognitives inférieures à celles attendues pour l'âge et le niveau socio-culturel du sujet, mais pas suffisamment dégradées pour être considérées comme un état démentiel (Petersen et al., 1999).

La trajectoire d'évolution des profils cognitifs MCI est variable. Certains reviennent à un état de vieillissement cognitif normal, d'autres restent dans ce profil intermédiaire pendant quelques années, tandis que d'autres encore développent un TNC majeur (Ritchie, 2004). Les sujets MCI ont cinq fois plus de risque de développer un TNC majeur de type Alzheimer au cours des cinq prochaines années. Leur taux de conversion vers un TNC majeur est donc beaucoup plus élevé que celui de la population âgée sans trouble cognitif, pouvant atteindre 60 à 100% au cours d'un suivi de 5 à 10 ans (Petersen, 2004). Les taux de prévalence dans la plupart des études, sont estimés entre 5% et 29% au niveau mondial (Ritchie, 2004).

Bien que les troubles mnésiques soient majoritaires chez les sujets MCI, d'autres fonctions cognitives comme le langage, les capacités visuo-spatiales, l'attention, les fonctions exécutives, voire plusieurs domaines simultanément, peuvent être touchées. Ainsi on distingue : 1) le MCI « amnésique, domaine unique » qui est le sous-type prédominant, 2) le MCI « amnésique, multiples domaines », 3) le MCI « non amnésique, domaine unique », 4) le MCI « non amnésique, multiples domaines » (pour revue, Petersen, 2016).

- **Les troubles neurocognitifs majeurs**

L'existence d'une plainte mnésique ou de troubles objectifs de la mémoire et/ou d'autres atteintes de fonctions cognitives, associée à une perte de l'indépendance fonctionnelle, chez une personne âgée doit faire rechercher un TNC majeur. Un TNC majeur tel que défini par le DSM-5, correspond à un dysfonctionnement global, chronique et acquis des fonctions cognitives défini par un groupement de symptômes et de signes. La définition comporte *une atteinte globale et acquise des fonctions cognitives, présente depuis plus de 6 mois en l'absence de trouble de la vigilance* (American Psychiatric Association, 2013).

Les TNC majeurs peuvent affecter différentes fonctions cognitives à des moments différents au cours de l'évolution de la maladie. Ces troubles sont causés par une atteinte organique du cerveau et ne sont pas liés aux maladies psychiatriques. Le diagnostic de TNC majeur est établi à partir de données cliniques, étant donné l'absence de marqueur biologique spécifique. Les examens d'imagerie peuvent être utiles pour déterminer l'étiologie de ces troubles, mais ils ne sont pas suffisants pour poser le

diagnostic. On estime qu'environ 50 millions d'individus à travers le monde vivent avec un TNC majeur et l'incidence annuelle est de près de 10 millions par année (OMS, 2023).

De nombreuses maladies, qui peuvent en outre co-exister, peuvent induire des TNC majeurs. La MA, que nous décrivons succinctement ci-dessous, est la plus fréquente des TNC. Elle fait partie des TNC dégénératifs. La MA affecte actuellement plus de 35,6 millions de personnes dans le monde, avec un taux annuel d'incidence de 7,7 millions (Alzheimer's Disease International, 2022). Selon ce même rapport, le nombre de patients atteints de cette maladie devrait presque doubler tous les 20 ans. En 2015, 900 000 personnes en étaient atteintes en France, dont 33 000 de moins de 60 ans, avec 225 000 nouveaux cas recensés chaque année (La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer, 2023).

Le symptôme le plus communément observé et souvent le plus précoce chez les patients atteints de la MA est un trouble de la mémoire épisodique dont ils sont peu conscients quand ils deviennent anosognosiques. Les troubles de l'attention (attention visuo-spatiale, attention divisée), bien que moins visibles, sont également précoces. Par la suite, on observe généralement un syndrome classique d'aphasie-apraxie-agnosie ainsi qu'une altération des fonctions exécutives, notamment des capacités de planification, d'inhibition, de conceptualisation, de stratégies complexes et de jugement. Ces différents troubles cognitifs s'aggravent progressivement, ce qui affecte fortement les activités de la vie quotidienne et l'autonomie. Ils s'accompagnent en outre de symptômes psychologiques et comportementaux (irritabilité, sautes d'humeur, ...) qui peuvent avoir des conséquences graves pour les patients et leur entourage.

c) Physiologie du vieillissement cognitif

Les principales atteintes cérébrales à l'origine des troubles cognitifs des personnes âgées ont depuis longtemps été identifiées (pour revue, Hedden & Gabrieli, 2004). Le cortex préfrontal, qui joue un rôle clé dans les fonctions attentionnelles, les fonctions exécutives et la mémoire de travail, est la région la plus précocement atteinte lors du vieillissement. On y observe une atrophie progressive ainsi qu'une dégradation de la substance blanche. Une 2^{ème} région cérébrale sévèrement atteinte lors du vieillissement est la région parahippocampique qui inclut l'hippocampe et le cortex cérébral adjacent (cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique). L'atrophie de cette région et la dégradation de ses connexions neurales sont essentiellement à l'origine des troubles de la mémoire épisodique des personnes âgées. Ces données ont été confirmées par les études d'imagerie fonctionnelle.

Ces deux régions sont également précocement et sévèrement atteintes dans la MA et il a été montré que celles de la région parahippocampique, en particulier des cortex ento- et péri-rhinal, seraient

responsables à fois des troubles cognitifs et du pattern d'hypométabolisme cérébral observés dans cette maladie neurogénérative (Blaizot et al., 2002 ; Meguro et al., 1999).

B. Effets du vieillissement sur la mobilité

On distinguera ici d'une part, l'effet du vieillissement sur l'équilibre et sur la marche et d'autre part, sur les chutes. Comme pour le vieillissement cognitif, les effets du vieillissement sur la mobilité varient fortement d'un individu à l'autre ; ils varient également en fonction de l'âge de la personne âgée.

a) Équilibre et marche lors du vieillissement

Le vieillissement s'accompagne de modifications du contrôle postural et de la marche (pour revue, Dehail et al., 2012). La plupart de ces changements sont physiologiques et résultent principalement de la diminution des fonctions sensori-motrices et vestibulaires.

Les personnes âgées peuvent avoir des difficultés à maintenir leur équilibre, notamment en raison de leurs systèmes sensoriels moins performants (dépendance accrue aux informations visuelles, perception moins précise de la verticale posturale, moins bonne proprioception, ...) et d'une commande motrice moins efficace (réponses posturo-cinétiques moins adaptées, diminution de la force musculaire, ...) (Tableau 2). Ces modifications du contrôle postural peuvent être détectées par des tests d'équilibre afin de compléter la sémiologie clinique et de faciliter l'orientation étiologique lors de consultations gériatriques ; par exemple, par le temps d'appui unipodal (yeux ouverts) qui est connu pour diminuer progressivement avec l'âge : alors que les sujets de moins de 40 ans parviennent à tenir 30 secondes sur un pied, 6% des 50-59 ans, 57% des 60-69 ans et 90% des 70-79 en sont incapables (Bohannon et al., 1984). Ces difficultés posturales ont des effets préjudiciables sur la marche.

Or, la marche est une activité motrice fondamentale pour les activités quotidiennes et la participation sociale. Ce mouvement naturel de l'homme adulte combine le maintien de la station debout et la propulsion, et implique l'utilisation combinée et alternée des deux membres inférieurs. La marche est un processus essentiellement automatique mais peut également être une tâche complexe dans certaines situations comme éviter un obstacle sur sa trajectoire.

Systèmes sensoriels	Capteurs	Participation au maintien de l'équilibre	Altération
Visuel	Rétine Muscles oculomoteurs	Acuité visuelle Sensibilité aux contrastes Perception de la profondeur Perception des objets dans l'environnement Perception du mouvement dans l'environnement	↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Vestibulaire	Oreille interne	Orientation de la tête Perception du mouvement de la tête Stabilisation de la tête et du corps Stabilisation des images sur la rétine	Oui ↓ ↓ ↓
Somesthésique (proprioception et toucher)	Muscles Tendons Articulations Peau	Orientation des segments corporels entre eux Perception de la position des articulations Perception du mouvement du corps Perception du contact avec le sol Sensibilité tactile	Oui ↓ ↓ ↓ ↓
Systèmes effecteurs	Capteurs	Participation au maintien de l'équilibre	Altération
Système musculosquelettique	Commandes motrices Muscles Os	Temps de réaction Force musculaire Vitesse de contraction des muscles Synergies musculaires (activation d'un groupe de muscles) Densité osseuse Résistance mécanique	↑ ↓ ↓ Oui ↓ ↓

Tableau 2 : Systèmes impliqués dans le maintien de l'équilibre et altérations au cours du vieillissement (INSERM, 2017)

Lors du vieillissement, on observe notamment un léger élargissement du polygone de sustentation ainsi qu'une réduction de la longueur et de la hauteur des pas. D'autres caractéristiques de la marche, comme la régularité de la cadence de la marche et la capacité à marcher en ligne droite sont généralement préservées chez les personnes âgées. D'autres encore sont, en partie du moins, des réactions d'adaptation, comme la réduction progressive de la vitesse de marche. Les personnes âgées adoptent en effet souvent une marche plus prudente et moins coûteuse d'un point de vue énergétique, qui est une adaptation aux changements de leurs capacités physiques. Dans ce cas, le ralentissement de leur vitesse de marche peut résulter de priorité donnée à la marche pour éviter de chuter. Il est bien connu que les difficultés pour marcher augmentent avec l'âge. Par exemple, 1/3 des personnes âgées de 65 à 74 ans et 2/3 de celles âgées de plus de 85 s'en plaignaient en 2002 (NHIS, 2002). La prévalence des troubles de la marche passe de 10 % chez les personnes âgées de 60 à 69 ans à plus de 60 % chez les sujets âgés de plus de 80 ans vivant à domicile (Pirker & Katzenschlager, 2017). On notera toutefois qu'environ 20% des personnes âgées ne montrent aucune dégradation significative de leur marche (Bloem et al., 1992).

Les altérations posturales et la détérioration de la marche sont beaucoup plus marquées dans les TNC majeurs, en particulier dans la MA (pour revue, Dehail et al., 2012) : diminution de la longueur du pas et de la vitesse de marche, augmentation de la variabilité de la longueur du pas, difficultés à effectuer un demi-tour et à passer un obstacle, ... En outre, ces détériorations de la marche s'aggravent au fil du temps et il n'existe pas de mécanismes de compensation chez les sujets atteints de TNC majeurs.

L'évaluation de la marche est un temps fort de l'examen du patient lors de la consultation gériatrique, non seulement dans le cadre d'une approche évaluative globale de prise en charge du gériatre mais aussi parce que les troubles de la marche constituent un enjeu de santé publique important chez les personnes âgées en raison de leur prévalence élevée et des conséquences graves qui en découlent. Elle constitue également un élément déterminant dans la détection d'une fragilité physique. Une détection précoce de ces troubles permet en effet une prise en charge fonctionnelle appropriée en réduisant les complications associées. L'évaluation des troubles de la marche passe essentiellement par un examen clinique qui permet souvent déjà de repérer l'étiologie des troubles de la marche. Plusieurs tests peuvent être utilisés, tels que la station debout (yeux ouverts, yeux fermés), l'équilibre et le demi-tour. La mesure la plus simple, fiable et reproductible est la vitesse de marche sur une courte distance (4 mètres) (pour revue, Pamoukdjian et al., 2015). On considère généralement qu'une vitesse de marche $> 0,8$ m/s est correcte pour une personne âgée. Les normes déterminées par Bohannon et ses collaborateurs (Bohannon & Williams Andrews, 2011) montrent néanmoins que la vitesse de marche diffère selon l'âge et le sexe du sujet ; les seuils identifiés chez l'homme sont par exemple de 1,43 m/s entre 50 et 59 ans, 1,34 entre 60 et 69 ans, 1,26 entre 70 et 79 ans et 0,97 m/s entre 80 et 99 ans tandis qu'à ces mêmes âges, elle évolue de 1,31 à 0,94 m/s chez la femme. D'autres tests, plus complexes ou composites, tels que le Timed get up and go test (TUG test) (Podsiadlo & Richardson, 1991) et le Short physical performance battery (SPPB) (Guralnik et al., 1994) peuvent également être utilisés. Le test de Tinetti (Tinetti, 1986) est considéré comme plus exhaustif car il permet d'évaluer à la fois, et distinctement, l'équilibre statique et l'équilibre dynamique. Le stop walking when talking test est également utilisable comme un test fonctionnel qui permet d'évaluer l'altération de la performance en double tâche liée au risque de chute chez les personnes âgées. En clinique, le choix des tests dépend généralement des habitudes et des préférences du médecin évaluateur, même si l'on peut noter une volonté d'uniformiser nos pratiques (Leroy et al., 2021).

b) Les chutes lors du vieillissement

Le vieillissement est un important facteur de risque de chute. De nombreux facteurs y contribuent : les changements physiologiques liés à l'âge décrits ci-dessus (troubles sensori-moteurs affectant les mobilités, troubles cognitifs, ...) mais aussi les médicaments, comme détaillé ci-après, et les facteurs

environnementaux tels que les obstacles dans la maison, l'éclairage inadéquat et les sols glissants (Puisieux et al., 2005). La combinaison de plusieurs de ces facteurs augmente considérablement ce risque de chute.

Comme présenté dans le plan antichute des personnes âgées annoncé en 2022 par le Gouvernement (Ministère chargé de l'autonomie, 2022), chaque année en France, les chutes au cours du vieillissement entraînent plus de 100 000 hospitalisations et plus de 10 000 décès. Ces chutes ont des conséquences physiques, psychologiques et sociales importantes, marquant une rupture dans la vie des individus et une perte d'autonomie. Les coûts associés aux chutes sont également importants, avec un coût total de 2 milliards d'euros, dont 1,5 milliard pour l'Assurance Maladie. Avec une population vieillissante et une augmentation prévue de 2,4 millions de personnes de plus de 65 ans d'ici 2030, il est donc crucial de prendre des mesures pour prévenir les chutes et réduire leur gravité. En effet, même si certaines chutes sont considérées comme bénignes, ne nécessitant pas de prise en charge médicale ou d'urgence, d'autres chutes peuvent entraîner des traumatismes physiques légers (hématome, plaie, contusion, ...) ou sévères (traumatisme crânien, fracture de vertèbre ou des membres notamment du col du fémur...) et peuvent faire l'objet d'une hospitalisation.

Comme pour la marche et l'équilibre, l'évaluation des circonstances et des conséquences de la chute font partie de l'évaluation essentiel du gériatre. Elle débute par la recherche des facteurs prédisposants ou vulnérabilité et des facteurs précipitants (neurologiques, cardiaques, métaboliques, ...), indispensable pour en évaluer les causes multifactorielles. Elle est complétée par la recherche des conséquences de ces chutes d'abord médicales, notamment en fonction de la gravité de la chute, puis psycho-sociales. Ce bilan médical permet de déterminer une prise en charge précise, portant à la fois sur les causes et les conséquences de la chute, tout en mettant en place, si nécessaire, des mesures préventives pour favoriser le maintien de l'autonomie (hygiène de vie, atelier d'équilibre, adaptation de l'environnement ...).

Chez les personnes âgées, une vitesse de marche lente est considérée comme un marqueur de risque accru de chute (Peel et al., 2013) même si d'autres paramètres de marche, tels que la variabilité du pas, semblent plus sensibles dans certaines conditions comme la marche en double-tâche sur laquelle nous nous attarderons ci-dessous (Montero-Odasso et al., 2012).

Les chutes sont deux fois plus fréquentes chez les personnes souffrant de troubles cognitifs et de TNC majeurs que chez les personnes âgées cognitivement intactes (Montero-Odasso et al., 2012). Dans la MA, cette augmentation du risque de chute s'accompagne en outre d'une augmentation du risque de chute avec fracture, notamment de fracture de hanche (pour revue, Guo et al., 2023).

c) **Physiologie des troubles de la marche lors du vieillissement**

Parallèlement aux altérations musculo-tendineuses, notamment à l'origine d'une atrophie musculaire et d'une raideur des tendons, le vieillissement s'accompagne de diverses altérations cérébrales qui vont perturber la marche.

Le contrôle cortical de la locomotion au cours du vieillissement est bilatéral, étendu et dépend de l'intégrité de la substance grise et de la substance blanche (pour revue, Holtzer et al., 2014). Comme l'indiquent ces auteurs, différentes méthodes de neuroimagerie (imagerie par résonance magnétique [IRM] anatomique, IRM de diffusion, IRM fonctionnelle [IRMf], ...) ont mis en évidence des relations étroites entre des lésions et une atrophie dans de multiples régions de la substance grise et de la substance blanche, ainsi qu'une mauvaise intégrité fonctionnelle de ces dernières, et de mauvaises performances de mobilité (performances de marche essentiellement). Les régions impliquées sont principalement les cortex frontal, temporal et pariétal ainsi que le cervelet et les ganglions de la base. Il semblerait par ailleurs que seules des lésions importantes de la substance blanche soient associées à un risque accru de chutes (pour revue, Lord & Close, 2018).

C. **Relations entre cognition et mobilité**

Il est pertinent de considérer que la marche est une activité qui est exécutée de manière automatique dans la plupart des cas, tel que l'emprunt quotidien d'un même itinéraire pour se rendre au travail. Cependant, diverses fonctions cognitives telles que l'attention, la planification et la prise de décision peuvent être nécessaires dans des situations plus complexes, où il est nécessaire de modifier ou d'inhiber des actions en cours, par exemple lorsque des travaux routiers perturbent l'itinéraire habituel.

Deux types d'approche ont été utilisées pour étudier les relations entre la cognition et la marche : l'approche corrélationnelle entre des performances de marche et des performances cognitives, la 1^{ère} à avoir été utilisée, et les paradigmes de double-tâche (DT) où les participants effectuent simultanément une tâche de marche et une tâche cognitive.

- **Les études corrélationnelles**

Les premières études corrélationnelles, lesquelles se sont concentrées sur les relations entre les performances de marche et les performances cognitives globales telles qu'évaluées par le Mini Mental State Examination (MMSE), ont donné lieu à des résultats divergents. Cependant, les études ultérieures

qui ont utilisé des tests de fonctions exécutives ont mis l'accent sur le contrôle attentionnel commun à la marche et à la cognition (pour revues, Amboni et al., 2013 ; Cohen & Verghese, 2019 ; Yogev-Seligmann et al., 2008). Ces études ont montré que plus les performances aux tests de fonctions exécutives étaient faibles, plus les performances de marche étaient mauvaises, ce qui était fréquemment détecté chez les personnes âgées. Plusieurs fonctions exécutives ont été impliquées, notamment l'inhibition et la flexibilité mentale. Ces observations confirment que la marche peut être une tâche nécessitant une attention considérable dans des situations complexes.

D'autres travaux ont également montré des relations importantes entre troubles cognitifs, risque de chute et risque de fracture post-chute. Des fonctions exécutives moins performantes sont les plus souvent incriminées. Il a par exemple été montré qu'un score bas à la partie B du test du Trail-Making-Test (TMT-B), qui permet d'évaluer la flexibilité mentale, multipliait par 2 le risque de chute grave, dont deux tiers se compliquaient de fractures (Nevitt et al., 1991). Une étude réalisée dans notre laboratoire a par ailleurs rapporté, dans une population de sujets âgés de 55 ans et plus ayant chuté dans l'année écoulée, que ceux ayant été victimes de chute avec fracture avaient de moins bonnes fonctions exécutives, une vitesse de marche plus lente et un moins bon équilibre que ceux ayant été victimes d'une chute bénigne (Langeard et al., 2019).

- **Paradigmes de Double-Tâche**

Un paradigme de double-tâche (DT) consiste à réaliser simultanément deux tâches, l'une considérée comme primaire (ici, la marche) et l'autre comme secondaire (par exemple, une tâche cognitive ou motrice). Les performances dans les deux tâches sont ensuite comparées entre les conditions de simple et double tâche (Abernethy, 1988). Ce paradigme repose sur l'hypothèse que deux tâches interfèrent entre elles lorsqu'elles sont réalisées simultanément et ceci d'autant plus qu'elles utilisent les mêmes substrats anatomiques cérébraux ou systèmes fonctionnels.

Dans la plupart des études de DT de marche, les sujets sont invités à réaliser les deux tâches au mieux de leurs capacités, sans qu'il soit donné explicitement de priorité à l'une des deux (pour revue, Beauchet & Berrut, 2006). C'est donc le sujet seul qui, en fonction de la difficulté de la condition de DT ou de son intérêt particulier pour une tâche, décide de donner une priorité à l'une des tâches, de manière consciente ou non. Les interférences observées dans les paradigmes de DT peuvent être expliquées par deux modèles théoriques principaux : le modèle de partage des ressources attentionnelles et le modèle du goulot d'étranglement (pour revue, Beauchet & Berrut, 2006).

Selon le modèle de partage des ressources attentionnelles, la réalisation d'une tâche se fait au détriment de l'autre, car l'attention est répartie entre plusieurs stimuli. La répartition est alors fonction de la stratégie adoptée par le sujet (pour revue, Woollacott & Shumway-cook, 2002). Dans le modèle du goulot d'étranglement, le sujet focalise son attention sur une des deux tâches, créant ainsi un canal unique de traitement de l'information. Si les performances en DT sont dégradées, c'est parce que les capacités attentionnelles sont dépassées, limitées au seul canal existant.

Lundin-Olsson et ses collaborateurs ont été les premiers à avoir utilisé un paradigme de DT lors de la marche chez des personnes âgées. Ces auteurs ont montré que 80% des personnes âgées incapables de marcher en continuant à parler chutaient 5 mois plus tard (Lundin-Olsson et al., 1997). Les nombreuses études de DT réalisées par la suite chez les personnes âgées montrent qu'elles ralentissent leur vitesse de marche et ont une moins bonne instabilité posturale lorsqu'elles réalisent une tâche concomitante (pour revue, Montero-Odasso et al., 2012). Ces diminutions de performances s'expliquent par des ressources attentionnelles limitées pour répondre aux besoins des deux tâches, ce qui provoque une dégradation des performances dans au moins l'une des tâches. On parle alors du "coût de la DT". La moins bonne efficacité de ce contrôle attentionnel lors de la marche résulte de moins bonnes capacités cognitives dans plusieurs domaines qui, comme nous l'avons vu, sont particulièrement affectées avec l'âge, à savoir : une diminution des capacités attentionnelles, des fonctions exécutives notamment nécessaires à la planification et la flexibilité mentale, et de la mémoire de travail qui entraîne une surcharge des informations. Ce ralentissement lors d'une DT peut être interprété comme une stratégie de priorisation de la marche pour éviter une chute (pour revue, Woollacott & Shumway-cook, 2002). Ceci est en accord avec le fait qu'une diminution des performances dans les domaines cognitifs sus-cités augmente le risque de chute chez les personnes âgées (pour revue, Amboni et al., 2013).

Si les adultes jeunes ont souvent de moins bonnes performances en DT qu'en simple tâche, cette différence est plus marquée chez les personnes âgées (pour revue, Al-Yahya et al., 2011). En outre, une étude menée dans notre laboratoire, qui a comparé les performances de DT entre des adultes jeunes (20-30 ans), de jeunes seniors (60-74 ans) et des personnes âgées de 75 ans et plus, en utilisant une épreuve attentionnelle visuo-spatiale (poursuite de cibles) lors de la marche, a mis en évidence que les seniors jeunes et âgés avaient des profils cognitifs et de marche en DT différents, associés à des stratégies compensatoires distinctes (Pothier et al., 2015).

Il a par ailleurs été montré que le coût de la DT était plus important chez les patients souffrant de MA que chez des sujets contrôles appariés (Montero-Odasso et al., 2012). Il est en outre largement reconnu que le risque de chute élevé chez les personnes démentes est lié aussi bien aux troubles de la marche qu'à la sévérité de leurs déficits cognitifs dont la diminution de leurs capacités à évaluer le danger, à leurs troubles du jugement et à leur perception visuo-spatiale fréquemment altérée. Enfin, une revue récente montre l'importance des relations entre l'altération des fonctions cognitives et les chutes graves

avec fracture et suggère que des entraînements combinés, physique et cognitif, pourraient diminuer le risque de chute avec fracture, notamment via une amélioration des mécanismes de protection du sujet lors de la chute (Marcelli & Chavoix, 2023). L'intérêt de ces entraînements combinés pour améliorer la mobilité est en effet maintenant largement reconnu, comme détaillé dans la partie III de cette thèse.

Ainsi, depuis maintenant plus de 10 ans, une nouvelle vision des conséquences du déclin parallèle des capacités cognitives et de la marche avec l'âge, a été proposée comme illustré dans la figure 1.

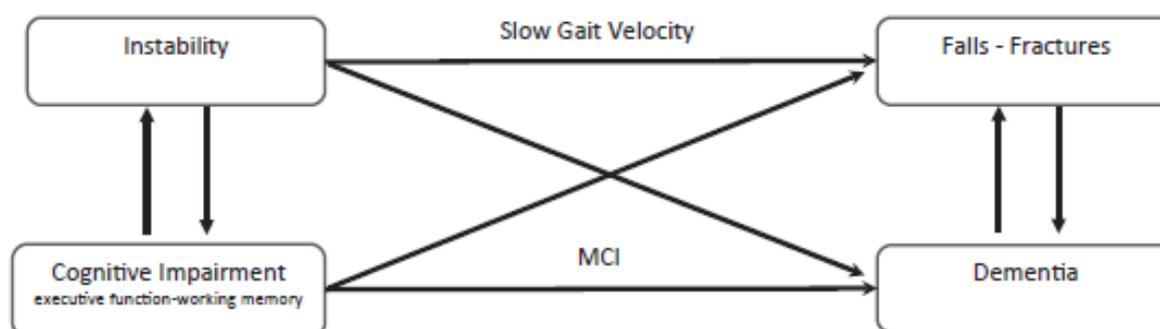


Figure 1 : Parallèle de la marche et des fonctions cognitives lors du vieillissement (Montero-Odasso et al., 2012).

L'existence d'un déficit cognitif lors du vieillissement va prédire un déclin de la mobilité et un risque élevé de chute et en parallèle, une vitesse de marche lente va prédire une détérioration cognitive

- **Mécanismes sous-tendant les relations entre cognition et mobilité**

De nombreuses études ont montré d'une part, que le cortex préfrontal, connu pour être impliqué aussi bien dans la cognition que dans la marche (pour revue, Lord & Close, 2018), joue un rôle essentiel dans les relations entre marche et cognition et d'autre part, que les circuits frontaux et préfrontaux étaient fortement mis en jeu dans les situations de marche qui sont exigeantes sur le plan cognitif (pour revue, Holtzer et al., 2014). Ces données sont en accord avec l'implication des processus cognitifs, notamment les fonctions exécutives, dans la mobilité (pour revue, Holtzer et al., 2014).

Plusieurs études ont comparé l'activité cérébrale de sujets jeunes et âgés, au cours de DT lors de la marche ou lors de tâches d'équilibre, en utilisant notamment la Spectroscopie proche infra-rouge fonctionnelle (fNIRS) qui permet de mesurer les variations locales de concentration du sang oxygéné et désoxygéné qui est un reflet indirect de l'activation des neurones, ou bien en mesurant l'activité électrique par électro-encéphalogramme (EEG). Une revue incluant 15 études de ce type a montré que,

dans ces situations de DT, l'activité du cortex préfrontal était plus importante chez les personnes âgées et chez celles souffrant de maladies neurodégénératives que chez les sujets jeunes (Kahya et al., 2019). Ces auteurs ont suggéré qu'avec le vieillissement et/ou la neurodégénérescence, les individus sont moins efficaces dans l'exécution de ce type de DT (équilibre ou marche + une tâche secondaire) et qu'ils compensent alors en recrutant d'autres neurones, principalement dans le cortex préfrontal.

II. Facteurs modulateurs

Le vieillissement est un processus complexe et multifactoriel. Les facteurs modulateurs du vieillissement (OMS, 2022) sont nombreux et comprennent :

- **Les facteurs génétiques**, qui jouent un rôle important dans le vieillissement et la longévité. Plusieurs gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans le vieillissement et la prédisposition à des maladies liées à l'âge, telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies neurodégénératives.
- **Les facteurs environnementaux** (qualité de l'air, exposition aux polluants, ...) dont les interactions avec les facteurs génétiques sont également cruciales.
- **Les facteurs comportementaux, les habitudes de vie et le style de vie** tels que l'alimentation, les activités (physiques, intellectuelles et sociales), la prise médicamenteuse ou encore le tabagisme. En ce qui concerne l'alimentation, des régimes riches en fruits, légumes, grains entiers, protéines maigres et gras sains peuvent réduire le risque de maladies liées à l'âge telles que les maladies cardiovasculaires et le cancer. Quant à l'activité physique régulière, elle permet notamment de maintenir la santé musculaire et cardiovasculaire, de réduire la fragilité et d'améliorer la qualité de vie des individus.
- **Les facteurs sociaux et économiques** tels que le niveau d'éducation et le statut socio-économique. Les personnes ayant un niveau d'éducation et un statut socio-économique élevés ont tendance à avoir un vieillissement plus réussi en raison d'une part, de l'accès à des ressources et des opportunités qui favorisent une vie saine et active et d'autre part, de stimulations variées dont cognitives qui favorisent la plasticité cérébrale.
- Et **le vieillissement pathologique**, qui fait référence à l'accumulation de maladies et de troubles de santé liés à l'âge et aussi les traitements médicamenteux qui en découlent. Un vieillissement pathologique peut en effet moduler le processus de vieillissement en affectant les processus physiologiques et métaboliques qui régulent le vieillissement normal.

La plupart de ces facteurs impacte donc, par conséquent les fonctions cognitives et les mobilités dans le vieillissement. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons à deux types de facteurs qui peuvent

être en partie modifiables et ainsi influencer sur la trajectoire du vieillissement en agissant sur ces deux fonctions. Nous nous concentrerons plus particulièrement sur **le rôle délétère de certains médicaments** et sur le style de vie et plus spécifiquement **la pratique régulière d'activités physiques, cognitives et sociales**.

A. Rôles délétères de certains médicaments

Le vieillissement expose les personnes à un risque de multimorbidité en raison des changements physiologiques et pathologiques associés, ce qui rend donc les personnes âgées plus susceptibles de se voir prescrire plusieurs médicaments. Cette augmentation de consommation de médicaments est clairement visible dès l'âge de 50 ans. En 2015, le pourcentage de séniors français consommant 3 médicaments/jour était de 9, 13 et 16% chez les personnes âgées respectivement de 50 à 64 ans, 65 à 74 ans et plus de 75 ans ; il était respectivement de 10, 12 et 18% chez ceux consommant 5 à 7 médicaments et de 3, 4 et 7% chez ceux en consommant de 8 à 10 (Statista® 2020). Cette polypharmacie fréquente nécessite une préoccupation particulière (Beuscart et al., 2019), du fait de plusieurs facteurs :

- L'augmentation des effets indésirables propre du médicament chez les personnes âgées, en raison des changements métaboliques et de la diminution de la clairance des médicaments qui surviennent avec l'âge ;
- L'augmentation du risque d'interactions médicamenteuses et la prescription de médicaments potentiellement inappropriés qui s'accroissent tous deux avec l'augmentation du nombre de médicaments prescrits ;
- Et le non-respect de la médication par manque d'adhésion aux médicaments.

Si la valeur seuil au-delà de laquelle on parle de polymédication diverge selon les études, le terme de polymédication désigne le plus souvent une consommation de 5 médicaments ou plus. Le seuil de 5 médicaments est associé au risque de nombreux effets indésirables chez les personnes âgées tels que la fragilité, la perte d'autonomie, la mortalité, des troubles cognitifs (Masnoon et al., 2017) et des troubles de la mobilité dont des troubles de l'équilibre et de la marche et des chutes (Gnjidic et al., 2012 ; Langeard et al., 2016). Ces différentes répercussions cliniques indésirables ont elles-mêmes des conséquences graves sur la qualité de la vie des séniors.

La plupart des effets néfastes de la polymédication ont été décrits chez des personnes âgées de 65 ans et plus. Une étude réalisée dans notre laboratoire a cependant montré que des déficits cognitifs et des troubles de la marche en cas de consommation de 5 médicaments par jour ou plus sont visibles dès l'âge

de 55 ans (Langeard et al., 2016). Cette étude a en outre montré que les effets induits par cette polypharmacie sur l'efficacité cognitive globale et sur l'altération de la marche étaient indépendants.

L'analyse de l'ordonnance et la correction de la prescription médicamenteuse sont associées à une diminution de la iatrogénie et des prescriptions inappropriées (Beuscart et al., 2019 ; pour revue, Cooper et al., 2015). Cela fait partie intégrante de notre pratique clinique quotidienne en tant que gériatre. Cette révision a d'autant plus d'intérêt que les interactions médicamenteuses augmentent avec le nombre de médicaments consommés, ce qui explique donc en partie les effets délétères de la polymédication. Certaines classes de médicaments sont plus à risque que d'autres d'induire des effets indésirables. De nombreuses études suggèrent que les médicaments les plus incriminés dans les troubles de la mobilité et les troubles cognitifs des personnes âgées seraient les psychotropes et les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques muscariniques (pour revues, Bloch et al., 2011 ; Campbell et al., 2009 ; Leipzig et al., 1999 ; Woolcott et al., 2009).

Dans le cadre de nos études présentées dans la **partie 2**, nous nous focaliserons donc sur les effets de ces deux types de médicaments, à savoir : **les psychotropes** et **les médicaments contenant des principes actifs à propriétés anticholinergiques**.

B. Facteurs préventifs de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales : rôle de la réserve cognitive

Il a été prouvé que divers facteurs tels que l'éducation, l'activité professionnelle, la participation sociale, l'activité physique et l'engagement dans des activités de loisirs sont associés à une diminution du risque de TNC majeur et à un vieillissement en bonne santé (Y. Stern, 2012). Nous allons donc traiter dans cette partie un certain nombre de ces facteurs au travers du concept de réserve cognitive (RC) et évoquer la pratique d'activités.

De nombreuses revues systématiques et/ou méta-analyses ont révélé que divers facteurs modifiables du mode de vie, notamment l'activité physique (AP) (pour revue, Carvalho et al., 2014), les loisirs cognitifs (pour revue, Fallahpour et al., 2016), le sommeil (pour revue, Bubu et al., 2017), une bonne alimentation (pour revue, Gu & Scarmeas, 2011) ou encore la méditation (pour revue, Gard et al., 2014), étaient bénéfiques pour les fonctions cognitives chez les personnes âgées (pour revue, Baumgart et al., 2015). Ces effets bénéfiques pourraient s'expliquer par le fait que les facteurs liés à un mode de vie positif fournissent la RC qui atténueraient la relation entre les changements cérébraux liés à l'âge ou à la maladie et la cognition (Scarmeas & Stern, 2003 ; Stern, 2012).

Le concept de RC a donc été proposé pour expliquer les incongruences entre la sévérité des lésions cérébrales et les manifestations cliniques (Y. Stern, 2009). La RC fait référence à la capacité du cerveau à faire face aux changements dus à l'âge, à une pathologie ou à une agression sans développer de troubles cognitifs (pour revue, Stern et al., 2020). Le concept de RC pré-suppose également que lorsque la capacité de réserve cérébrale est épuisée, au-delà d'un certain seuil critique, des déficits cliniques ou fonctionnels apparaissent (Y. Stern, 2009). Il existe néanmoins une grande variabilité interindividuelle.

Plusieurs études ont en effet rapporté que plus de 25% des sujets âgés ayant de bonnes performances cognitives avant leur décès présentaient des critères histo-pathologiques caractéristiques de la MA lors de l'analyse post-mortem de leur cerveau (Ince, 2001). Le degré d'altérations histo-pathologiques ne reflète donc pas forcément la sévérité du TNC majeur clinique. Une bonne RC peut contribuer à atténuer le déclin cognitif et à retarder l'apparition du TNC majeur, et avoir ainsi des implications importantes pour la prévention du TNC majeur (pour revue, Cheng, 2016).

Comme illustré dans la figure 2, d'autres facteurs que ceux liés au mode de vie influencent également la RC, notamment le niveau et la qualité de l'éducation (pour revue, Meng & D'Arcy, 2012), le niveau de formation professionnelle et l'intelligence générale (pour revue, Stern et al., 2020) et les facteurs génétiques. Ces auteurs ont montré que chez les personnes ayant un niveau d'éducation et une intelligence globale élevés et un parcours professionnel riche, les déficits cognitifs apparaissent lorsque les lésions cérébrales sont plus sévères que chez les personnes ayant un niveau d'éducation plus faible et un parcours professionnel moins riche. Cependant, le déclin cognitif ultérieur est plus rapide (Hanyu et al., 2008) avec des lésions cérébrales plus sévères, suggérant que la capacité de réserve cérébrale est épuisée, et que le seuil critique est dépassé comme illustré dans la figure 2.

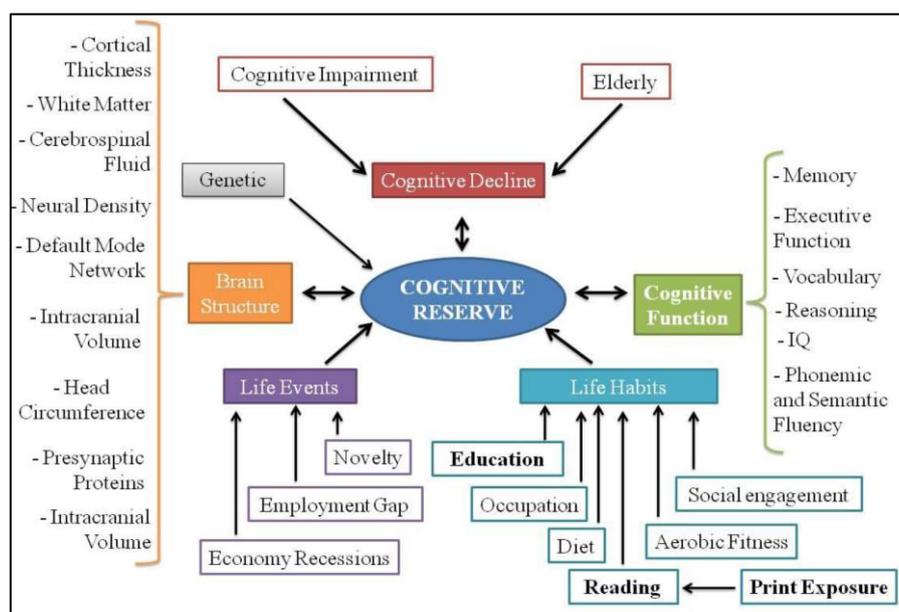


Figure 2 : Facteurs d'influence de la réserve cognitive (Dias et al., 2015).

Cette figure schématise les principaux domaines impliqués dans la RC : les structures cérébrales, les fonctions cognitives, les habitudes et évènements de vie, le déclin cognitif et les facteurs génétiques.

Le rôle indirect de ces différents facteurs a été établi par de nombreuses études qui montrent systématiquement qu'ils peuvent modérer ou atténuer l'association entre la sévérité des lésions cérébrales et les signes cliniques (pour revue, Amanollahi et al., 2021).

De nombreuses études en imagerie fonctionnelle ont confirmé le rôle protecteur de la RC sur les fonctions cognitives. Il a par exemple été montré, en utilisant l'IRM de diffusion qui permet d'explorer les connexions cérébrales, que les individus ayant une atrophie cérébrale ou des lésions vasculaires sévères mais d'importantes connexions cérébrales avaient des performances cognitives normales, ce qui n'était pas le cas chez ceux ayant moins de connexions cérébrales (DeJong et al., 2023). Une autre étude, où la consommation cérébrale du glucose a été mesurée par tomographie par émission de positons (TEP) en utilisant le [18F]-2-fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG) comme traceur, laquelle reflète l'activité synaptique intégrée (Rocher et al., 2003), a montré que la RC compensait la neurodégénérescence et permettait le maintien des performances cognitives des patients (Carapelle et al., 2020). En effet, les patients atteints de la MA ayant un niveau d'éducation élevé présentaient une RC inversement associée à la consommation cérébrale du glucose et inversement. De manière similaire, en utilisant la tomographie par émission monophotonique (SPECT), il a été rapporté que, pour un même niveau de déficits cognitifs, le débit sanguin cérébral des patients atteints de MA était plus faible chez ceux ayant un niveau d'éducation élevé que chez ceux ayant un faible niveau d'éducation, suggérant une MA malgré tout plus avancée chez ceux ayant un plus haut niveau d'éducation (Hanyu et al., 2008).

D'autres études se sont focalisées sur les relations entre le mode de vie et la RC (Reed et al., 2011). En étudiant les relations entre les altérations neuropathologiques de type Alzheimer de 652 cas autopsiés, leurs performances cognitives avant décès et quatre déterminants potentiels de la RC (l'éducation, le statut socio-économique, les activités cognitives stimulantes à l'âge de 40 ans et à partir de 75 ans), Reed et ses collaborateurs (Reed et al., 2011) ont montré que les activités cognitives de loisirs tout au long de l'âge adulte étaient plus importantes que l'éducation pour déterminer la réserve.

De nombreux autres auteurs ont également montré que la pratique régulière d'activités tout au long de la vie améliorerait les performances cognitives et qu'elle contribuerait à augmenter la RC. En effet, comme le schématise la figure 3, la pratique d'activités physiques (Cowansage et al., 2010 ; Erickson et al., 2011), intellectuelles (Curlik & Shors, 2013) et sociales (Hatta et al., 2013) alimenterait la RC alors que le comportement sédentaire la limiterait (Wheeler et al., 2017). S'il paraît évident que la pratique d'un type d'activité donnée améliore les performances de l'activité correspondante (ex : AP améliorant les capacités physiques), de manière intéressante, des résultats croisés sont également observés (ex : AP améliorant les capacités cognitives) (pour revue, Falck et al., 2019). Par ailleurs, une RC élevée diminuerait le risque de chute (Brown & Flood, 2013).

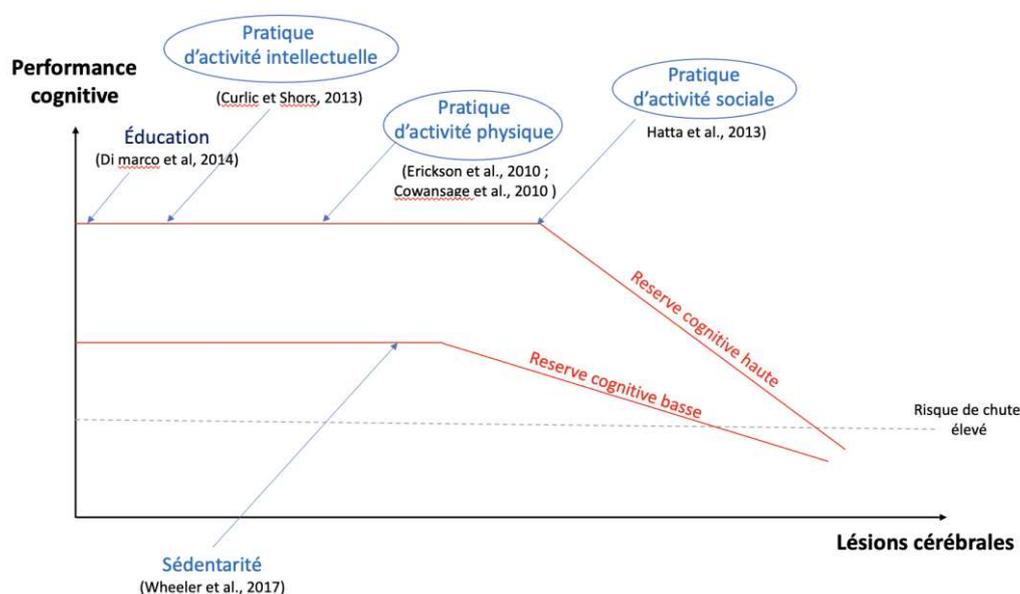


Figure 3 : Représentation de l'influence de la pratique d'activité sur l'enrichissement de la réserve cognitive au cours de la vie (adaptée de Stern, 2009)

Les lésions cérébrales augmentent avec le temps, au même rythme chez deux individus à RC élevée et à RC faible. En cas de RC élevée, alimentée par des activités intellectuelles, physiques et sociales régulières et un niveau d'éducation élevé, le point d'inflexion où les troubles cognitifs apparaissent est plus tardif ; après ce point d'inflexion, le déclin cognitif est plus rapide.

Pratiquer des activités peut se faire en s'engageant dans des activités qui vont préférentiellement stimuler les capacités physiques (comme la pratique d'un sport), les activités intellectuelles (comme la lecture) ou les activités sociales (comme une activité bénévole dans une association). Cela peut également se faire au travers de jeux, notamment via des exergames.

Le terme "exergames" est utilisé pour décrire des jeux vidéo actifs sérieux non immersifs qui combinent des jeux à de l'exercice physique. Les exergames permettent ainsi d'encourager l'activité physique, en individuel ou en groupe (Kappen et al., 2019). Ils peuvent être considérés comme une forme d'entraînement en DT puisqu'ils incorporent des éléments cognitifs (Anders et al., 2018). Mais contrairement aux interventions en DT cognitivo-motrice qui sont souvent peu écologiques car combinant des éléments différents de ceux auxquels on est classiquement confrontés dans la vie de tous les jours (par exemple, marcher en faisant des calculs arithmétiques), l'exergaming fait appel à des activités physiques associées à des défis cognitifs plus réalistes.

L'utilisation d'exergames a par ailleurs l'intérêt de favoriser l'adhésion et la motivation des seniors à réaliser des exercices physiques, ce qui peut parfois permettre d'envisager par la suite une conversion vers la pratique régulière d'activité. De plus, leur flexibilité de forme et de fond leur permet de s'adapter de manière appropriée et efficace aux besoins spécifiques des seniors.

Ainsi, si le vieillissement physiologique en lui-même reste inévitable, le vieillissement cognitif aurait la particularité d'être potentiellement ajustable, si des mesures sont adoptées. Pour ces raisons, identifier les facteurs d'influence qui peuvent favoriser ou au contraire freiner l'apparition de certains phénomènes liés au vieillissement semble essentiel pour prolonger le seuil de fonctionnalité autonome (OMS, 2016).

A ce jour, la RC est reconnue pour être influencée par de très nombreux facteurs (éducation, profession, mode de vie dont l'alimentation, les activités, ...). Cependant, la notion de pratique d'activités diverses est plus récente et donc moins étudiée, en particulier l'aspect multimodal (physique, intellectuel et social) de ces activités. D'où notre intérêt dans l'étude de ces trois activités et sur lesquelles va se concentrer mon travail.

III. Résumé des données

- **En ce qui concerne la mobilité et les fonctions cognitives lors du vieillissement :**
 - Le vieillissement cérébral, qui touche préférentiellement le cortex préfrontal et la région parahippocampique, est à l'origine d'une **diminution de certaines performances cognitives**, en particulier de la vitesse de traitement de l'information, de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail, ainsi que des fonctions attentionnelles et exécutives.
 - Avec l'âge, des **modifications du contrôle postural** et de **la marche** apparaissent également, principalement en raison d'une altération des fonctions sensori-motrices et vestibulaires. Ces modifications augmentent le **risque de chute**. L'évaluation des troubles de l'équilibre et de la marche, comme celle des circonstances et des conséquences des chutes, sont essentielles pour la prise en charge médicale et la mise en place de mesures préventives afin de favoriser le maintien de l'autonomie.
 - **Dans les situations de marche non automatique, marcher nécessite de l'attention et de faire appel à diverses fonctions exécutives** comme la planification ou la prise de décision. Ces **importantes relations entre marche et cognition** expliquent notamment que le déclin parallèle de la marche et des fonctions cognitives lors du vieillissement **rend la marche plus difficile, en particulier en conditions de DT, et soit à l'origine de risque élevé de chute**.
 - Les capacités cognitives et de mobilité continuent à se dégrader chez les personnes âgées. **Les jeunes séniors et les personnes plus âgées ont ainsi des profils cognitifs et de marche en double-tâche différents**, associés à des stratégies compensatoires distinctes.

- **En ce qui concerne le rôle délétère des médicaments :**
 - Le vieillissement expose les personnes à un risque de **comorbidités multiples** en raison des changements physiologiques et pathologiques associés, ce qui expose les séniors à une **polymédication**.
 - **Le seuil de 5 médicaments** est associé à un risque de **nombreux effets indésirables, notamment des troubles cognitifs et des troubles de la mobilité** dont des troubles de l'équilibre et de la marche et des chutes, et ce dès l'âge de 55 ans.
 - **Les troubles de l'efficacité cognitive globale et ceux de la mobilité**, induits par la consommation de 5 médicaments et plus **semblent indépendants**.

- Certaines classes de médicaments sont plus à risque que d'autres d'induire de tels effets indésirables, en particulier **les psychotropes** et les **médicaments** ayant des propriétés **Anti-ACh muscariniques**.

- **En ce qui concerne les facteurs préventifs de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales sur le vieillissement :**
 - Divers **facteurs liés au mode de vie** alimentent la **RC**, laquelle va permettre au cerveau de faire face aux changements dus à l'âge **en diminuant** ainsi le **risque de TNC majeur** et le **risque de chute et en favorisant un vieillissement en bonne santé** : l'éducation, l'activité professionnelle, l'activité physique, l'engagement dans des activités de loisirs et la participation sociale.
 - La **pratique régulière d'activités** physiques, intellectuelles et sociales **alimenterait donc la RC**, alors que **le comportement sédentaire la limiterait**.
 - La pratique d'activités peut aussi se faire au travers de jeux comme **les exergames** qui font appel à des activités physiques associées à des défis cognitifs **plus réalistes que les interventions en DT cognitivo-motrice**.
 - La pratique d'un type d'activité **peut améliorer les performances d'un autre type d'activité** (ex : AP améliorant les capacités cognitives).
 - **Favoriser l'adhésion et la motivation des séniors** à pratiquer des activités, notamment physiques, est crucial, ce qui peut se faire par des **exergames mais aussi par des activités physiques ou cognitivo-motrices ludiques**.

En conclusion :

- **Plus on vieillit, plus la marche nécessite des ressources cognitives**, notamment dans des situations de marche complexe, d'où un risque de chute plus élevé.
- **Les psychotropes** et les **médicaments Anti-ACh** sont particulièrement à risque de **troubles cognitifs et de troubles de la mobilité**.
- Une **RC** élevée permet de limiter les atteintes cognitives et de la mobilité lors du vieillissement. Cette RC est alimentée par divers facteurs dont la **pratique régulière d'activités** physiques, intellectuelles et sociales. Favoriser l'adhésion des séniors passent cependant par des activités motivantes.

Par conséquent, en vue de limiter au mieux les troubles cognitifs et de mobilité et de mieux appréhender leurs interactions lors du vieillissement, il serait pertinent de mieux comprendre :

- **Le rôle des psychotropes et des médicaments Anti-ACh** dans les troubles cognitifs et de mobilité lors du vieillissement **afin de mieux adapter les prescriptions médicamenteuses des personnes âgées**
- **Le rôle de la pratique d'activités multimodales (physique, intellectuelle et sociale)**, laquelle a été peu étudiée. Cela devrait permettre de **développer des approches préventives plus efficaces.**

Chacun de ces points a donc fait l'objet des différentes études réalisées dans le cadre de cette thèse. Les deux chapitres suivants sont donc consacrés à chacun de ces points.

**DEUXIÈME PARTIE : ROLE DÉLÉTÈRE DE CERTAINS MEDICAMENTS DANS LA
MOBILITE ET LE FONCTIONNEMENT COGNITIF DES SENIORS**

I. Les psychotropes

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2015) définit les médicaments psychotropes comme des substances chimiques qui altèrent les processus mentaux tels que les fonctions cognitives ou les émotions lorsqu'ils sont ingérés ou administrés. Il existe de nombreuses classifications de psychotropes. Elles sont difficiles à établir en raison de la complexité des modes d'action des différentes molécules. Les effets et les utilisations de ces molécules varient souvent en fonction de la concentration du produit actif. La classification la plus utilisée est basée sur l'effet pharmaco-thérapeutique, comme celle de Delay et Deniker (Delay & Deniker, 1957) qui distingue les psycholeptiques (qui dépriment le système nerveux central), les psychoanaleptiques (qui stimulent le système nerveux central) et les psychodysleptiques (qui altèrent l'activité du système nerveux central). Dans ce travail, comme fait dans de nombreuses autres études, nous utiliserons la classification « Anatomical Therapeutical Chemical » (ATC) recommandée par l'OMS (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2023), qui liste les médicaments en fonction de l'organe principal sur lequel ils agissent et de leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. Selon la classification ATC, tous les médicaments agissant sur le système nerveux sont considérés comme des psychotropes (classe ATC N, dénommée « Système nerveux »), à savoir : les anesthésiques (N01), les analgésiques (N02), les antiépileptiques (N03), les antiparkinsoniens (N04), les psycholeptiques (N05), les psychoanaleptiques (N06) et les médicaments classés « autres » (N07). Le tableau 3 reprend la classification et l'organisation des psychotropes au sein de la classe ATC-N.

Classes ATC N	Sous classes ATC N
N01 : Anesthésiques	N01A : Anesthésiques généraux N01B : Anesthésiques locaux
N02 : Analgésiques	N02A : Opiacés N02B : Analgésiques et antipyrétiques N02C : Médicaments antimigraineux
N03 : Antiépileptiques	N03A : Antiépileptiques
N04 : Antiparkinsoniens	N04A : Agents anticholinergiques N04B : Agents dopaminergiques
N05 : Psycholeptiques	N05A : Antipsychotiques N05B : Anxiolytiques N05C : Hypnotiques et sédatifs
N06 : Psychoanaleptiques	N06A : Antidépresseurs N06B : Psychostimulants N06C : Psycholeptiques et psychoanaleptiques en association N06D : Médicaments anti-démence
N07 : Autres médicaments du système nerveux	N07A : Parasympathicomimétiques N07B : Médicaments utilisés dans les troubles d'addiction N07C : Préparation anti-vertige N07X : Autres médicaments du système nerveux

Tableau 3 : classification des psychotropes au sein de la classe ATC-N (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2023)

Cette classification exhaustive est cependant complexe et la plupart des médicaments faisant partie de cette liste ne sont pas consommés de manière courante ou quotidienne. On distingue le plus souvent 5 grandes classes de médicaments psychotropes :

- Les neuroleptiques (classes ATC N05A) qui sont des médicaments qui traitent principalement les symptômes des psychoses (hallucinations, idées délirantes, ...) mais qui sont aussi régulièrement utilisés dans le cadre des troubles du comportement des troubles neurocognitifs. Ils peuvent agir sur un ou plusieurs neurotransmetteurs, en particulier sur la dopamine. Parmi les neuroleptiques, on retrouve par exemple (nom des principes actifs suivi du nom commercial entre parenthèse) : clozapine (Leponex[®]), olanzapine (Zyprexa[®]), risperidone (Risperdal[®]) ;
- Les antidépresseurs (classe ATC N06A) sont des médicaments prescrits pour soulager les symptômes de la dépression, notamment la tristesse et le ralentissement moteur associés. Certains antidépresseurs sont également utilisés pour le traitement de certaines formes d'anxiété, de boulimie ou de troubles émotionnels associés à d'autres maladies psychiatriques. Il existe plus de vingt médicaments disponibles pour le traitement de la dépression mais ils appartiennent pour l'essentiel à cinq familles qui se distinguent par leur action sur les neurotransmetteurs cérébraux : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, les antidépresseurs imipraminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase et

les autres antidépresseurs. On retrouve dans les neuroleptiques les principes actifs suivants par exemple : citalopram (Seropram[®]), fluoxétine (Prozac[®]), venlafaxine (Effexor[®]).

- Les régulateurs de l'humeur ou thymorégulateur (classe ATC N03A) constituent les traitements de fond du trouble bipolaire. Ils sont destinés à prévenir les rechutes en stabilisant l'humeur tout en réduisant la fréquence et l'intensité des cycles. Les sels de lithium sont les thymorégulateurs les plus utilisés, comme le lithium (Téralithe[®]). Les antiépileptiques, substances initialement développées pour lutter contre l'épilepsie sont également prescrites pour réguler l'humeur, par exemple : carbamazépine (Tégréto[®]), valpromide (Dépamide[®]), ...
- Les tranquillisants ou anxiolytiques (classe ATC N05B) sont des médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'anxiété, mais ne font qu'en soulager les symptômes. La classe la plus courante d'anxiolytiques est celle des benzodiazépines qui agissent en se liant au récepteur GABA-A (acide gamma-aminobutyrique). Cette liaison augmente l'affinité du GABA pour son récepteur, ce qui entraîne une augmentation de l'inhibition neuronale responsable de leurs effets anxiolytiques, hypnotiques (favorisant le sommeil), anticonvulsivants et relaxants musculaires. On y retrouve par exemple : oxazépam (Seresta[®]), alprazolam (Xanax[®]), diazépam (Valium[®]), ...
- Les hypnotiques (classe ATC N05C) regroupent une classe de médicaments qui ont les propriétés d'induire et/ou de prolonger le sommeil. Ainsi, ils peuvent être utilisés aussi pour une simple sédation simple que pour une l'anesthésie, même si dans le cadre de troubles du sommeil, l'objectif est de se rapprocher le plus possible d'un sommeil physiologique. Leur mode d'action est proche de celle des benzodiazépines en se liant aux récepteurs GABA-A. On retrouve dans cette classe les dérivés et les apparentés aux benzodiazépines (ex : zolpidem (Stilnox[®]), ...), les barbituriques (ex : barbital (Véronal[®]), ...), les récepteurs agonistes de la mélatonine (mélatonine (Circardin[®]), ...), et les autres hypnotiques (ex : scopolamine (Scopoderm[®]), ...).
- Les antalgiques (classe ATC N02), bien que l'on puisse débattre de leur classification en tant que substance agissant sur le système nerveux, la grande majorité des études les considèrent comme telles. Dans le cadre des travaux de cette thèse, Les analgésiques qui appartiennent à la sous-classe N02B (par exemple, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol) ont été exclus car ils ne sont pas considérés comme des molécules psychotropes. On retrouve notamment dans cette classe les opioïdes faibles et forts (classe ATC N02A), correspondant respectivement aux paliers II et III de la classification des antalgiques avec par exemple le tramadol (Ixprim[®]) ou la morphine (Actiskénan[®]). Les autres classes représentées sont les médicaments anti-migraineux (classe ATC N02C).

Selon l'enquête EpiCov réalisée en novembre 2020 (Hazo et al., 2021), la consommation de psychotropes en France augmentent progressivement avec l'âge. Chez les femmes, elle passe de 7,7 % chez les 15-24 ans à 26,6 % chez les 75 ans ou plus. Elle est plus faible chez les hommes où elle passe

de 2,7 % chez les 15-24 ans à 12,1 % chez les 75 ans ou plus. La crise sanitaire a eu un impact sur la santé mentale de la population, ce qui a entraîné une augmentation significative, entre mars 2020 et avril 2021, de la prescription et de la consommation de médicaments psychotropes tels que les anxiolytiques, les antidépresseurs et les somnifères, ainsi qu'une augmentation des doses prescrites. La consommation de médicaments antipsychotiques, utilisés pour traiter les troubles mentaux graves, a aussi augmenté pendant cette période. En outre, l'augmentation de la consommation de psychotropes entre 2018-2020 et 2021 a été observée chez toutes les classes d'âge et demeure largement élevée aux âges extrêmes (Weill et al., 2021).

En 2020, au niveau mondial, c'est l'Islande qui présente le niveau de consommation de psychotropes (toutes classes confondues) le plus élevé, avec une consommation moyenne de 36 doses quotidiennes pour 100 habitants en 2020 (Organisation for Economic Cooperation and Development, 2022). Elle est suivie par l'ensemble des pays nordiques, puis par le Canada, le Portugal, l'Espagne et la France qui font partie des plus gros consommateurs, affichant un ratio supérieur à 20 doses pour 100 habitants par jour. A noter, que la France, identifié comme un pays où le recours à ce type de médicaments est excessif, a diminué progressivement sa consommation ces dernières années (Organisation for Economic Cooperation and Development, 2022).

- **Psychotropes et cognition**

On sait déjà depuis longtemps que la consommation de certains médicaments psychotropes peut provoquer des troubles cognitifs, en particulier des troubles de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire (pour revue, Stein & Strickland, 1998). Le rôle de la consommation chronique de certains psychotropes, en particulier des benzodiazépines, dans le risque de TNC majeur a également fait l'objet de nombreux travaux.

De 2002 à 2016, huit études consacrées aux benzodiazépines ont conclu à une association positive avec les TNC majeurs, deux à une absence d'association et trois n'étaient pas concluantes du fait de la méthodologie employée. Les études mettant en avant l'association positive soulevaient la possibilité d'un biais protopathique, la prescription de benzodiazépines pouvant être la conséquence, et non la cause, des TNC majeurs. Les études plus récentes qui ont tenu compte de ce biais ont confirmé l'existence d'un lien entre consommation de benzodiazépines et risque de TNC majeurs chez les sujets âgés (Billioti de Gage et al., 2015). Une des hypothèses évoquées serait que les benzodiazépines serait un marqueur de vulnérabilité limitant les capacités de RC (Billioti de Gage et al., 2015). Quelques d'études se sont focalisées sur certaines sous-classes de benzodiazépines. Il a notamment été montré que

l'utilisation prolongée d'hypnotiques augmentait le risque de TNC majeurs, surtout chez les adultes âgés de 50 à 65 ans (Chen et al., 2012).

Concernant les antidépresseurs, une revue de la littérature de 2012 (pour revue, Kessing, 2012) rapporte qu'une dépression précoce avant l'âge de 65 ans et une dépression récurrente, traitées par des antidépresseurs, pourrait constituer un facteur de risque à long terme de développement d'un TNC majeur. Une autre étude indique cependant que, pour certains types de troubles dépressifs (dépression mélancolique, dépressions avec éléments psychotiques ou encore dépressions résistantes aux traitements), un traitement à long terme avec des antidépresseurs pouvait à l'inverse diminuer le risque de développer un TNC majeur (Kessing et al., 2011).

- **Psychotropes et mobilité**

On distinguera successivement les effets indésirables des psychotropes sur l'équilibre et la marche puis sur les chutes.

- **Psychotropes et troubles de l'équilibre et de la marche**

Les effets délétères des psychotropes sur le contrôle de la posture ont été démontrés depuis longtemps (pour revue, de Groot et al., 2013). Cette revue souligne par ailleurs que ces effets sont plus prononcés lorsque les personnes ont un âge plus avancé, qu'elles consomment des psychotropes à des doses quotidiennes plus élevées, avec des demi-vies plus longues, et que les psychotropes sont administrés pendant une période plus longue.

De nombreuses autres études se sont intéressées aux relations entre la consommation de différentes classes de psychotropes et les performances de marche chez les personnes âgées. Une revue systématique récente montre que cette relation est particulièrement marquée pour les médicaments sédatifs, avec une association significative entre l'utilisation de médicaments sédatifs et une vitesse de marche réduite (pour revue, Osman et al., 2022). Les résultats sont plus divergents pour les autres psychotropes.

La revue d'Osman et ses collaborateurs (pour revue, Osman et al., 2022) indique en effet qu'une étude portant sur les antidépresseurs a montré une réduction significative de la vitesse et de la cadence de la marche pour l'amitriptyline, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, mais aucune association significative n'a été observée pour les autres médicaments antidépresseurs. Le rôle

néfaste des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline sur la marche a été confirmé par une autre étude qui a montré que la consommation de ces antidépresseurs était associée à une augmentation de la vitesse et de la longueur des foulées, ainsi qu'à une réduction de la variabilité de la durée des foulées lors de la marche en simple et double tâche. Bien qu'aucune étude n'ait été spécifiquement dédiée aux antipsychotiques, une étude transversale n'a pas observé d'association significative entre l'utilisation d'antipsychotiques et la vitesse de marche. Enfin, concernant les benzodiazépines, une étude longitudinale réalisée chez 885 femmes âgées vivant en communauté a montré une baisse significative de la vitesse de marche sur les quatre années de suivi, surtout lorsque les doses consommées étaient plus élevées que celles recommandées. Mais deux autres études transversales n'ont pas trouvé d'association significative entre la prise de benzodiazépines et la vitesse de marche.

○ **Psychotropes et chutes**

De nombreux auteurs considèrent que la performance de marche peut être une variable intermédiaire entre les médicaments et les chutes chez les personnes âgées. Les médicaments qui augmentent le risque de chute peuvent perturber la marche, augmentant ainsi indirectement le risque de chute (de Groot et al., 2013).

Les données observationnelles suggèrent que les médicaments psychotropes pourraient ainsi avoir un rôle préjudiciable sur les chutes, mais il n'existe actuellement aucune étude randomisée qui établisse un lien de causalité. Néanmoins, de nombreux arguments physiopathologiques, cliniques, biologiques, expérimentaux et épidémiologiques soutiennent cette hypothèse. Il est important de noter que la consommation de médicaments psychotropes est particulièrement élevée chez les personnes âgées qui, comme détaillé ci-dessus, ont souvent déjà de nombreux facteurs de risque de chute.

Trois méta-analyses ont étudiées le rôle des médicaments psychotropes sur le risque de chute. La méta-analyse de 1999 de Leipzig (pour revue, Leipzig et al., 1999), la plus ancienne, a analysé 40 études, menées entre 1966 et 1996, s'étant intéressées au rôle de sédatifs/hypnotiques, des antidépresseurs et des neuroleptiques sur le risque de chute des personnes âgées de plus de 60 ans. Les auteurs concluent à une association modeste mais significative entre les recours aux médicaments psychotropes et la survenue de chutes. Le risque de chute est estimé à 1,73 [1,52-1,97] quel que soit le médicament psychotrope. Ce risque varie de 1,48 pour les benzodiazépines à 1,66 pour les antidépresseurs. L'association entre l'exposition aux benzodiazépines et un risque élevé de chute chez les personnes âgées a ultérieurement été confirmée (pour revue, Diaz-Gutierrez et al., 2017). En outre, l'augmentation du risque de chute était observée aussi bien lors de l'utilisation des benzodiazépines en monothérapie

qu'en association avec un ou plusieurs autres psychotropes. On note par ailleurs une majoration du risque de chute lorsque plusieurs médicaments psychotropes sont prescrits simultanément (pour revues, Diaz-Gutierrez et al., 2017 ; Leipzig et al., 1999). Dix ans plus tard, d'autres auteurs arrivent aux mêmes conclusions à partir de 22 études plus récentes menées entre 1996 et 2007 (pour revue, Woolcott et al., 2009). En 2011, la méta-analyse de Bloch, portant sur 71 études au cours des mêmes années (1996 à 2007), confortent les données précédentes. Ici, le risque de chute en cas de consommation de médicaments de psychotropes est estimé à 1,78 [1,57-2,01]. Cette revue rapporte également que l'association entre chute et médicaments psychotropes est plus importante chez les plus de 80 ans [risque relatif de 1,67] que chez les moins de 80 ans [risque relatif de 2,23] (pour revue, Bloch et al., 2011).

II. Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques anti-muscariniques

Les médicaments qui ont des propriétés anticholinergiques contiennent une ou plusieurs molécules qui peuvent bloquer l'action de l'acétylcholine en se liant de manière compétitive aux récepteurs cholinergiques nicotiniques ou muscariniques. La plupart des médicaments anticholinergiques qui sont prescrits en clinique agissent sur les récepteurs muscariniques. Dans ce manuscrit, nous utiliserons le terme « médicament Anti-ACh » pour désigner tous les médicaments contenant des principes actifs ayant des propriétés anticholinergiques de type anti-muscarinique, même si cela peut être un abus de langage dans certains cas, afin de faciliter la lecture de ce document.

Les médicaments Anti-ACh sont souvent prescrits chez les personnes âgées. Ils sont prescrits pour des raisons médicales variées : pour soigner l'hyperactivité vésicale, de l'insuffisance cardiaque, de la dépression, des troubles psycho-comportementaux associés aux TNC majeurs, des allergies et des bronchopathies obstructives.

Aux États-Unis, 20 à 50% des personnes âgées de plus de 65 ans consomment au moins un médicament Anti-ACh (pour revue, Campbell et al., 2009), et en France, la consommation de ces médicaments chez les personnes âgées a diminué entre 2006 et 2015 (45,6% en 2006 vs 33,2 % en 2015) mais reste toutefois élevée (Germy et al., 2019). Chez les séniors plus jeunes la consommation de médicaments Anti-ACh est également fréquente (pour revue, Andre et al., 2019).

Cette prescription importante de médicaments Anti-ACh peut paraître étonnante étant donné que, comme détaillé ci-dessous, ces médicaments ont souvent des effets néfastes importants. Cela s'explique notamment par le fait qu'ils sont généralement prescrits pour une autre action pharmacologique que leur action Anti-ACh et que de nombreux prescripteurs ignorent qu'ils ont également une activité Anti-ACh. On citera par exemple le furosémide ou la paroxétine dont l'action pharmacologique principale est

respectivement un diurétique de l'anse et un antidépresseur mais qui ont aussi une activité Anti-ACh comme on peut le voir dans l'annexe 1 (échelles 1A et 1B pour le furosémide et échelles 1A, 1B et 1C pour la paroxétine). Autre exemple, le tramadol, connu pour être un analgésique opioïde synthétique utilisé pour traiter la douleur modérée à sévère, qui présente des effets Anti-ACh dus à son action sur les récepteurs cholinergiques du système nerveux parasympathique. Pour autant, son activité Anti-ACh est peu connue malgré sa consommation importante.

On notera que, en raison de la présence fréquente de plusieurs comorbidités chez les personnes âgées, ce qui favorise donc la polymédication, cette population âgée présente un risque accru d'être exposé à des molécules Anti-ACh. De plus, les personnes âgées sont soumises à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pouvant favoriser la pénétration au niveau du cerveau de certains Anti-ACh à action périphérique et par suite, le risque d'être exposé aux effets négatifs des molécules Anti-ACh sur la cognition (pour revue, Erdő et al., 2017).

Les médicaments Anti-ACh ont deux types d'effets secondaires, en fonction de la localisation des récepteurs sur lesquels ils agissent, comme illustré dans la figure 4 :

- **Actions périphériques.** Le système parasympathique et tous ses neurones (pré- et post-ganglionnaires) sont cholinergiques, tandis que seuls les neurones pré-ganglionnaires du système sympathique sont cholinergiques. Au niveau périphérique, on trouve surtout des récepteurs nicotiques, lesquels sont notamment responsables du fonctionnement de la jonction neuromusculaire au niveau des muscles striés. Certains organes effecteurs, comme les glandes exocrines, le muscle cardiaque et les muscles oculomoteurs, contiennent également des récepteurs cholinergiques, principalement muscariniques.

Chez les personnes âgées, les effets secondaires des médicaments Anti-ACh agissant au niveau périphérique peuvent entraîner des complications en cascade. Les effets tels que la constipation, la rétention urinaire, la xérostomie/xérophtalmie, la tachycardie, les troubles de l'accommodation, la mydriase et le dérèglement de la thermorégulation avec hyposudation peuvent en effet avoir des conséquences graves sur la santé des personnes âgées (Csajka et al., 2017). Ces effets secondaires peuvent aggraver les comorbidités et les syndromes gériatriques, entraînant des complications telles que de la malnutrition, des pathologies buccodentaires, des chutes, des fractures, des troubles cardiaques, de la confusion aiguë et le risque de coup de chaleur en période de canicule (Csajka et al., 2017).

- **Actions centrales.** Les récepteurs cholinergiques sont présents dans plusieurs régions du cerveau, notamment au niveau du cortex, de l'hippocampe et du striatum. Leur activation joue principalement un rôle de modulation et de régulation de l'activité d'autres systèmes de

neurotransmission comme les systèmes dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique et glutamatergique.

Les effets Anti-ACh centraux entraînent des troubles de la mémoire, des fonctions exécutives et de l'orientation temporo-spatiale, ainsi que des troubles psycho-comportementaux tels que des hallucinations et une agitation psychomotrice (Csajka et al., 2017). L'utilisation régulière de médicaments Anti-ACh peut augmenter le risque de détérioration cognitive et d'état confusionnel aigu, qui peut ne pas être réversible chez les patients déments.

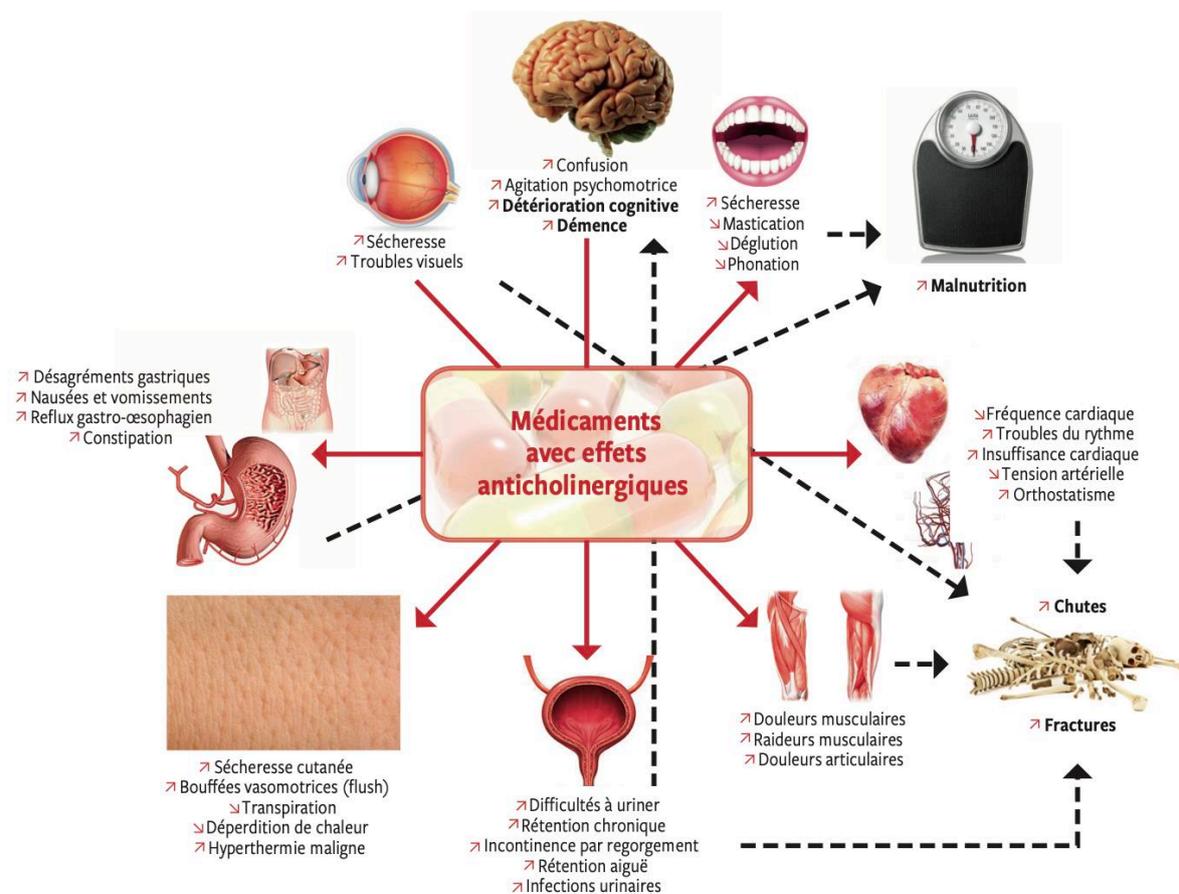


Figure 4 : Effets indésirables associés aux médicaments Anti-ACh anti muscariniques (Csajka et al., 2017)

Les systèmes physiologiques impliqués sont représentés par des flèches avec un trait plein rouge et leurs interactions avec les principaux syndromes gériatriques sont représentés par des flèches pointillées noires

Dans la pratique clinique, des guides de prescription ont été élaborés pour aider à identifier les médicaments potentiellement inappropriés pour les personnes âgées, y compris les médicaments Anti-ACh. Certaines listes de médicaments permettent d'identifier les médicaments Anti-ACh, comme les

Beers Criteria aux États-Unis et les listes de Laroche ou la STOPP/START en France (American Geriatrics Society, 2019 ; Laroche et al., 2009 ; O'Mahony, 2020). Cependant, il est important de quantifier également le niveau d'activité Anti-ACh de chaque médicament pour mieux appréhender l'importance de leurs effets néfastes potentiels dans les populations vulnérables.

Il existe différentes méthodes pour identifier la charge des médicaments Anti-ACh, mais il n'y a pas de consensus sur la meilleure méthode. Les échelles les plus utilisées sont l'Anticholinergic Risk Scale (ARS), l'Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) et l'Anticholinergic Drugs Scale (ADS) (Mebarki & Trivalle, 2014). Ces échelles ont été développées afin de pouvoir prédire les effets Anti-ACh, tels que la confusion mentale et le déclin cognitif. Cependant, leur utilisation est limitée par des choix méthodologiques et l'hétérogénéité des pharmacopées internationales, ce qui peut conduire à une prédiction du risque Anti-ACh non homogène et une généralisation limitée des résultats. Les différentes échelles se concentrent sur différents aspects des effets Anti-ACh : l'ARS ciblerait plus les activités de la vie quotidienne, l'ADS prend en compte non seulement les effets centraux mais aussi les effets Anti-ACh périphériques et l'ACB les effets centraux sur les fonctions cognitives, le risque de survenue d'un état confusionnel aigu et/ou de démence.

Ces différentes échelles attribuent un score de 0 à 3 à chaque médicament Anti-ACh, ce score étant essentiellement basé sur leur charge Anti-ACh. Pour quantifier la charge Anti-ACh, ces échelles utilisent des méthodes permettant de mesurer, *in vitro*, l'affinité des médicaments pour le récepteur muscarinique. Les échelles ADS et ACB utilisent la méthode de dosage radio-immunologique la plus classique qui consiste à mesurer l'activité Anti-ACh des médicaments dans le sérum (AAS), en mesurant leur affinité pour le récepteur muscarinique (Tune & Coyle, 1980). Avec l'échelle ADS, le score attribué à chaque médicament est fonction de la valeur de l'AAS (plus l'AAS est élevée, plus la charge anticholinergique est élevée). Le score attribué par l'échelle ACB tient compte à la fois de cette charge Anti-ACh et de l'avis d'un panel d'experts qui ont évalué les effets néfastes des médicaments Anti-ACh sur la cognition. Quant au score obtenu par l'échelle ARS, il combine une mesure d'affinité aux récepteurs muscariniques, un consensus de gériatres et de pharmaciens et une revue de la littérature. Chacune de ces 3 échelles attribue un score nul pour une absence de charge Anti-ACh, et un score de 3 pour la charge la plus élevée (Annexe 1).

- **Anticholinergiques et cognition**

Il a été montré que la consommation de médicaments Anti-ACh était associée à une diminution des performances cognitives dans divers domaines, tels que la cognition globale, la mémoire épisodique, l'attention et les fonctions exécutives dont la fluence verbale et l'inhibition (Kashyap et al., 2014 ;

Papenberg et al., 2017 ; Shah et al., 2013). Ces effets néfastes semblent indépendants de facteurs tels que l'âge, le niveau socio-culturel ou le nombre de comorbidités. Les personnes âgées vivant en institution semblent être plus affectées par les effets néfastes des médicaments Anti-ACh que celles vivant à domicile (Cancelli et al., 2008).

Les médicaments Anti-ACh affectent également la cognition chez les sujets MCI, les personnes souffrant de maladie de Parkinson ou encore celles hospitalisées en gériatrie (Brombo et al., 2018 ; pour revue, Campbell et al., 2018). Certaines études ont montré que la consommation de médicaments Anti-ACh augmente le risque de transition du MCI vers un TNC majeur (pour revue, Campbell et al., 2018). D'autres études ont également montré que la consommation de médicaments Anti-ACh accentue les troubles cognitifs des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Une revue systématique et méta-analyse récente (pour revue, Zheng et al., 2021) à analyser les rôles prédictifs des médicaments Anti-ACh dans le risque de TNC majeur. En regroupant 14 études longitudinales et cas-témoins portant sur un total de 1 564 181 sujets, l'utilisation de médicaments Anti-ACh a été associée à un risque accru de TNC majeur, y compris la MA, de manière dose-dépendante. Les antiparkinsoniens, les médicaments urologiques et les antidépresseurs Anti-ACh étaient associés à un risque accru de TNC majeur, tandis que les médicaments cardiovasculaires et gastro-intestinaux semblaient avoir un effet protecteur potentiel.

- **Anticholinergiques et mobilité**

Tout comme pour les psychotropes, on distinguera successivement les effets indésirables des anticholinergiques sur l'équilibre et la marche puis sur les chutes.

- **Anticholinergiques et troubles de l'équilibre et de la marche**

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement à ces effets. Une revue systématique récente montre toutefois qu'il existe une association entre la charge médicamenteuse Anti-ACh et sédative des patients, telle que mesurée par l'échelle DBI à partir de la prescription des patients, et plusieurs déficiences concernant la mobilité notamment des difficultés d'équilibre pouvant altérer la vie quotidienne (pour revue, Wouters et al., 2017). Une autre revue montre que les médicaments Anti-ACh ont un effet néfaste sur la vitesse de marche des personnes âgées vivant en communauté (pour revue, Osman et al., 2022). Un score de 2 ou plus à l'échelle ACB était notamment associé à une réduction significative de la vitesse de marche aussi bien chez les hommes et les femmes, et persistait même après 3 ans de suivi chez ces dernières (Yrjana et al., 2020).

- **Anticholinergiques et chutes**

Plusieurs études ont examiné le lien entre la consommation de médicaments Anti-ACh chez les personnes âgées et le risque de chute. La plupart de ces études ont montré que les personnes âgées qui consomment des médicaments Anti-ACh ont un risque plus élevé de chute que celles qui n'en consomment pas. De plus, plus la charge Anti-ACh cumulée des médicaments est élevée, plus le risque de chute est important (pour revues, Collamati et al., 2016 ; Stewart et al., 2019). Cette association est indépendante du nombre de comorbidités ou du statut cognitif. L'effet des médicaments Anti-ACh sur le risque de chute est aggravé chez les personnes hospitalisées dans les services de gériatrie (Jean-Bart et al., 2017) ou encore chez celles atteintes de pathologies telles que la dépression, les troubles psychiatriques, MCI ou TNC majeur (pour revues, Chatterjee et al., 2020 ; Green et al., 2019). Les personnes vivant en institution sont également plus affectées que celles vivant à domicile (Fraser et al., 2014 ; Marcum et al., 2016). Les études montrent aussi que le lien entre la consommation de médicaments Anti-ACh et le risque de chute persiste sur le long terme. De manière intéressante, les médicaments Anti-ACh les plus associés au risque de chute sont les antidépresseurs et les antipsychotiques (Marcum et al., 2016). L'activité Anti-ACh des médicaments peut aussi être à l'origine de chute secondaire à une hypotension orthostatique (Huang et al., 2012). Enfin, on notera que, étant donné l'importance du système cholinergique dans les fonctions cognitives et le lien entre fonctions cognitives et chute, les effets des médicaments Anti-ACh sur ces fonctions peuvent également augmenter le risque de chute (Verma et al., 2018).

III. Résumé des données :

- **Concernant les psychotropes :**

- **La consommation de psychotropes augmente progressivement avec l'âge.**
- Certains psychotropes peuvent provoquer des troubles cognitifs, en particulier des **troubles de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire.**
- Les psychotropes ont des effets délétères sur **le contrôle de la posture**. Ces effets sont d'autant plus prononcés que les personnes ont un âge avancé, qu'elles consomment des psychotropes à des doses quotidiennes élevées et pendant une période longue.
- L'utilisation de médicaments sédatifs est responsable d'une **vitesse de marche réduite**. Les résultats sont plus divergents pour les autres psychotropes.
- Les médicaments psychotropes ont également un rôle préjudiciable **sur les chutes**. L'association entre psychotropes et chute semble toutefois **plus importante après 80**

ans. Le risque de chute est en outre majoré en cas de consommation régulière de plusieurs psychotropes.

- **Concernant les médicaments ayant des propriétés Anti-ACh :**

- Les médicaments Anti-ACh sont **très fréquemment prescrits** chez les personnes âgées, notamment pour leurs actions pharmacologiques autres que leur action Anti-ACh, laquelle est peu connue des prescripteurs.
- La consommation de médicaments Anti-ACh est associée à une **diminution des performances cognitives** dans divers domaines ; elle peut en outre **augmenter le risque de transition du MCI vers un TNC majeur** et **accentuer les troubles cognitifs** des patients atteints de la MA.
- Les médicaments Anti-ACh peuvent affecter l'**équilibre**, entraîner une **réduction de la vitesse de marche** et **augmenter le risque de chute** des personnes âgées et ce, d'autant plus qu'elles vivent en institution.
- Le risque de chute augmente avec la **charge anticholinergique** cumulée.

En conclusion :

- La consommation à long terme de médicaments psychotropes et Anti-ACh peut-être à l'origine de troubles cognitifs, de troubles de l'équilibre et de la marche et d'une augmentation du risque de chute, chez les personnes âgées.

Cependant :

- Actuellement, on ne sait pas **à partir de combien de psychotropes ou de médicaments Anti-ACh** on observe des effets délétères sur la cognition et sur la mobilité.
- Les effets néfastes de la consommation de psychotropes ou d'antiACh sur la cognition et sur la mobilité ont majoritairement été décrits chez les personnes âgées de 65 ans ou plus ; or, **les jeunes séniors en consomment aussi fréquemment.**
- Aucune étude n'a regardé s'il existait un **lien entre les troubles cognitifs et ceux de la mobilité, induits par ces médicaments.**

En conséquent, il serait pertinent de :

- Déterminer s'il existe un **seuil du nombre de médicaments psychotropes ou Anti-ACh à partir duquel on observe des effets délétères** sur la cognition et sur la mobilité, et ceci dès l'âge de 55 ans.
- **Pour les Anti-ACh, évaluer le rôle de la charge Anti-ACh** dans les effets observés
- Etudier s'il existe un **lien entre les éventuels troubles cognitifs et de mobilité** observés
- **Comparer les effets délétères de ces médicaments entre de jeunes seniors et des personnes plus âgées.**

Les études 1 et 2, présentées ci-après, avaient pour but de répondre à ces questionnements

IV. Études réalisées

L'objectif principal de la deuxième partie de ce travail de thèse était donc de mieux comprendre les effets délétères des médicaments psychotropes et des médicaments à propriétés Anti-ACh de type anti-muscarinique sur la cognition et sur la marche dès l'âge de 55 ans.

Trois études dans ce domaine ont été réalisées : La 1^{ère} étude portait sur les médicaments psychotropes et les 2 autres études sur les médicaments Anti-ACh. Les 2 premières études ont été réalisées chez des seniors âgés de 55 ans ou plus, dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) dénommé « Chute, Fracture et cognition » (CFC) [PHRC 2011 n°2011- A00556-35/ promoteur : CHU de Caen, investigateur principal : Pr Christian Marcelli ; investigateur associé co-responsable scientifique : Dr Chantal Chavoix]. La 3^{ème} étude a été réalisée chez le rongeur afin de confirmer et de mieux comprendre certaines données observées lors de la 2^{ème} étude. Ma contribution aux 2 premières études a été majeure, en particulier pour la 1^{ère}, alors que celle à la 3^{ème} étude a surtout porté sur la réflexion scientifique, notamment lors de l'écriture et de la révision de l'article.

Nous commencerons donc par présenter les objectifs des deux premières études, et leur méthodologie communes avant de faire, pour chacune d'elle, un résumé succinct des aspects méthodologiques spécifiques et des résultats obtenus.

A. Études 1 et 2. Effets de la polymédication de psychotropes (Étude 1) ou de médicaments à propriétés anticholinergiques (Étude 2) sur les performances cognitives et sur la mobilité des séniors âgés de 55 ans ou plus

a) Résumés des études

- **Objectifs des études 1 et 2**

L'objectif principal des **étude 1 et 2** était de déterminer s'il existait un niveau seuil du nombre de psychotropes (**Étude 1**) ou de médicaments Anti-ACh (**Étude 2**) consommés à partir duquel on observerait des troubles cognitifs et/ou de la marche, et ceci dès l'âge de 55 ans. Nous souhaitions également déterminer si les effets délétères potentiels des psychotropes sur la marche d'une part, et sur la cognition d'autre part, étaient dépendants ou indépendants des liens entre la marche et la cognition. En ce qui concerne l'étude 2, la notion de seuil de consommation de médicaments Anti-ACh a été étudiée non seulement en termes de nombre de molécules mais aussi en termes de charge Anti-ACh cumulée. Par ailleurs, cette 2^{ème} a été réalisée d'une part, chez des séniors âgés de 55 ans et plus et d'autre part, chez des personnes plus âgées (≥ 75 ans).

Ces études ont chacune fait l'objet d'un article publié dans un journal à comité de lecture international.

Loggia G, Attoh-Mensah E, Pothier K, Morello R, Lescure P, Bocca ML, Marcelli C, & Chavoix C (2020). Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1659.

Attoh-Mensah E, **Loggia G**, Schumann-Bard P, Morello R, Descatoire P, Marcelli C, Chavoix C. Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults. *Drugs Aging*. 2020 Apr ; 37(4) :301-310.

- **Méthodologie commune aux études 1 et 2**

Ces deux études ont donc été réalisées dans le cadre du PHRC CFC, approuvée par le Comité de Protection des Personnes (No. 2011A00556-35) et enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT02292316. L'objectif principal du protocole CFC était de déterminer si les troubles cognitifs sont un facteur de risque de fracture post-chute indépendant de la fragilité osseuse. Les objectifs des études 1 et 2 de ce travail de thèse étaient des objectifs secondaires de l'étude CFC. Nous présenterons ci-dessous la population d'étude ainsi que le protocole expérimental en nous limitant aux données qui sont nécessaires pour appréhender les deux premières études de ce travail de thèse.

- **Population**

Les **critères d'inclusion** étaient d'être âgé de 55 ans et plus et d'avoir été victime d'une chute de sa hauteur et à faible énergie (ne courrait pas, ne faisait pas de vélo...), qu'elle soit « bénigne » ou « grave » (avec fracture), dans les 12 derniers mois. Les sujets fracturés devaient en outre avoir été victimes d'une fracture du membre supérieur ou inférieur ; ils ont tous été recrutés, entre 2011 et 2019, *via* la filière ostéoporose du CHU de Caen (Levasseur et al., 2007). Les sujets victimes d'une chute « bénigne » ont été appariés aux sujets fracturés par l'âge, le sexe, et le niveau socio-culturel ; ils ont été recrutés grâce à diverses annonces dans les salles d'accueil des patients au CHU de Caen et chez des médecins généralistes. Tous les sujets devaient par ailleurs pouvoir tenir debout et marcher sans aide sur 15 mètres.

Les principaux **critères de non-inclusion** étaient les suivants : Pathologie influençant l'équilibre (Parkinson, AVC, troubles cérébelleux, ...), consommation importante d'alcool (> 14 verres/semaine pour les femmes ; >21 verres/semaine pour les hommes), troubles visuels importants (dont dégénérescence maculaire liée à l'âge [DMLA]), et état dépressif (score à l'échelle de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) > 30).

- **Procédure expérimentale**

En tant que médecin co-investigateur du PHRC CFC, j'ai participé à la fois aux visites médicales d'inclusion et à celles post-inclusion.

Lors de l'**examen médical post-inclusion**, le traitement médicamenteux a été méticuleusement noté à partir des prescriptions et de la délivrance des médicaments par les pharmaciens. Par la suite, le nombre total de molécules (par exemple, deux molécules dans le cas d'association de deux molécules dans un seul comprimé) par jour et par chaque participant a été déterminé et utilisé pour calculer l'exposition médicamenteuse. Les médicaments ont ensuite été classés en fonction sur la base de la classification ATC qui a également été utilisée pour identifier les molécules ayant des propriétés psychotropes. Pour identifier celles ayant des propriétés Anti-ACh, nous avons utilisé l'échelle ADS décrite ci-dessus (voir Annexe 1A pour la liste des médicaments en fonction de leur charge Anti-ACh probable à élevée).

Différentes autres données ont été recueillies lors de ces examens médicaux post-inclusion dont le nombre de comorbidités des participants, en utilisant l'échelle de Kaplan-Feinstein (Kaplan & Feinstein, 1974), le nombre de facteurs de risque de chute et l'index de masse corporelle.

L'**évaluation cognitive** a été réalisée par une neuropsychologue, à l'aide d'épreuves neuropsychologiques de type « papier-crayon » classiquement utilisées en clinique comme en recherche. Les tests utilisés dans le cadre des études 1 et 2 ont porté sur :

- L'**efficacité cognitive globale**, évaluée par le MMSE (Folstein et al., 1975) et/ou le Montreal Cognitive Assessment » MoCA (Nasreddine et al., 2005) selon l'étude. Ces tests, qui quantifient la sévérité des troubles cognitifs d'un point de vue global, durent environ 10 min, portent sur différents domaines cognitifs (orientation, attention, mémoire, langage, ...) et ont chacun un score maximal de 30. Le MMSE et le MoCA sont très similaires mais le MoCA permet de détecter des troubles cognitifs plus légers car, contrairement au MMSE, il inclut des items permettant d'évaluer les fonctions exécutives.
- La **vitesse de traitement de l'information**, mesurée à l'aide de la Partie A du « Trail Making Test » TMT, dans laquelle le sujet doit relier dans l'ordre croissant, des chiffres disposés aléatoirement sur une feuille de format A4 (Reitan, 1958). Les variables retenues étaient la durée de l'épreuve et le nombre d'erreurs.
- Les **fonctions exécutives**, évaluées à l'aide de la partie B du test de TMT, où le sujet doit relier alternativement des chiffres (dans l'ordre croissant) et des lettres (dans l'ordre alphabétique). Trois variables ont été retenues : la durée de l'épreuve, le nombre d'erreurs ainsi que la différence entre la durée de la partie B et celle de la partie A du TMT (« TMT B-A ») ; ce score de différence est utilisé dans diverses études comme meilleur indicateur des fonctions exécutives (Sanchez-Cubillo et al., 2009).

Quant à la **mobilité**, elle a été évaluée à l'aide du Time Up and Go (TUG), un test chronométré qui consiste à se lever d'une chaise, à marcher 3 mètres, à faire demi-tour, puis à revenir s'asseoir. La variable utilisée est le temps le plus court, entre les 2 essais à effectuer, pour réaliser le test.

Pour le MMS, le MoCA, le TMT-A, le TMT-B, le TMT B-A et le TUG, outre les scores obtenus, nous avons déterminé si ces scores étaient déficitaires ou non en utilisant les normes classiquement utilisées dans la littérature qui, selon le type de score, dépendent de l'âge, du sexe et/ou du niveau socio-culturel.

- **Analyses statistiques**

Les **analyses statistiques** effectuées étant précisées dans chacun des articles, nous ne présenterons ici que la procédure utilisée pour déterminer la valeur seuil de consommation de médicaments psychotropes ou AntiACh à partir duquel on observe des troubles de mobilité et ou de la cognition. Pour déterminer ces seuils, nous avons utilisé la technique de la courbe « Receiver Operating Characteristic » (ROC), une méthode de choix largement utilisée depuis les années 1960 pour prédire l'efficacité clinique d'un

test biologique ou le risque d'apparition de certains événements, notamment des maladies (Delacour et al., 2005).

La courbe ROC (Figure 5) montre graphiquement la relation entre la sensibilité et la spécificité pour toutes les valeurs seuils possibles de la variable étudiée (qui est donc pour nous un nombre de médicaments). La valeur seuil optimale est celle qui associe la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité. Elle est représentée par le point le plus éloigné de la diagonale, qui est la courbe plate où toutes les valeurs seuils ont une prédiction égale. La valeur de l'AUC (Area Under the Curve ou aire sous la courbe) reflète la puissance de la prédiction. Plus cette valeur est proche de 1, plus la prédiction est forte. Nous avons donc utilisé la courbe ROC pour prédire la valeur seuil du nombre de médicaments (psychotropes ou Anti-ACh selon l'étude) qui donne lieu à des scores déficitaires aux différentes épreuves cognitives et/ou de mobilité.

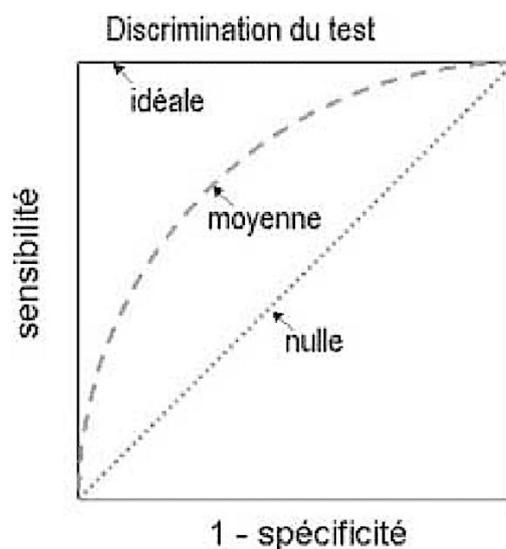


Figure 5 : Courbes ROC, pour des tests ayant une capacité de discrimination idéale, moyenne, et nulle (Perneger & Perrier, 2004)

- **Résultats et conclusion de l'étude 1**

Un seuil de consommation quotidienne de deux molécules psychotropes augmentait le risque d'altération des fonctions exécutives, de la cognition globale et de la mobilité, indépendamment des facteurs confondants tels que les comorbidités. De plus, la polypharmacie psychotrope affectait la mobilité par le biais des fonctions exécutives.

b) **Article 1 (en accès libre)**



Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility

Gilles Loggia^{1,2}, Elpidio Attouh-Mensah¹, Kristell Pothier^{1†}, Rémy Morello³, Pascale Lescure^{1,2}, Marie-Laure Bocca¹, Christian Marcelli^{1,4} and Chantal Chavoix^{1*}

OPEN ACCESS

Edited by:

Tahir Mehmood Khan,
University of Veterinary and Animal
Sciences, Pakistan

Reviewed by:

Robert L. Lins,
Independent Researcher,
Antwerp, Belgium
Natasia Duborja-Kovacevic,
University of Montenegro,
Montenegro

*Correspondence:

Chantal Chavoix
chantal.chavoix@inserm.fr

†Present address:

Kristell Pothier,
Psychologie des Âges de la Vie et
Adaptation, University of Tours, Tours,
France

Specialty section:

This article was submitted to
Pharmaceutical Medicine and
Outcomes Research,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 15 October 2019

Accepted: 17 December 2019

Published: 30 January 2020

Citation:

Loggia G, Attouh-Mensah E, Pothier K,
Morello R, Lescure P, Bocca M-L,
Marcelli C and Chavoix C (2020)
Psychotropic Polypharmacy in
Adults 55 Years or Older: A Risk for
Impaired Global Cognition, Executive
Function, and Mobility.
Front. Pharmacol. 10:1659.
doi: 10.3389/fphar.2019.01659

Objectives: With their broad spectrum of action, psychotropic drugs are among the most common medications prescribed to the elderly. Consequently, the number of older adults taking multiple psychotropic drugs has more than doubled over the last decade. To improve knowledge about the deleterious effects of psychotropic polypharmacy, we investigated whether there is a threshold number of psychotropic molecules that could lead to impairment of global cognition, executive function, or mobility. Furthermore, relationships between the number of psychotropic molecules and cognitive and mobility impairment were examined.

Design: Cross-sectional study

Setting: University Hospital of Caen (France) and advertisements in medical offices

Participants: Community-dwelling older adults 55 years and older ($n = 177$; 69.8 ± 9.3 years; 81% women)

Measurements: Number of psychotropic molecules taken daily, global cognition assessed with the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), processing speed with the Trail Making Test (TMT) A, executive function with the TMT B and TMT B-A, and mobility with the Time Up and Go (TUG). The threshold numbers of psychotropic molecules were determined by ROC curves analysis. Based on these threshold values, multinomial logistic regression adjusting for covariates was then performed.

Results: Logistic regressions showed that the threshold of two daily psychotropic molecules, identified by the ROC curves analysis, increases the risk of impaired executive function ($p = .05$ and $.005$ for the TMT B and TMT B-A, respectively), global cognition ($p = .006$ and $.001$ for the MMSE and MoCA, respectively), and mobility ($p = .005$ for the TUG), independent of confounding factors, including comorbidities. Furthermore, psychotropic polypharmacy would affect mobility through executive functions.

Conclusion: Impairment of global cognition, executive function, and mobility when as few as two psychotropic molecules are consumed in relatively healthy young older adults should alert physicians when prescribing combinations of psychotropic medications.

Keywords: polypharmacy, psychotropic drugs, cognition, executive function, gait

INTRODUCTION

Polypharmacy, usually defined as the concomitant daily use of five or more medications (Gnjidic et al., 2012), is increasingly common. It is, however, associated with serious adverse events such as falls, frailty, disability, and mortality in older adults (Lai and Liao, 2013; Maher et al., 2014; Moulis et al., 2015). Polypharmacy increases the risk of falls by as much as five times (Montero-Odasso et al., 2005; Woolcott et al., 2009; de Groot et al., 2013; Montero-Odasso et al., 2019), in part through gait disturbances (Montero-Odasso et al., 2019). Polypharmacy also impairs cognition (Langeard et al., 2016; Rawle et al., 2018). Yet, association between low cognitive abilities and increased risk of falling is well-known (Herman et al., 2010; Montero-Odasso et al., 2012; Li et al., 2018), which is consistent with the high interference of cognitive demands with postural control, widely demonstrated in both young and older adults (Lundin-Olsson et al., 1997), and even more so in old-old adults (Pothier et al., 2015). Among the cognitive abilities, executive function would be preferentially involved in falls (Herman et al., 2010; Segev-Jacobovskii et al., 2011; Hsu et al., 2012). We previously showed that community-dwelling older adults 55 years and over who took five or more medicinal molecules per day were at high risk for both impaired global cognition and mobility (Langeard et al., 2016); however, executive function and specific involvement of the different pharmacological classes were not investigated.

Psychotropic drugs (i.e. antidepressants, mood stabilizers, anxiolytics, antipsychotics, and various analgesics) are among the most common medications prescribed to the elderly (Bareis et al., 2018). In 2016, 25% of seniors 65 years and older and living at home, as well as 74% of those in institutions, received boxes of psychotropic drugs (INSEE References, 2018). This can be explained by their broad spectrum of action (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019). For instance, antidepressants are prescribed for a wide array of illnesses besides depression (e.g. chronic pain, anxiety, smoking cessation), and anxiolytics mainly to treat anxiety but also for sleep disorders that are continually rising (Hartikainen et al., 2005).

As a consequence, the number of older adults taking multiple psychotropic drugs has more than doubled over the last decade. Thus, 12% of psychotropic users take at least two psychotropic drugs (Hartikainen et al., 2003), and one in four elderly persons uses analgesics and psycholeptics or antidepressants concomitantly (Hartikainen et al., 2005). Because psychotropic drugs put users at risk for falls (Bloch et al., 2011; Curkovic et al., 2016) and affect cognition (Brooks and Hoblyn, 2007; Vetrano et al., 2018), they may be significantly involved in the adverse effects of polypharmacy. This would be consistent with the

associations between the use of multiple central nervous system medications and 1.5- to 2.4-fold increased fall risk (Weiner et al., 1998), and the increased risk of fall injuries, hospitalization, and death in a dose-response manner with the use of four psychotropics (Johnell et al., 2016). The adverse effects of psychotropic polypharmacy, i.e., two or more psychotropic drugs, on cognition and mobility, and the possible links between both outcomes when taking psychotropic polypharmacy are thus important issues to address.

To this aim, we conducted an in-depth investigation on the effects of psychotropic drugs on global cognition, processing speed, executive function, and mobility performance. The main objective was to determine whether there is a threshold number of psychotropic molecules that could lead to cognitive or mobility impairment using a statistical method for risk prediction. Furthermore, relationships between the number of psychotropic molecules and cognitive and mobility impairment were examined.

METHODS

Patients

We included 177 community-dwelling adults 55 years and over in the study as part of a hospital clinical research program whose main objective was to investigate the role of osteoporosis and cognitive impairment in fall-related fractures in seniors. The age of 55 years was chosen as that from which fractures resulting from osteoporosis become increasingly common in women (Compston et al., 2019), which is also an age when some cognitive abilities have often begun to decline. Participants were recruited through the orthopedic and emergency departments at the university hospital of Caen (France) and advertisements in medical offices, from May 2011 to May 2017, following a low-energy fall, with or without fracture, in the year prior to the study. Exclusion criteria were as follows: inability to walk alone for 15 meters without help, pathology affecting balance, neurodegenerative or related pathology, drinking more than 21 units of alcohol per week (14 for women), and impaired vision (acuity <6/10). The Lower Normandy Ethics Committee approved the present study (no. 2011A00556-35; clinical trial registration number: NCT02292316), and each participant provided written informed consent. The present study focused on the cross-sectional outcomes obtained from the prospective cohort study.

Outcome Measures

During the medical examination, drug treatment was meticulously noted from prescriptions and confirmed by

medical history. The following data were also collected: socio-demographic data, comorbidities (the 12 items from the Kaplan-Feinstein scale (Kaplan and Feinstein, 1974) such as hypertension, cardiac, central nervous system, or locomotion), number of risk factors for falling (e.g., hypotension, rheumatological disorders, muscular weakness, and abnormal proprioceptive sensitivity in the lower limbs), body mass index (BMI), and muscular strength as measured by a handgrip dynamometer. Trained experimenters, blind to the participants' medical treatment, performed cognitive and mobility evaluations.

Global cognitive performance was assessed with the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The cut-off score for impairment was set at 24/30 for the MMSE (Folstein et al., 1975) and 26/30 for the MoCA (Nasreddine et al., 2005). Processing speed was evaluated by the Trail Making Test (TMT) A, and executive function by the TMT-B. The TMT-A consists of connecting numbers, randomly displayed on an A4 sheet of paper, in ascending order, as quickly as possible. The TMT-B requires the subject to alternate between numbers (in ascending order) and letters (in alphabetical order) which involves mental flexibility. The completion time for each part of the TMT was recorded (further called TMT A and TMT B), and the difference score (TMT B-A) was used as a relatively pure indicator of executive control abilities (Sanchez-Cubillo et al., 2009). The presence of a deficit for each three scores was identified from the normative data stratified by age and education (Senior et al., 2018).

Mobility performance was assessed with the Time Up and Go (TUG) that requires standing up from an armchair, walking 3 meters, turning, walking back, and sitting down, all at a comfortable pace; two trials were attempted, and the shortest time to complete the task was recorded. Impaired TUG was based on the normative reference values corrected for age (Bohannon, 2006).

Identification of the Psychotropic Molecules

The total number of molecules (e.g., two molecules in case of the combination of two molecules in a single tablet) that were taken per day by each participant was first determined and used to calculate medical exposure. Medications were then classified based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, developed by WHO, to identify the pharmacological molecules with psychotropic properties, defined here as having an effect on the nervous system, i.e., anesthetics (N01), analgesics (N02), anti-epileptics (N03), anti-Parkinson drugs (N04), psycholeptics (N05), and psychoanaleptics (N06) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019). Analgesics that belong to the N02B subclass (e.g. acetylsalicylic acid, paracetamol) were excluded because they are not considered as psychotropic molecules.

Statistical Analysis

Comparisons between characteristics of users and non-users of psychotropic molecules were performed using a two-sided Student's *t*-test or Mann Whitney U test, and a Chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. The normality of the data

distribution was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test, and, if necessary, were log-transformed before analysis to meet requirements for normal distributions. Then, we used adjusted Pearson correlations to investigate the relationship between the number of daily psychotropic drugs taken and the variables studied. Adjustment variables were age, education, and comorbidities for the correlations with the cognitive scores (and age only for the MoCA scores already corrected for education), and age, handgrip strength, risks for falls, comorbidities, and BMI for correlation with TUG scores. The comorbidity items used as covariates were those that significantly differed between groups.

The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine whether there is threshold numbers of psychotropic molecules that could lead to an impaired cognitive or mobility score (Delacour et al., 2005). The area under the ROC curve (AUC) provides a measure of accuracy of the prediction (Faraggi and Reiser, 2002).

Finally, based on the threshold values thus determined, we performed univariate multinomial logistic regression analyses on the backward selection method to find specific links between the number of psychotropic molecules and cognitive and mobility scores (impaired vs normal). The adjustment variables were those not included for the cut-off calculation (see above in "Outcome measures"). Only the adjusted variables with a regression *p*-value <15% were further used in the multivariate model. All analyses were performed with IBM SPSS (version 24.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

As shown in **Table 1**, mean age of the participants was 69.8 years \pm 9.32. Participants were mostly women (81%), with high education (almost 12 years of schooling), and mean global cognitive and mobility scores (MMSE and MoCA, and TUG scores, respectively) within the range of normal values. Forty-one percent of the participants were taking psychotropic molecules, and 23% of these psychotropic users took a single psychotropic drug. Among psychotropic drugs, antidepressants was the class represented most frequently, closely followed by analgesics and hypnotics. There was no significant difference between men and women except for education (*p* = .01) and comorbidities (*p* = .049). The list of the psychotropic drugs and their frequency in the study population can be found in **Table 2**.

Table 3 shows that users of psychotropic drugs were significantly older (*p* < .001), took more daily medications (*p* < .001), had a higher number of comorbidities (*p* < .01), and lower muscular strength (*p* < .05) than non-users of psychotropic drugs. Cognitive and mobility scores were significantly and consistently poorer in users than in non-users of psychotropic drugs.

In addition, the more the participants used psychotropic drugs, the lower their scores on the different cognitive and mobility tests. The correlations remained significant after controlling for potential covariates (MMSE: *r* = -.181, *p* < .05;

TABLE 1 | Characteristics of the study population (n = 177).

	General population n = 177	Women n = 144	Men n = 33	p-value [#]
Age	69.79 ± 9.32	69.8 ± 9.49	69.76 ± 8.19	NS ^a
Education (years)	11.61 ± 4.00	11.15 ± 3.55	13.64 ± 5.17	.01 ^a
Number of prescribed molecules	5.09 ± 3.98	5.10 ± 3.99	5.06 ± 4.04	NS ^a
Falls with injury, number (%)	112 (63)	104 (72)	8 (24)	.012 ^b
Psychotropic molecules taken				
Psychotropic molecules, number (%)				
0 psychotropic molecule	101 (59)	81 (56)	20 (61)	NS ^b
1 psychotropic molecule	43 (23)	33 (23)	10 (30)	NS ^b
2 psychotropic molecules	18 (10)	16 (11)	2 (6)	NS ^b
3 psychotropic molecules	14 (7)	13 (9)	1 (3)	NS ^b
4 psychotropic molecules	1 (1)	1 (1)	0 (0)	NS ^b
Psychotropic molecules in ATC class, number (%)				
Antidepressants	33 (30)	26 (28)	7 (40)	NS ^b
Analgesics	23 (21)	20 (22)	3 (18)	NS ^b
Hypnotics	20 (18)	18 (20)	2 (12)	NS ^b
Anxiolytics	17 (16)	16 (17)	1 (6)	NS ^b
Antiepileptics	11 (10)	9 (10)	2 (12)	NS ^b
Anti-dementia molecules	4 (4)	2 (2)	2 (12)	NS ^b
Antipsychotics	1 (1)	1 (1)	0 (0)	NS ^b
MMSE score	27.71 ± 2.45	27.63 ± 2.54	28.03 ± 2.17	NS ^a
MoCA score	26.41 ± 4.14	26.41 ± 3.62	27.27 ± 3.64	NS ^a
TUG score (sec)	9.41 ± 3.13	9.52 ± 3.35	8.97 ± 1.95	NS ^a
Impaired scores, number (%)				
MMSE	14 (7.9)	12 (8.3)	2 (6.1)	NS ^a
MoCA	51 (28.8)	45 (31.3)	6 (18.2)	NS ^a
TMT A, completion time	31 (17.5)	25 (17.4)	6 (18.2)	NS ^a
TMT B, completion time	27 (15.3)	22 (15.3)	5 (15.2)	NS ^a
TMT B-A, completion time	19 (10.7)	15 (10.4)	4 (12.1)	NS ^a
TUG	56 (31.6)	44 (30.6)	12 (36.4)	NS ^a

Unless indicated, values are mean ± SD; ^aMann-Whitney U test, ^bChi square test, NS, non-significant; SD, standard deviation; [#]Gender comparison

MoCA: $r = -.179$, $p < .05$; time to completion on TMT B: $r = .178$, $p < .05$; TMT B-A: $r = .188$, $p < .02$; and TUG: $r = .191$, $p < .02$, except for the TMT A ($r = .097$; $p = .20$).

Results from the ROC curves (**Figure 1**) revealed a threshold of one molecule for impaired MoCA, TMT B, and TMT B-A, with significant AUC ($p < .05$, $.02$, and $.005$, respectively), and two molecules for impaired MMSE and TUG, also with a significant AUC ($p < .01$ and $.05$, respectively).

We performed univariate multinomial logistic regression analysis based on these threshold values (0 vs ≥ 1 psychotropic molecules, and ≤ 1 vs ≥ 2 psychotropic molecules) to compare the risk of impaired cognition and mobility between participants, depending on their consumption of psychotropic molecules. It should be pointed out that impaired performance in participants was found in 31% for the TUG, 29% for the MoCA, 15% for the TMT A, 15% for the TMT, 11% for the TMT B-A, and 8% for the MMSE (**Table 1**). **Table 4** summarizes the results of the final models (Model 3) after taking at least one psychotropic and more than two psychotropic molecules. The analyzes showed that participants taking two or more psychotropic molecules had a significant increased risk for impaired MMSE (Model 3.1), MoCA (Model 3.2), TMT B (Model 3.4), TMT B-A (Model 3.5), and impaired TUG (Model 3.6), independent of confounding factors.

Moreover, as summarized in **Table 5**, when the MMSE and TUG scores (Model 4.1) or the MoCA and TUG scores (Model 4.2) were included in the same model, each impaired score was

significantly and independently associated with the use of at least two daily psychotropic molecules. The Model 4.3, that included the TUG and TMT B scores, was not significant. Finally, when the TMT B-A and TUG scores were included in the same multivariate model (Model 4.4), only the impaired TMT B-A and one covariate (handgrip) were significantly, and independently, associated with the use of at least two daily psychotropic molecules; no interaction was found between TMT B-A and handgrip. Psychotropic polypharmacy would thus mainly affect TUG performance through the impaired TMT B-A.

DISCUSSION

The present findings highlight the adverse effects of psychotropic drugs, particularly those resulting from concomitant daily use of several psychotropic molecules, on both cognition and mobility. Impaired mobility and global cognition are both significantly correlated with the number of psychotropic drugs taken, regardless of the psychotropic class. Furthermore, logistic regressions showed that the threshold of two psychotropic molecules per day, identified by the ROC curve analysis, increases the risk of impaired executive function (TMT B and TMT B-A), global cognition (MMSE and MoCA), and mobility (TUG) scores, independent of confounding factors. Finally, when the cognitive and mobility scores are included in the

TABLE 2 | List of psychotropic drugs and their frequency in the study population, n = 109.

Drugs and ATC code	number (%)
N06A Antidepressants	33 (30.3)
N06AB10 Escitalopram	9 (8.3)
N06AB03 Fluoxetine	5 (4.6)
N06AX16 Venlafaxine	5 (4.6)
N06AX03 Mianserin	3 (2.8)
N06AB05 Paroxetine	3 (2.8)
N06AA04 Clomipramine	2 (1.8)
N06AB04 Citalopram	2 (1.8)
N06AX21 Duloxetine	2 (1.8)
N06AA09 Amitriptyline	1 (0.9)
N06AB06 Sertraline	1 (0.9)
N02A Analgesics	23 (21.1)
N02AX02 Tramadol	14 (12.9)
N02AJ06 Codeine	6 (5.5)
N02AA01 Morphine	2 (1.8)
N02AB03 Fentanyl	1 (0.9)
N05C Hypnotics	20 (18.3)
N05CF02 Zolpidem	11 (10.1)
N05CF01 Zopiclone	7 (6.4)
N05CM09 Valerianae radix	1 (0.9)
N05CD11 Loprazolam	1 (0.9)
N05B Anxiolytics	17 (15.6)
N05BA08 Bromazepam	8 (7.3)
N05BA12 Alprazolam	4 (3.7)
N05BA06 Lorazepam	3 (2.8)
N05BA05 Potassium Clorazepate	1 (0.8)
N05BB01 Hydroxyzine	1 (0.8)
N03A Antiepileptics	11 (10.1)
N03AX16 Pregabalin	5 (4.6)
N03AE01 Clonazepam	2 (1.8)
N03AG02 Valproic acid	2 (1.8)
N03AF01 Carbamazepine	1 (0.9)
N03AX09 Lamotrigine	1 (0.9)
N06D Anti-dementia molecules	4 (3.7)
N06DX01 Memantine	2 (1.8)
N06DA02 Donepezil	1 (0.9)
N06DA03 Rivastigmine	1 (0.9)
N05A Antipsychotics	1 (0.9)
N05AL01 Sulpiride	1 (0.9)

same multinomial regression model, taking at least two psychotropic molecules is significantly and independently associated with concomitant impairments in global cognition (MMSE or MoCA) and TUG. Taking at least two psychotropic molecules is also significantly associated with impaired TMT B-A, but not with impaired TUG.

Poorer performance in global cognition and executive functions with increased use of psychotropic molecules adds strength to the adverse effects of these drugs on psychomotor function, concentration, attention, and memory reported in several large-scale population-based studies (Brooks and Hoblyn, 2007). Most of these studies focused on specific populations, in particular on psychiatric disorders, in which cognitive dysfunction is commonly encountered. Because participants of the present study had essentially normal cognition, our results extend the deleterious cognitive effects of psychotropic drugs to an essentially cognitively intact population.

Adverse effects of psychotropic drugs on balance and gait disorders have received little attention. The poorer basic mobility

TABLE 3 | Comparisons between the characteristics of users and non-users of psychotropic molecules.

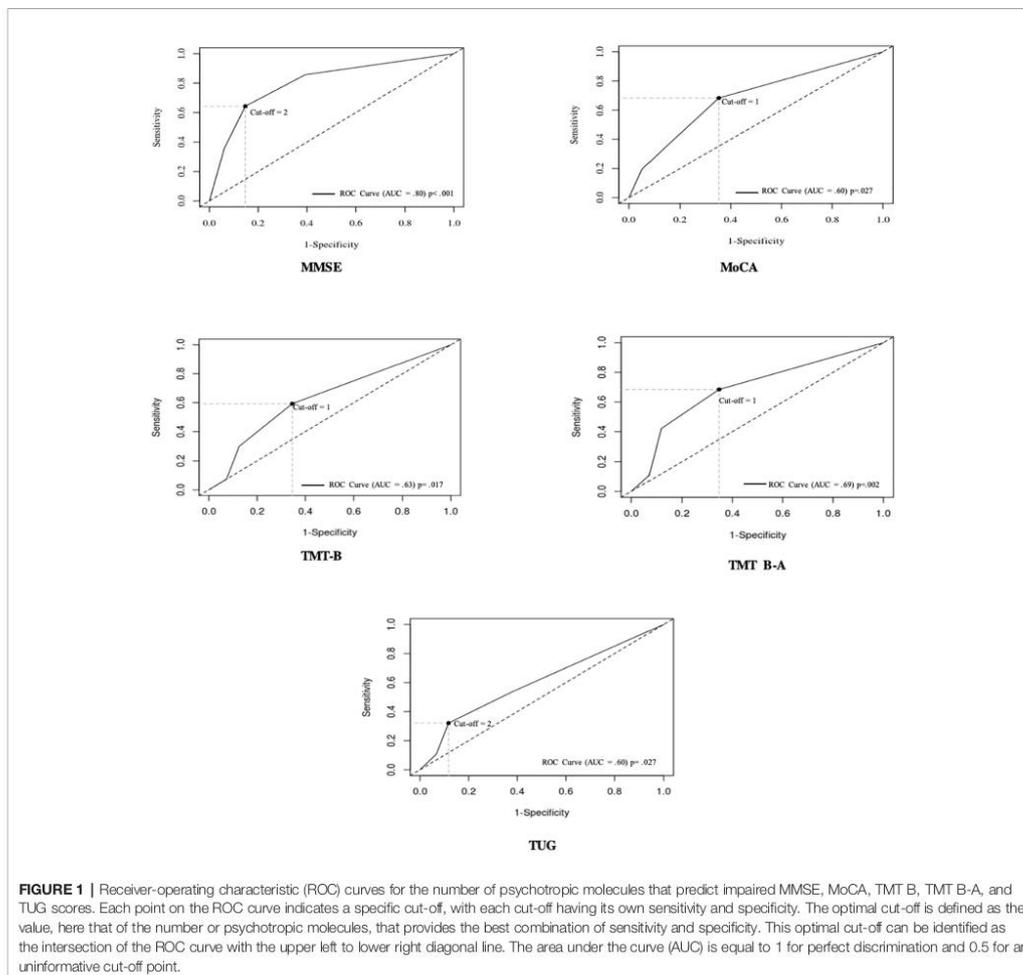
	Non-users of psychotropic molecules n = 115	Users of psychotropic molecules n = 62	p-value
Age	67.77 ± 9.13	72.49 ± 8.74	<.001 ^b
Education (years)	12.00 ± 4.07	11.09 ± 3.89	NS ^c
Falls with injury, number (%)	61 (60.40%)	51 (67.11%)	NS ^c
Risk factors of falls	0.80 ± 0.75	1.01 ± 1.11	NS ^b
Number of prescribed molecules	3.37 ± 3.02	7.39 ± 3.97	<.001 ^b
Comorbidities	1.50 ± 1.28	2.09 ± 1.57	<.009 ^b
Handgrip strength (kg)	23.13 ± 8.59	20.79 ± 8.13	.023 ^b
BMI	27.20 ± 4.96	27.75 ± 5.09	NS ^a
MMSE score	28.29 ± 1.86	26.95 ± 2.96	.002 ^b
MoCA score	27.48 ± 2.77	25 ± 5.14	<.001 ^b
TMT A, completion time (sec)	36.24 ± 14.74	43.43 ± 22.87	.006 ^b
TMT B, completion time (sec)	84.91 ± 38.78	108.73 ± 57.04	.001 ^b
TMT B-A (sec)	49.29 ± 31.82	69.58 ± 49.54	.001 ^b
TUG score (sec)	8.70 ± 1.75	10.36 ± 4.18	.002 ^b

Unless indicated, values are mean ± SD; ^aStudent's t-test, ^bMann-Whitney U test, ^cChi square test, NS (non-significant), SD (standard deviation).

with the increased number of psychotropic molecules in the present study is, however, in line with the dose-response relationship between the number of psychotropic medications taken and balance impairment reported in a relatively young population aged 40 years and over (Bareis et al., 2018).

A major strength of the present study is the identification of a threshold value of two psychotropic molecules for both impaired cognition and mobility, with a 3- to 10-fold increased risk for cognitive impairment, and a 4-fold increased risk for mobility impairment. This threshold of two psychotropic molecules indicates that psychotropic drugs are highly involved in the risk for impaired mobility and global cognition following polypharmacy (Langeard et al., 2016). Furthermore and interestingly, this threshold of two psychotropic molecules was found here in a relatively healthy population that included both young and old seniors, and for all impaired cognitive and mobility scores, independent of confounding factors, including comorbidities. We may consider the question of whether this would also apply to younger adults.

Despite common prescription of multiple psychotropic medications in various populations (e.g., psychiatric, elderly, dementia, and community-dwelling population) (Hartikainen et al., 2005; Brett et al., 2017; Nørgaard et al., 2017; Rhee and Rosenheck, 2019), very few studies focused on the effects of psychotropic polypharmacy. Nevertheless, an association between the use of multiple psychotropic drugs and falls in older adults has been reported. Compared to non-users, older adults taking two or more psychotropic drugs are almost twice as likely to experience recurrent falls (Hanlon et al., 2009), and users of four psychotropic drugs have an increased risk of fall injuries, hospitalization, and even death in community-dwelling populations (Johnell et al., 2016). Consistent with these data, the Swedish National Board of Health and Welfare discourages prescribing three or more psychotropic drugs in older patients (Johnell et al., 2007). The present study suggests that physicians



should even be cautioned when prescribing as few as two psychotropic molecules.

Looking at the relationships between cognition and mobility with psychotropic polypharmacy consumption provides other important findings. Thus, consuming two or more psychotropic molecules impaired global cognition and mobility in an independent manner. Interestingly, a similar finding has been reported for polypharmacy, with a cut-off of 5 medicinal molecules (Langeard et al., 2016). This was, however, not the case when focusing on executive function rather than on global cognition. Indeed, our data suggest that gait disorders observed when consuming two or more psychotropic drugs would be the consequence of an executive dysfunction. This further suggests

that psychotropic polypharmacy would preferentially affect executive function, which in turn would induce gait disorders. It is noteworthy that this was found with the TMT B-A score only, that is a more appropriate measure of executive function than completion time on the TMT-B (Sanchez-Cubillo et al., 2009), which did not reach significance.

In light of the close relationship between gait, falls, and cognition (Muir et al., 2012), and the preferential role of poor executive function in falls and gait abnormalities (Herman et al., 2010; Hsu et al., 2012), these findings suggest that impaired executive function following the use of psychotropic polypharmacy could explain some of the falls reported with multiple psychotropic drugs (Ming and Zecevic, 2018).

TABLE 4 | Relationships between the number of psychotropic molecules taken per day (0 vs ≥ 1 or ≤ 1 vs ≥ 2) and impairment in cognitive and mobility performance (logistic regression analysis).

Model	Variable	Number of psychotropic molecules					
		0 vs ≥ 1			≤ 1 vs ≥ 2		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
3.1	MMSE	2.76	0.42–18.13	.29	10.33	1.96–54.36	.006
3.2	MoCA	1.89	0.81–4.41	.14	4.42	1.80–10.90	.001
3.3	TMT A	1.29	0.49–3.39	.61	2.47	0.94–6.55	.07
3.4	TMT B	0.88	0.28–2.81	.83	2.97	1–9.14	.05
3.5	TMT B-A	0.75	0.18–3.19	.70	5.76	1.67–19.80	.005
3.6	TUG	1.03	0.43–2.44	.96	3.87	1.52–9.88	.005

Different models were used to analyze the links between the number of psychotropic molecules taken and impaired MMSE (Model 3.1), impaired MoCA (Model 3.2), impaired TMT B (Model 3.3), impaired TMT B-A (Model 3.3), and impaired TUG (Model 3.5). All models were adjusted for covariates: age, education level, and comorbidities for MMSE; comorbidities and age only for MoCA (standard scores already adjusted for education level); comorbidities only for TMT scores; and BMI, handgrip strength, comorbidities, and risk of falls for TUG. Impaired scores on TMT B and TMT B-A were already stratified by age and education (Nasreddine et al., 2005), and impaired TUG scores, by age (Sanchez-Cubillo et al., 2009).

TABLE 5 | Interactions between cognition and mobility deficits and the number of psychotropic molecules taken per day (0 vs ≥ 1 or ≤ 1 vs ≥ 2) (univariate multinomial logistic regression analysis).

Model	Variable*	Number of psychotropic molecules					
		0 vs ≥ 1			≤ 1 vs ≥ 2		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
4.1	MMSE	5.15	0.49–54.05	.17	20.65	2.20–193.83	.008
	TUG	0.99	0.40–2.45	.98	2.80	1.03–7.63	.045
4.2	MoCA	2.16	0.89–5.28	.09	3.42	1.30–9.00	.013
	TUG	0.94	0.39–2.27	.89	3.53	1.32–9.46	.012
4.3	TMT B	0.88	0.25–3.05	.84	2.34	0.69–8.00	.17
	TUG	0.73	0.29–1.85	.50	2.56	0.93–7.04	.07
4.4	TMT B-A	0.72	0.15–3.42	.68	4.94	1.21–20.16	.026
	TUG	0.75	0.29–1.9	.54	2.05	0.72–5.87	.18
	Handgrip	0.98	0.94–1.04	.55	0.93	0.86–0.99	.047

Different models were used to analyze the links between the number of psychotropic molecules taken and impaired MMSE and TUG scores (Model 4.1), impaired MoCA and TUG scores (Model 4.2), impaired TMT B and TUG scores (Model 4.3), and impaired TMT B-A and TUG scores (Model 4.4). All models were adjusted for covariates: age, education level and comorbidities for MMSE; comorbidities and age only for MoCA (standard scores already adjusted by education level); comorbidities only for TMT scores; and BMI, handgrip strength, comorbidities, and risk of falls for TUG. Impaired scores on TMT B and TMT B-A were already stratified by age and education level (Nasreddine et al., 2005), and impaired TUG scores, by age (Sanchez-Cubillo et al., 2009). Only covariates that reached statistical significance are listed in the table.

Prospective studies on falls risk with concomitant in-depth assessment of cognitive and mobility performance would be useful to confirm our hypothesis.

It is noteworthy that the cut-off of two psychotropic molecules for the risk of impaired cognition and mobility, as well as the dependency of TUG impairment upon the executive dysfunctioning when consuming two or more psychotropic molecules, were found regardless of the psychotropic class. Subclass analyses could not be performed due to the small

sample size per subclass. However, univariate multinomial logistic regression analysis focusing on the four subclasses most consumed by the participants (i.e. antidepressants, analgesics, hypnotics, and anxiolytics that were each taken by at least 17 participants) indicated that no psychotropic subclass appears to be significantly associated with impaired cognition and mobility (data not shown). This would be consistent with the lack of relationship recently reported between individual classes of psychotropic medications and balance impairment (Bareis et al., 2018). More studies are nevertheless required to explore the putative involvement of specific psychotropic classes in people at risk for cognitive or mobility impairments.

Some limitations can be addressed. First, one could argue that the present findings may not be relevant to the general population since all participants had fallen in the previous year. Nevertheless, as previously discussed in detail (Langeard et al., 2016), our population is very similar to the general population: a harmless fall in a large number of participants, and mean cognitive and mobility scores within the normal range. In addition, because 30% of individuals older than 65 years fall every year (Hopewell et al., 2018), and since we specifically searched for individuals who had fallen in the previous year, after our 5 years of inclusion we had likely collected a significant part of the general population. Regarding the small number of men in our sample, it is inherent to the lower number of men than women admitted to the hospital, and who experienced a fall with a low-energy fracture (21% in the initial description of the osteoporosis cohort of the University hospital in Caen (Levasseur et al., 2007) and 16% during the inclusion period of the present study), together with the well-known fact that men are less likely to agree to participate in this type of research (Markanday et al., 2013). Moreover, although our sample size is relatively small, the results of the multivariate logistic regression can be considered as robust because the confidence intervals are relatively narrow except for the MMSE and TMT B-A for which the lower limit confidence interval is, nonetheless, close to two. It would, however, be appropriate to confirm these results in a larger population, including more men if possible, and in a non-falling population. Nonetheless, it should be noted that a strong association has been reported between gait disorders and polypharmacy (George and Verghese, 2017) as well as between cognitive impairment and polypharmacy (Gnjidic et al., 2012) among non-falling community-dwelling adults. Second, we did not separately analyze the effects of the psychotropic molecules according to their specific action on the central nervous system (i.e. depressants, stimulants, or sedatives) due to the small population sample. Despite this fact, the present findings reflect the reality in terms of the use of psychotropic polypharmacy in the general population. Third, there could have been a *protopathic bias* since some psychotropic medications could have been prescribed for cognitive impairment; however, less than 8% of the participants had impaired MMSE, and only 4% of the prescribed psychotropic molecules were anti-dementia molecules. Finally, dose and duration of treatment were not considered, which would, however, be useful in future studies.

CONCLUSION

The present study indicates that community-dwelling adults 55 years and older are at risk for both mobility and cognitive impairments when as few as two psychotropic molecules are consumed. Prospective studies would be useful to determine whether this threshold is similar or lower after long-term use of psychotropic molecules. The present findings also suggest that gait disorders observed when consuming two or more psychotropic molecules would mainly be the consequence of an executive dysfunction, which could further lead to falls. Such adverse effects of psychotropic polypharmacy in relatively healthy and young-old adults should alert physicians when prescribing combinations of psychotropic molecules. Health policy makers should also be aware of these findings in order to implement appropriate actions to alert prescribers of psychotropic polypharmacy.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The Lower Normandy Ethics Committee approved the present study (no. 2011A00556-35; clinical trial registration number: NCT02292316). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

REFERENCES

- Bareis, N., Sando, T., Mezuk, B., and Cohen, S. (2018). Association between psychotropic medication polypharmacy and an objective measure of balance impairment among middle-aged adults: results from the us national health and nutrition examination survey. *CNS Drugs* 32 (9), 863–871. doi: 10.1007/s40263-018-0542-4
- Bloch, F., Thibaud, M., Dugué, B., Brèque, C., Rigaud, A.-S., and Kemoun, G. (2011). Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. *J. Aging Health* 23 (2), 329–346. doi: 10.1177/0898264310381277
- Bohannon, R. W. (2006). Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J. Geriatr. Phys. Ther.* 29 (2), 64. doi: 10.1519/00139143-200608000-00004
- Brett, J., Daniels, B., Karanges, E., Buckley, N., Schneider, C., Nassir, A., et al. (2017). Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83 (11), 2581–2588. doi: 10.1111/bcp.13369
- Brooks, J. O., and Hoblyn, J. C. (2007). Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *J. Geriatr. Psych. Neur.* 20 (4), 199–214. doi: 10.1177/0891988707308803
- Compston, J. E., McClung, M. R., and Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *Lancet* 393 (10169), 364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
- Čurković, M., Dodig-Čurković, K., Erić, A.-P., Kralik, K., and Pivac, N. (2016). Psychotropic medications in older adults: a review. *Psychiatr. Danub.* 28 (1), 13–24.
- de Groot, M., van Campen, J., Moek, M., Tulner, L., Beijnen, J., and Lamoth, C. (2013). The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review. *Drug Aging* 30 (11), 901–920. doi: 10.1007/s40266-013-0113-9

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study concept and design, and obtaining funding: CC and CM. Study supervision and integrity of the data: CC. Acquisition of subjects and/or data: GL, PL, KP, and EA-M. Analysis and interpretation of data: CC, GL, M-LB, and EA-M. Preparation/Critical review of the manuscript: All authors. Statistical expertise: RM.

FUNDING

This work was supported by the French Ministry of Health (PHRC, Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011 no. 2011-A00534-37). EA-M by the Togolese Ministry of Higher Education and Research (No. 25/MESR/SG/DBS), and the Normandy Association for Physiology Research (ANDREP), and KP by the PHRC, the Regional Council of Lower Normandy, and the GRAAL association (Groupe de Recherche sur les Affections de l'Appareil Locomoteur).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all the participants for their time and cooperation, Drs. Valérie Caridroit, Nathalie Chastan, Thiphaine Ciappuccini, Murielle Michel, and Pablo Descatoire for their participation in the medical examinations, Antoine Langard for his contribution to the experimental part, Anita Jamet for her contribution to the recruitment of the participants, and Valérie Constans for the English proofreading.

- Delacour, H., Servonnet, A., Perrot, A., Vigezzi, J.-F., and Ramirez, J.-M. (2005). ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology. *Ann. Biol. Clin.* 63 (2), 145–154.
- Faraggi, D., and Reiser, B. (2002). Estimation of the area under the ROC curve. *Stat. Med.* 21 (20), 3093–3106. doi: 10.1002/sim.1228
- Folstein, M., Folstein, S., and McHugh, P. (1975). 'Mini-mental'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12 (3), 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- George, C., and Verghese, J. (2017). Polypharmacy and gait performance in community-dwelling older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 65 (9), 2082–2087. doi: 10.1111/jgs.14957
- Gnjidic, D., Hilmer, S., Blyth, F., Naganathan, V., Waite, L., Seibel, M., et al. (2012). Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 65 (9), 989–995. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018
- Hanlon, J., Boudreau, R., Roumani, Y., Newman, A., Ruby, C., Wright, R., et al. (2009). Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: the health, aging and body composition study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci.* 64 (4), 492–498. doi: 10.1093/gerona/gln043
- Hartikainen, S., Rahkonen, T., Kautiainen, H., and Sulkava, R. (2003). Kuopio 75+ study: does advanced age predict more common use of psychotropics among the elderly? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 18 (3), 163–167. doi: 10.1097/01.yic.0000063500.97247.71
- Hartikainen, S., Mäntyselkä, P., Louhivuori-Laako, K., Enlund, H., and Sulkava, R. (2005). Concomitant use of analgesics and psychotropics in home-dwelling elderly people - Kuopio 75 + study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 60 (3), 306–310. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02417.x

- Herman, T., Mirelman, A., Giladi, N., Schweiger, A., and Hausdorff, J. (2010). Association of executive function impairment, history of falls and physical performance in older adults: a cross-sectional population-based study in eastern France. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* (10), 1086–1092. doi: 10.1093/gerona/gdq077
- Hopewell, S., Adedire, O., Cospsey, B., Boniface, B., Sherrington, C., Clemson, L., et al. (2018). Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD012221. doi: 10.1002/14651858.CD012221.pub2
- Hsu, C.-L., Nagamatsu, L., Davis, J.-C., and Liu-Ambrose, T. (2012). Examining the relationship between specific cognitive processes and falls risk in older adults: a systematic review. *Osteoporos. Int.* 23 (10), 2409–2424. doi: 10.1007/s00198-012-1992-z
- INSEE References. (2018). *France, portrait social* (Paris, France).
- Johnell, K., Fastbom, J., Rosén, M., and Leimanis, A. (2007). Inappropriate drug use in the elderly: a nationwide register-based study. *Ann. Pharmacother.* 41 (7), 1243–1248. doi: 10.1345/aph.1K154
- Johnell, K., Jonassdottir Bergman, G., Fastbom, J., Danielsson, B., Borg, N., and Salmi, P. (2016). Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 32 (4), 414–420. doi: 10.1002/gps.4483
- Kaplan, M. H., and Feinstein, A. R. (1974). The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J. Chronic. Dis.* 27 (7–8), 387–404. doi: 10.1016/0021-9681(74)90017-4
- Lai, S.-W., and Liao, K.-F. (2013). Optimal cutoff of polypharmacy and outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 66 (4), 465. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.10.008
- Langeard, A., Pothier, K., Morello, R., Lelong-Bouloard, V., Lescure, P., Bocca, M.-L., et al. (2016). Polypharmacy cut-off for gait and cognitive impairments. *Front. Pharmacol.* 7, 296. doi: 10.3389/fphar.2016.00296
- Levasseur, R., Sabatier, J.-P., Guilhaudier, C., Guaydier-Souquières, G., Costentin-Pignol, V., Jean-Jacques, P.-Y., et al. (2007). Medical management of patients over 50 years admitted to orthopedic surgery for low-energy fracture. *Joint Bone Spine* 74 (2), 160–165. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.003
- Li, K., Bherer, L., Mirelman, A., Maidan, I., and Hausdorff, J. (2018). Cognitive involvement in balance, gait and dual-tasking in aging: a focused review from a neuroscience of aging perspective. *Front. Neurol.* 9 (10), 1–13. doi: 10.3389/fneur.2018.00913
- Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., and Gustafson, Y. (1997). 'Stops walking when talking' as a predictor of falls in elderly people. *Lancet* 349 (9052), 617. doi: 10.1016/S0140-6736(97)24009-2
- Maher, R. L., Hanlon, J., and Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert. Opin. Drug Saf.* 13 (1), 57–65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660
- Markanday, S., Brennan, S., Gould, H., and Pasco, J. (2013). Sex-differences in reasons for non-participation at recruitment: Geelong Osteoporosis Study. *BMC Research Notes* 6 (1). doi: 10.1186/1756-0500-6-104
- Ming, Y., and Zecevic, A. (2018). Medications & polypharmacy influence on recurrent fallers in community: a systematic review. *Can. Geriatr. J.* 21 (1), 14–25. doi: 10.57770/cgj.21.268
- Montero-Odasso, M., Schapira, M., Soriano, E. R., Varela, M., Kaplan, R., Camera, L. A., et al. (2005). Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 60 (10), 1304–1309. doi: 10.1093/gerona/60.10.1304
- Montero-Odasso, M., Verghese, J., Beauchet, O., and Hausdorff, J. (2012). Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J. Am. Geriatr. Soc.* 60 (11), 2127–2136. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x
- Montero-Odasso, M., Sarquis-Adamson, Y., Yuan Song, H., Walter Bray, N., Pieruccini-Faria, F., and Speechley, M. (2019). Polypharmacy, gait performance, and falls in community-dwelling older adults. Results from the gait and brain study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 67 (6), 1182–1188. doi: 10.1111/jgs.15774
- Moulis, F., Moulis, G., Balardy, L., Gérard, S., Sourdet, S., Rougé-Bugat, M.-E., et al. (2015). Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 16 (3), 259–261. doi: 10.1016/j.jamda.2014.11.016
- Muir, S., Gopaul, K., and Montero-Odasso, M. (2012). The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 41, 299–308. doi: 10.1093/ageing/afs012
- Nørgaard, A., Jensen-Dahma, C., Gasseb, C., Wimberleyb, T., Elsebeth Steno, H., et al. (2017). Mortality risk associated with psychotropic polypharmacy in patients with dementia. *J. Neurol. Sci.* 381, 1028. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.2902
- Nasreddine, Z.-S., Phillips, N.-A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53 (4), 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Pothier, K., Benguigui, N., Kulpa, R., and Chavoix, C. (2015). Multiple object tracking while walking: similarities and differences between young, young-old, and old-old adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 70 (6), 840–849. doi: 10.1093/geronb/gbu047
- Rawle, M., Cooper, R., Kuh, D., and Richards, M. (2018). Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a british birth cohort study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 66 (5), 916–923. doi: 10.1111/jgs.15317
- Rhee, T. G., and Rosenheck, R. A. (2019). Psychotropic polypharmacy reconsidered: between-class polypharmacy in the context of multimorbidity in the treatment of depressive disorders. *J. Affect. Disord.* 252, 450–457. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.018
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J.-A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J.-M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., et al. (2009). Construct validity of the trail making test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15 (3), 438–450. doi: 10.1017/S1355617709090626
- Segev-Jacobovski, O., Herman, T., Yogeve-Seligmann, G., Mirelman, A., Giladi, N., and Hausdorff, J. (2011). The interplay between gait, falls and cognition: can cognitive therapy reduce fall risk? *Expert. Rev. Neurother.* 11 (7), 1057–1075. doi: 10.1586/ern.11.69
- Senior, G., Piovesana, A., and Beaumont, P. (2018). Discrepancy analysis and australian norms for the trail making test. *Clin. Neuropsychol.* 32 (3), 510–523. doi: 10.1080/13854046.2017.1357756
- Vetrano, D., Villani, E., Grande, G., Giovannini, S., Cipriani, M., Manes-Gravina, E., et al. (2018). Association of polypharmacy with 1-year trajectories of cognitive and physical function in nursing home residents: results from a multicenter european study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 19 (8), 710–713. doi: 10.1016/j.jamda.2018.04.008
- Weiner, D. K., Hanlon, J. T., and Studenski, S. A. (1998). Effects of central nervous system polypharmacy on falls liability in community-dwelling elderly. *Gerontology* 44 (4), 217–221. doi: 10.1159/000022013
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2019). Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2019. Oslo, 2018.
- Woolcott, J.-C., Richardson, K., Wiens, M., Patel, B., Marin, J., Khan, K.-M., et al. (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 169 (21), 1952–1960. doi: 10.1001/archinternmed.2009.357

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 Loggia, Attoh-Mensah, Pothier, Morello, Lescure, Bocca, Marcelli and Chavoix. 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.

- **Résultats et conclusion de l'étude 2**

Chez les jeunes séniors (55-74 ans), ceux consommant des médicaments Anti-ACh avaient significativement plus d'altérations du MMSE que les non-utilisateurs mais nous n'avons pas identifié de seuil du nombre de psychotropes à partir duquel il existait un risque de déficit. Chez les adultes âgés (≥ 75 ans), la courbe ROC indique que la prise d'un seul médicament anticholinergique par jour était associée à un risque accru d'altération de la cognition et de la mobilité indépendant des comorbidités. Comme pour les médicaments psychotropes, les médicaments Anti-ACh affecteraient la mobilité par le biais des fonctions exécutives.

c) **Article 2 (avec l'autorisation de Springer Nature)**



Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young–Old and Old–Old Adults

Elpidio Attoh-Mensah¹ · Gilles Loggia^{1,2} · Pascale Schumann-Bard¹ · Rémy Morello³ · Pablo Descatoire^{1,2} · Christian Marcelli^{1,4} · Chantal Chavoix¹

© Springer Nature Switzerland AG 2020

Abstract

Background Drugs with anticholinergic properties are commonly prescribed in older adults despite growing evidence of their adverse outcomes. Several issues regarding these detrimental effects remain unresolved, such as the putative existence of a threshold above which anticholinergic drug consumption impairs cognitive or mobility performance.

Objectives We aimed to investigate the number of anticholinergic drugs and the anticholinergic burden that leads to mobility or cognitive impairment and compare the effects in community-dwelling older adults in two age groups (“young–old” 55–74 vs. “old–old” ≥ 75 years).

Methods In a cross-sectional study, we identified drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties using the Anticholinergic Drug Scale. Cognition was assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Trail Making Test (TMT-A and TMT-B), and mobility was assessed using the Timed Up and Go (TUG) test.

Results The study population consisted of 177 volunteers, 114 of whom were classed as young–old and 63 were classed as old–old adults. Despite the lack of cutoff values for impaired outcomes in young–old adults, impaired MMSE were significantly more numerous in users than in nonusers of anticholinergic drugs. In old–old adults, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis indicated that taking a single anticholinergic drug per day was associated with impaired TMT-B completion time, TMT difference score (B–A), and TUG scores. The cutoff for anticholinergic burden was also one for these same outcomes. Based on these cutoff values, multivariate logistic regressions in old–old adults showed that the increased risk of impaired cognition and mobility was independent of confounding factors, including comorbidities. They also suggested that anticholinergic drugs would affect mobility through executive functions.

Conclusions Drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties are associated with cognitive impairment in individuals as young as 55 years, and only one such drug per day, regardless of its anticholinergic burden, is associated with both impaired cognition and impaired mobility in old–old adults. Therefore, wherever possible, clinicians should avoid prescribing drugs with anticholinergic properties.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s40266-019-00743-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Chantal Chavoix
chantal.chavoix@inserm.fr

¹ INSERM, UniCaen, U1075, COMETE, PFRS, Normandie University, 2 rue des Rochambelles, 14000 Caen Cedex, France

² Department of Geriatrics, CHU Caen, 14000 Caen, France

³ Department of Statistics and Clinical Research, CHU Caen, 14000 Caen, France

⁴ Department of Rheumatology, CHU Caen, 14000 Caen, France

Key Points

Daily consumption of a single drug with anticholinergic (antimuscarinic) properties is associated with impaired cognition and mobility among community-dwelling older adults.

The association between consumption of anticholinergic drugs and deficits in cognition and mobility is more pronounced in adults aged ≥ 75 years.

Drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties affect mobility through executive functions.

1 Introduction

Drugs with anticholinergic properties are commonly prescribed in older adults, with 10–50% of people aged ≥ 60 years using at least one such drug [1–6]. These drugs are prescribed for various medical conditions, such as overactive bladder or asthma, but many prescribers are unaware that numerous drugs have unintended anticholinergic activity unrelated to their primary indication (e.g., furosemide or paroxetine) [7, 8]. This is an important issue because anticholinergic drugs often lead to adverse effects, linked to either their peripheral effects, such as mouth dryness and constipation, or their central effects, such as cognitive impairment and delirium [9–11].

The use of drugs with anticholinergic properties has been associated with lower global cognitive performance [1, 12], impaired global cognition [3, 13], and lower performance in memory and executive functions [14, 15]. Furthermore, some studies have indicated that drugs with anticholinergic properties could increase the risk of developing Alzheimer's disease [16]. These drugs have also been shown to increase the risk of falls in the elderly [17] and to affect physical functions and functional mobility [18–21].

Despite the convergence of evidence regarding the deleterious effects of drugs with anticholinergic properties on cognition and mobility, several issues remain unresolved. First, the putative existence of a threshold at which anticholinergic consumption impairs cognitive or mobility performance has never been addressed. Langeard et al. [22] previously showed that community-dwelling older adults aged ≥ 55 years who took five or more medicinal molecules per day were at high risk for both impaired cognition and impaired mobility regardless of the pharmacological class, but the anticholinergic properties of the drugs were not studied. Second, most drug studies in older adults have focused on populations aged > 65 years [1, 12], whereas young seniors commonly take many and varied drugs, including anticholinergics [15, 22]. Older adults are known to be more sensitive than young adults to the adverse cognitive effects of drugs with anticholinergic properties [23]. However, age-related vulnerability to these drugs among older adults has not been investigated. To address this issue, it would be relevant to compare older adults aged < 75 years with those aged > 75 years, since these two age groups have different gait and cognitive profiles associated with distinct compensatory strategies [24]. Finally, whether altered gait induced by anticholinergic drugs is linked to or independent of cognitive disorders is unknown. Yet, cognitive functions are highly involved in gait, and cognitive impairments—particularly executive dysfunction—lead to an increased risk of falls [25, 26].

The objective of this original cross-sectional study was to improve knowledge about the deleterious effects of drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties on cognition and mobility as early as age 55 years and in two age groups: “young-old” (aged 55–74 years) and “old-old” (aged ≥ 75 years). To this aim, in each age group, we (1) investigated the effects of anticholinergic drugs on impaired performance compared with normal values, on global cognition, executive functions, and mobility tests; (2) determined whether a cutoff value exists for the number or burden of anticholinergic drugs that could lead to mobility or cognitive impairment; and (3) examined the relationships between anticholinergic drug consumption, cognition, and mobility.

2 Methods

2.1 Participants

The study population consisted of individuals aged > 55 years who took part in a clinical research program at the University hospital of Caen (France), the main objective of which was to investigate the role of cognitive impairment in fall-related fractures among seniors. The present study addresses one of the secondary objectives: to investigate the involvement of different drugs in cognitive and mobility impairment. Participants were divided into two age groups, as described in Sect. 1.

All participants had experienced one or more fall, with or without injury, in the year before the study. They were recruited over a 5-year period, between late 2011 and early 2017, among community-dwelling older adults. Participants with injurious falls were those admitted to the orthopedic and emergency departments of the University Hospital of Caen and included in the osteoporosis cohort [27]; participants with noninjurious falls were recruited through official bulletin boards at the hospital and advertisements in medical offices. Individuals were excluded if they had fallen ≤ 2 months or ≥ 6 months ago, were unable to walk for 15 m without help, had pathologies that affected posture, drank > 21 units (for men) or > 14 units (for women) of alcohol per week, had severe depression (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score > 30) or had impaired vision (corrected acuity $< 6/10$). Participants included in the present study were volunteers who agreed to come to the hospital specifically for this clinical research program and who completed both mobility and cognitive assessments. As such, fallers with lower-limb fractures were excluded to avoid the after effects on mobility assessment.

2.2 Outcome Measures

During the medical examination for this cross-sectional study, the physician carefully collected information about drugs taken via medical prescriptions, which was confirmed by a medication history interview and the pharmacist stamp on the prescription that attested to the date and delivery of the drugs. The physician also collected comorbidities (from the Kaplan–Feinstein scale [28]: hypertension, cardiac, cerebral or psychic, respiratory, renal, hepatic, gastrointestinal, peripheral vascular, cancer, locomotor, alcoholism, and miscellaneous) and risk factors for falls (hypotension, rheumatological disorders, tinnitus, muscular weakness, abnormal proprioceptive sensitivity in the lower limbs, and women aged ≥ 75 years). The Kaplan–Feinstein index was selected because it is one of the most valid and reliable methods of measuring comorbidity in clinical research [29–31] and the different physician-investigators involved in the scoring of comorbidities in the setting of this clinical research program agreed to use it. The risk factors for falls were similarly defined (i.e., by consensus) after elimination of the exclusion criteria (e.g., low visual acuity, depression) and the factors used as variables of interest (mobility and cognitive impairment) or adjustment variables (e.g., age, body mass index [BMI]). Trained neuropsychologists who were blinded to the participants' medical treatments evaluated cognition and mobility. Global cognitive performance was assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE) [32], and processing speed and executive functions were assessed using the Trail Making Test, A (TMT-A) and B (TMT-B), respectively [33]. The TMT-A requires the subject to connect numbers, randomly displayed on an A4 sheet of paper, in ascending order, whereas the TMT-B requires alternating between numbers (in ascending order) and letters (in alphabetical order). The completion time for each test was recorded and the difference (TMT-B–TMT-A; hereafter “TMT A–B”) was used as a relatively pure indicator of executive control abilities [34, 35]. Muscular strength was assessed with a handgrip dynamometer, which has been recognized as a good simple measure of muscle strength and correlates with leg strength [36]. Basic functional mobility was assessed using the Timed Up and Go (TUG) test [37], which requires the participant to stand up from an armchair, walk 3 m, turn, walk back, and sit down, all at a comfortable pace. Participants attempted the TUG test twice, and the shortest time taken to complete the task was recorded. Impaired scores were identified using French normative data stratified by age and education for the MMSE [38], using normative data stratified by age and education for the TMT (TMT-A, TMT-B, and TMT B–A), and using the level of the TMT-A score (low, average, fast) for TMT B–A [35]. Impaired scores were stratified by age only for the TUG [39].

2.3 Anticholinergic Drug Identification

Drugs used by the participants were classified according to the anatomical therapeutic chemical classification as recommended by the World Health Organization. The total number of prescribed molecules was used to estimate medication exposure (e.g., two molecules combined in a single tablet was counted as two molecules). Drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties were identified using the Anticholinergic Drug Scale (ADS) [7], which classifies drugs into four levels according to their affinity for muscarinic receptors (from zero for “no anticholinergic activity” to three for “strong anticholinergic activity”). For ease of reading, drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties are henceforth referred to as “anticholinergic drugs.” The number of anticholinergic drugs used daily and the anticholinergic cumulative burden was then determined for each participant, with cumulative burden defined as cumulative exposure to multiple medicines with anticholinergic properties [8]. When the exact date of the first exposure to anticholinergic drugs was unavailable, the duration of exposure was established in relation to the date of the fall that occurred ≥ 2 months before inclusion, according to the exclusion criteria. We deliberately chose the ADS for its detection of anticholinergic drugs acting at both the central and the peripheral level because of our interest in both cognition and mobility and in all adverse effects of anticholinergic drugs.

2.4 Statistical Analysis

We compared the characteristics of users and nonusers of anticholinergic drugs, by age group, using Student's two-tailed *t* test, the Mann–Whitney *U* test, or the Chi-squared test, as appropriate. The normality of the data distribution was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. We also performed receiver operating characteristic (ROC) analyses [40] to determine whether an optimal cutoff value existed for the number of anticholinergic drugs or anticholinergic cumulative burden that could lead to impaired scores on the MMSE, TMT, and TUG. The area under the ROC curve (AUC) provided a measure of accuracy of the prediction.

Finally, based on the cutoff values identified from the ROC curves analysis, we performed univariate and multivariate logistic regressions on the backward selection method to clarify the links between anticholinergic drugs (number and burden) and MMSE, TMT-A, TMT-B, TMT B–A, or TUG scores (impaired vs. normal). The adjustment variables were age, educational level, BMI, handgrip strength, risk factors for falls, and comorbidities, as appropriate. Only the adjusted variables with a regression *p* value < 0.15 were

further used in the multivariate model. All analyses were performed with SPSS 23.0[®] software (IBM; Armonk, NY, USA).

3 Results

Of the 2409 participants included in the osteoporosis cohort [27] during the inclusion period, 2047 did not respond to the postal invitation or declined and 250 did not meet the inclusion criteria for the present study. Therefore, 112 injured fallers were included. After searching for noninjured fallers paired by age, 65 additional participants were included. This study thus included 177 participants, of whom 114 were classed as young-old and 63 were classed as old-old adults. About 97% (60/62) and 42% (26/62) of participants had been taking at least one anticholinergic drug for >2 and >6 months before the outcome measures, respectively. In total, 49% of the old-old adults and 27% of the young-old adults took at least one anticholinergic drug, mainly psychotropics (19 and 33% of the study population for young-old and old-old adults, respectively). Most took a single anticholinergic drug (18 and 35% for young-old and old-old adults, respectively) and had an anticholinergic cumulative burden of one (18 and 29% for young-old and old-old adults, respectively); more details can be found in Table S1 in the Electronic Supplementary Material (ESM). Table S2 in the ESM lists the anticholinergic drugs taken by study participants. The most frequently used anticholinergic drugs, each taken by at least seven participants, were tramadol, furosemide, prednisone/prednisolone, and codeine. None of the inhalational agents taken by the participants were included since they are not listed in the ADS. As shown in Table 1, medication exposure was higher in old-old than in young-old adults (seven vs. four, respectively), and old-old adults had lower cognitive and mobility scores than young-old adults. Nevertheless, mean MMSE and TUG scores were within the normal ranges regardless of the age group. Also regardless of age group, participants were mostly women and had a relatively high level of education (mean years of schooling 11–12 in each group), and users of anticholinergic drugs had significantly more comorbidities and took significantly more daily medications than nonusers ($p < 0.001$ for each comparison). Furthermore, impaired MMSE scores were significantly more numerous in users than nonusers of anticholinergic drugs in young-old adults ($p < 0.05$), whereas impaired TMT-B, TMT B–A, and TUG scores ($p = 0.02$ for each of the three scores) were significantly more numerous in users than in nonusers in old-old adults.

Analysis of the ROC curves did not reveal any significant threshold for the number of anticholinergic drugs or cumulative burden that led to impaired outcomes in young-old adults. In contrast, in old-old adults, optimal cutoff values

were found for both impaired cognition and impaired mobility: one anticholinergic drug per day was associated with impaired TMT-B, TMT B–A, and TUG scores, and an anticholinergic cumulative burden of one was associated with similar impaired outcomes, with significant AUC for each outcome (Table 2; Fig. 1).

We performed logistic regressions based on these cutoff values for the TMT-B, TMT B–A, and TUG scores. Regarding the cutoff of one anticholinergic drug (i.e., old-old adults taking no anticholinergic drugs vs. old-old adults taking one or more anticholinergic drugs), univariate analyses showed that old-old adults taking one or more anticholinergic drugs had an increased risk of having impaired TMT-B (odds ratio [OR] 3.8; 95% confidence interval [CI] 1.5–12.8; $p = 0.02$), impaired TMT B–A (OR 9.3; 95% CI 1.1–84.1; $p = 0.04$), and impaired TUG (OR 4.0; 95% CI 1.0–13.2; $p = 0.02$). Multivariate analyses showed a ninefold increase in the risk of impaired TMT B–A among old-old adults taking one or more anticholinergic drugs, independent of educational level and comorbidities (Table 3, model II). These old-old adults also had a threefold increase in impaired TUG scores, independent of confounding factors (Table 3, model III). Finally, when TMT-B and TUG scores were included in the same multivariate model, the impaired TUG scores were no longer associated with the use of at least one anticholinergic drug (TMT-B: OR 4.0; 95% CI 1.1–14.3; $p = 0.03$; TUG: OR 2.2; 95% CI 0.5–9.6; $p = 0.28$). The results from the logistic regressions based on the cutoff of an anticholinergic cumulative burden of one are identical to those based on the cutoff of one anticholinergic drug already described, since old-old adults taking one or more anticholinergic drug were obviously the same as those who had an anticholinergic cumulative burden of at least one.

4 Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to show a threshold for the use of anticholinergic drugs that is associated with impaired cognition and mobility, but only in old-old adults: daily consumption of a single anticholinergic drug with a minimal anticholinergic burden is associated with impaired TMT-B, TMT B–A, and TUG scores. Logistic regressions based on the cutoff values showed that the risk of impaired TMT B–A and TUG for adults aged ≥ 75 years was independent of confounding factors and that only impaired TMT-B was associated with the use of at least one anticholinergic drug when TMT-B and TUG scores were included in the same multivariate model.

Our finding of more cases of impaired cognitive performance in users than in nonusers of anticholinergic drugs is consistent with previous studies [1, 6]. However, as shown here for the first time, young-old and old-old users of

Anticholinergic Drugs and Cutoff for Cognitive and Mobility Impairment

Table 1 Characteristics of the study population and comparisons between users and nonusers of anticholinergic drugs in young-old (55–74 years) and old-old adults (≥ 75 years)^a

Characteristics	Young-old adults (n=114)	Old-old adults (n=63)	p value	Young-old adults, n=114			Old-old adults, n=63		
				Ach nonusers (n=83)	Ach users (n=31)	p value	Ach nonusers (n=32)	Ach users (n=31)	p value
Age, years	64.04 \pm 5.38	80.19 \pm 4.33	0.001 ^b	63.53 \pm 5.57	65.42 \pm 4.66	0.612 ^c	79.63 \pm 3.91	80.77 \pm 4.71	0.196 ^b
Education, years	10.97 \pm 3.45	10.97 \pm 3.45	0.160 ^c	11.96 \pm 3.76	11.97 \pm 5.40	0.100 ^c	10.97 \pm 3.33	10.97 \pm 3.63	0.114 ^c
Women	92 (81)	52 (83)	0.840 ^c	65 (83)	23 (74)	0.390 ^d	27 (84)	25 (78)	0.29 ^d
Falls with injury	75 (65)	37 (59)	0.410 ^c	58 (69)	17 (54)	0.150 ^d	18 (57)	19 (61)	0.18 ^d
Handgrip strength, kg	25.15 \pm 8.75	17.25 \pm 6.30	< 0.001 ^c	24.17 \pm 8.49	26.13 \pm 9.31	0.130 ^c	18.07 \pm 5.71	16.70 \pm 8.10	0.111 ^c
BMI	28.91 \pm 6.50	26.26 \pm 4.70	< 0.001 ^c	27.87 \pm 4.65	29.95 \pm 6.71	0.055 ^b	25.83 \pm 4.35	26.70 \pm 5.66	0.077 ^b
Comorbidities	1.77 \pm 1.07	2.19 \pm 1.70	0.013 ^c	1.36 \pm 1.12	2.19 \pm 1.70	0.014 ^c	1.56 \pm 1.41	2.58 \pm 1.47	< 0.001 ^c
Risk factors for falls	0.55 \pm 0.41	0.55 \pm 0.65	< 0.001 ^c	0.55 \pm 0.62	0.55 \pm 0.65	0.770 ^c	1.34 \pm 0.60	1.69 \pm 1.02	0.123 ^c
Prescribed drugs, N	4.13 \pm 3.75	6.84 \pm 3.82	0.010 ^c	2.84 \pm 2.70	7.58 \pm 3.8	< 0.001 ^c	5.06 \pm 2.60	8.65 \pm 4.05	< 0.001 ^c
MMSE score	28.22 \pm 2.04	26.79 \pm 2.9	< 0.001 ^c	28.52 \pm 1.61	27.39 \pm 2.77	0.133 ^c	27.19 \pm 2.04	26.39 \pm 3.19	0.29 ^c
TUG score, s	8.58 \pm 1.73	10.96 \pm 4.33	< 0.001 ^c	8.37 \pm 1.59	9.13 \pm 2.00	0.115 ^c	9.92 \pm 2.04	12.03 \pm 5.72	0.14 ^c
Impaired MMSE	13 (11)	8 (13)	0.170 ^d	4 (5)	9 (29)	0.046 ^d	3 (9)	5 (16)	0.098 ^d
Impaired TMT-A	10 (9)	21 (33)	0.250 ^d	7 (8)	3 (9)	0.722 ^d	9 (28)	12 (39)	0.42 ^d
Impaired TMT-B	9 (8)	18 (30)	< 0.001 ^d	5 (6)	4 (13)	0.241 ^d	6 (19)	12 (39)	0.02 ^d
Impaired TMT B-A	12 (11)	7 (11)	0.790 ^d	8 (9)	4 (14)	0.723 ^d	1 (3)	6 (19)	0.02 ^d
Impaired TUG	38 (33)	18 (30)	0.730 ^d	25 (30)	13 (41)	0.167 ^d	5 (17)	13 (42)	0.02 ^d

Data are presented as mean \pm standard deviation or N (%) unless otherwise indicated. Impaired scores for the MMSE, TMT-A, and TMT-B completion time ranged from < 23 to < 26, < 62.60 to < 39, and < 157.95 to < 123.51, respectively, depending on educational level in participants aged ≥ 50 years [35, 38]. Impaired scores for the TUG ranged from ≥ 9 to ≥ 12.7 , depending on age [39]

Ach anticholinergic drug, BMI body mass index, MMSE Mini Mental State Examination, TMT Trail Making test, TUG Timed Up and Go test

^aYoung-old adults are aged < 74 years; old-old adults are aged ≥ 75 years

^bStudent's *t* test

^cMann-Whitney *U* test

^dChi-squared test

anticholinergic drugs have distinct cognitive profiles. The lack of a significant difference in the number of impaired MMSE scores in users compared with nonusers of anticholinergic drugs in old-old adults (16 vs. 9%), at variance with the few studies that investigated impaired MMSE in older adults aged ≥ 65 years [3, 13], may be because of the relatively small sample of participants ($n=63$) together with the few impaired MMSE scores (13%) in this age group. Nevertheless, deficits in TMT-B and TMT B-A were significantly more frequently found in users than in nonusers of anticholinergic drugs in old-old adults only, whereas no significant difference was found for the TMT-A in either group. This suggests that anticholinergic drugs would particularly impair executive functions in adults aged ≥ 75 years. Negative

associations between anticholinergic drug exposure and executive functions have been reported previously [15, 41], but no study, to our knowledge, focused on executive dysfunctioning. TUG scores were also more frequently impaired in users than in nonusers of anticholinergic drugs in old-old adults only. Again, although a few studies found an association between anticholinergic drugs and physical functions [18–21], none examined impaired performance based on normal reference values. Nevertheless, it is interesting to note that one of these studies showed that high exposure to anticholinergic drugs was associated with low physical function, as assessed through a longitudinal study over 5 years in community-dwelling older adults aged 70–79 years at baseline [21]. This higher vulnerability to cognitive and mobility

Table 2 Optimal cutoff for the number of anticholinergic drugs and the anticholinergic cumulative burden leading to impaired MMSE, TMT-A, TMT-B, TMT B–A, and TUG scores in old–old adults

Outcomes	Cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden Index	AUC	<i>p</i> value
Number of anticholinergic drugs						
Impaired MMSE	1	64	68	0.26	0.634	0.251
Impaired TMT-A	1	58	59	0.17	0.583	0.294
Impaired TMT-B	1	69	58	0.37	0.681	0.031
Impaired TMT B–A	1	78	79	0.57	0.826	0.006
Impaired TUG	1	67	62	0.29	0.698	0.021
Anticholinergic cumulative burden						
Impaired MMSE	1	58	57	0.15	0.584	0.441
Impaired TMT-A	1	59	57	0.16	0.577	0.328
Impaired TMT-B	1	57	58	0.14	0.677	0.032
Impaired TMT B–A	1	68	72	0.45	0.809	0.009
Impaired TUG	1	79	73	0.52	0.687	0.034

Impaired scores for the MMSE, TMT-A, and TMT-B completion time ranged from <23 to <26, <62.60 to <39, and <157.95 to <123.51, respectively, depending on educational level in participants aged ≥ 50 years [35, 38]. Impaired scores for the TUG range ranged from ≥ 9 to ≥ 12.7 , depending on age [39]

AUC area under the curve, MMSE Mini Mental State Examination, TMT Trail Making Test, TUG Timed Up and Go test

adverse effects of anticholinergic drugs in old–old compared with young–old adults would be consistent with an increased sensitivity to anticholinergic drugs with age [23] and with the worsening of the damage to the cholinergic system with advanced age [42].

Another new and significant finding of the present study was the identification of a cutoff value of one daily anticholinergic drug for the risk of impaired TMT-B, TMT B–A, and TUG in old–old adults, whereas none was identified in young–old adults. The same cutoff was found using the anticholinergic cumulative burden, in favor of a detrimental effect on executive functions and mobility as soon as a single drug with minimal muscarinic anticholinergic activity is consumed daily in adults aged ≥ 75 years only. The absence of any cutoff value for the risk of impaired MMSE or TMT-A supports a preferential cognitive effect of anticholinergic drugs on executive functions.

Regarding cognition, the ninefold increase in the risk of executive dysfunction as measured by the TMT B–A in old–old adults when taking a single anticholinergic drug with the lowest anticholinergic burden, independent of any comorbidity or educational level, strengthens the significance of these findings. Interestingly, being exposed to anticholinergic drugs with a one-point score on the Anticholinergic Cognitive Burden scale has been negatively associated with performance on the Digit Symbol Substitution test [15], which measures processing speed, attention, and executive functions. However, our results indicate that neither the TMT-A score, a measure of processing speed, nor the completion time on the TMT-B, which involves both processing speed and executive functions [34], were associated

with the increased risk of cognitive impairment in users of anticholinergic drugs after adjustment for confounding factors. Because the TMT-B difference score is a more appropriate measure of executive functions than is completion time on the TMT-B [34, 35], our findings strengthen the evidence for a preferential cognitive effect of anticholinergic drugs on executive functions in older adults aged ≥ 75 years.

Surprisingly, the cutoff value for impaired mobility in old–old adults was the same as that found for executive dysfunction (i.e., a single anticholinergic drug with a minimal anticholinergic burden). However, the increased risk of impaired TUG, again independent of confounding factors (here, comorbidities, handgrip strength, BMI, and risk factors for falls) was lower than for the increased risk of executive dysfunction (fourfold vs. ninefold).

Finally, the fact that having impaired TUG was no longer associated with anticholinergic drug consumption in old–old adults when TMT-B completion time and TUG scores were included in the same multivariate model suggests that anticholinergic drugs mainly affect mobility through cognition in old–old adults. This would be consistent with the deleterious effects of anticholinergics on gait and balance but not on muscular strength [20]. Impaired mobility from anticholinergic drugs through cognitive impairment, especially executive dysfunction, would not be surprising since attentional resources are highly involved in gait and balance, especially in the elderly, and executive dysfunction has been linked to gait disorders [43]. Given the links between executive dysfunction, mobility disorders, and increased fall risks [26], we suggest that taking a single anticholinergic drug when aged ≥ 75 years would be a risk factor for falls. While

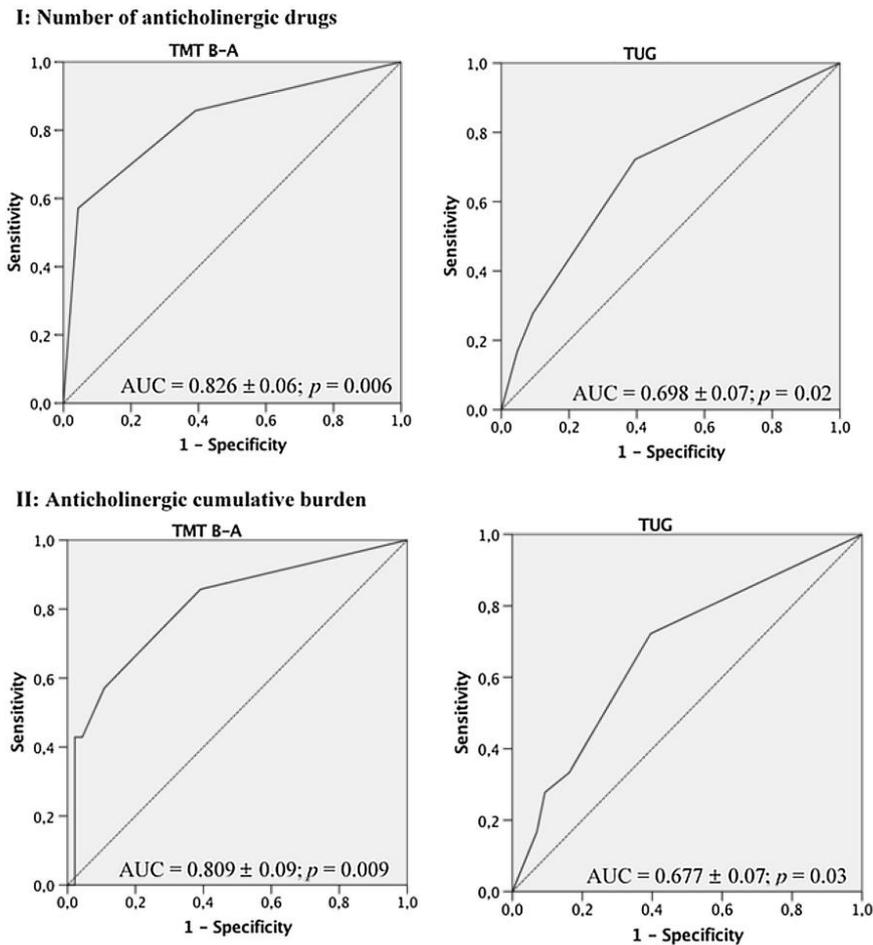


Fig. 1 Each point on the ROC curve corresponds to a specific cutoff, with each cutoff having its own sensitivity and specificity. The optimal cutoff is defined here as the value of the number or the cumulative burden of anticholinergic drugs that provides the best combination of sensitivity and specificity. This optimal cutoff can be identified

as the intersection of the ROC curve and the diagonal. The AUC is equal to one for perfect discrimination and 0.5 for an uninformative cutoff point. AUC area under the curve, ROC receiver operating curve, TMT trail-making test, TUG timed up and go test

this conclusion aligns with the known association between anticholinergic drugs and falls risk [17], further studies would be useful to confirm our hypothesis.

It is noteworthy that, although our findings highlight the substantial vulnerability of old-old adults to anticholinergic drugs, they do not exclude adverse effects of anticholinergic drugs on younger adults. Indeed, MMSE was impaired in users of anticholinergic drugs in young-old adults aged 55–74 years. In addition, a longitudinal study showed that

consumption of anticholinergic drugs during midlife would lead to incident Alzheimer's disease and greater brain atrophy [16].

4.1 Study Limitations

This study had some limitations. First, it may be argued that our population was not representative of the general population since all participants had experienced at least

Table 3 Results from the three multivariate logistic regressions performed to analyze the relationships between number of daily anticholinergic drugs (0 vs. ≥ 1) and the TMT B (I), TMT B–A (II), and TUG (III) scores in old-old participants

Multivariate logistic regression	OR (95% CI)	<i>p</i> value
I		
Impaired vs. normal TMT-B ^a	2.62 (0.71–9.63)	0.14
Comorbidities	1.62 (1.04–2.51)	0.03
Educational level	1.05 (0.89–1.25)	0.51
II		
Impaired vs. normal TMT B–A ^a	9.33 (1.03–84.08)	0.04
Comorbidities	1.45 (0.90–2.33)	0.17
Educational level	1.06 (0.90–1.25)	0.46
III		
Impaired vs. normal TUG ^a	3.76 (1.06–13.36)	0.04
Comorbidities	1.74 (1.10–2.74)	0.01
Handgrip Strength	0.92 (0.82–1.03)	0.17
BMI	1.01 (0.88–1.17)	0.80
Risk factors of falls	1.17 (0.58–2.34)	0.65

BMI body mass index, *CI* confidence interval, *OR* odds ratio, *TMT* Trail Making Test, *TUG* Timed Up and Go

^aImpaired scores for the TMT-A and TMT-B completion time ranged from <62.60 to <39 and from <157.95 to <123.51, respectively, depending on educational level in participants aged ≥ 50 years [35]. Impaired scores for the TUG ranged from ≥ 9 to ≥ 12.7 depending on age [39]

one fall in the previous year. Nevertheless, as previously detailed [22], our population shares many common points with the general population: (1) the fall was noninjurious in a large number of participants (almost one-third); (2) mean cognitive and mobility scores were within the normal range; (3) drug consumption was comparable to that in other studies, with, in particular, 35% of participants taking at least one anticholinergic drug versus 44% in another French study that also used the ADS in elderly people who all had cognitive disorders [2]. The only difference from the general population comes from the mode of recruitment, since we specifically searched for individuals who had fallen in the previous year. Because 30% of individuals aged > 65 years fall every year [44], it is likely that, after our 5-year inclusion period, we had collected a significant part of the general population. Second, the relatively small sample size is inherent to the design of the study, in which only volunteers who agreed to attend for cognitive and mobility assessments could be included. However, the small sample size, which limits statistical power, can be viewed as a strength when compared with epidemiological studies in which some outcomes of relevance cannot be obtained. Finally, the failure to consider the dose and the duration of the anticholinergic treatment is partly compensated for by our confidence in

the long-term anticholinergic treatment in most participants. Indeed, about 97% of the participants had been taking at least one anticholinergic drug for > 2 months (42% for > 6 months), and only 19% of the 58 participants who completed the 2-year follow-up had discontinued using the anticholinergic drugs (data not shown).

5 Conclusions

Consuming a single drug with anticholinergic properties per day, regardless of the anticholinergic burden, is associated with both impaired executive function and impaired mobility in older adults aged ≥ 75 years. Our findings further suggest that anticholinergic drugs could affect mobility through executive functions, which would be a risk factor for falls. In younger older adults, and as early as 55 years of age, drugs with anticholinergic properties would also affect cognition, albeit only global cognition. These important findings should be confirmed in prospective epidemiological studies, which are beginning to be performed, at least in the cognitive field [45]. In light of our findings, it is likely that long-term use of anticholinergic drugs may strongly contribute to the cognitive and mobility impairments and frequent falls characteristic of Alzheimer's disease. Anticholinergic drugs should thus be avoided and changed to alternative therapies whenever possible, particularly in older adults aged ≥ 75 years who are more sensitive to the toxic effects of these drugs. All healthcare professionals should be alert for impaired cognition and mobility in patients receiving these drugs so they can help prevent functional decline and improve health outcomes in the aging population. Our findings should also urge drug manufacturers to orient future research toward drug therapies with fewer adverse effects. Better education for prescribing physicians is also required to improve their knowledge of drugs that are not overtly recognized as having anticholinergic properties. Further investigations on the putative preferential detrimental effects of specific drug classes, as recently performed [15], or targeting commonly prescribed anticholinergic drugs would also be very useful.

Acknowledgements The authors thank Drs. Valérie Caridroit, Thiphaine Ciappucini, Murielle Michel, and Pascale Lescure for their participation in the medical examinations, Kristell Pothier for her significant contribution to the experimental part, Anita Jamet for her contribution to the recruitment of participants, and Valérie Constans for English proofreading.

Compliance with Ethical Standards

Funding This work was supported by the French Ministry of Health (PHRC Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011 no. 2011-

Anticholinergic Drugs and Cutoff for Cognitive and Mobility Impairment

A00534-37), and E. Attoh-Mensah was supported by the Togolese Ministry of Higher Education and Research (No. 525/MESR/SG/DBS) and the Normandy Association for Physiology Research (ANDREP).

Conflict of interest EA-M, GL, PS-B, RM, PD, CM, and CC have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article.

Ethical approval The Lower Normandy Ethics Committee approved this study (no. 2011-A00534-37; clinical trial registration number: NCT02292316).

Informed consent Each participant signed and provided written informed consent.

References

- Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225–33.
- Dauphinot V, Mouchoux C, Veillard S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):58.
- Cancelli I, Gigli GL, Piani A, et al. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for cognitive impairment in elderly people: a population-based study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):654–9.
- Ferret L, Ficheur G, Delaviez E, et al. Inappropriate anticholinergic drugs prescriptions in older patients: analysing a hospital database. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(1):94–100.
- de Gernay S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Montastruc F. Atropinic burden and anticholinergic drugs: interest and application in clinical practice in the elderly. *Therapie*. 2018.
- Andre L, Gallini A, Montastruc F, et al. Anticholinergic exposure and cognitive decline in older adults: effect of anticholinergic exposure definitions in a 3-year analysis of the Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481–6.
- Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311–20.
- Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(5):751–65.
- Mueller C, Rajkumar AP, Wan YM, et al. Assessment and management of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2018;32(7):621–35.
- Francis J. Drug-induced delirium. *CNS Drugs*. 1996;5(2):103–14.
- Collamati A, Martone AM, Poscia A, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(1):25–35.
- Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):143–51.
- Grande G, Tramacere I, Vetrano DL, et al. Role of anticholinergic burden in primary care patients with first cognitive complaints. *Eur J Neurol*. 2017;24(7):950–5.
- Ziad A, Olekhovitch R, Ruiz F, et al. Anticholinergic drug use and cognitive performances in middle age: findings from the CONSTANCES cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1107–15.
- Chuang Y-F, Elango P, Gonzalez CE, Thambisetty M. Midlife anticholinergic drug use, risk of Alzheimer's disease, and brain atrophy in community-dwelling older adults. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(3):471–9.
- Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209–20.
- Cao Y-J, Mager DE, Simonsick EM, et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(3):422–9.
- Gnjidic D, Bell JS, Hilmer SN, Lönnerros E, Sulkava R, Hartikainen S. Drug Burden Index associated with function in community-dwelling older people in Finland: a cross-sectional study. *Ann Med*. 2012;44(5):458–67.
- Zia A, Kamaruzzaman S, Myint PK, Tan MP. Anticholinergic burden is associated with recurrent and injurious falls in older individuals. *Maturitas*. 2016;84:32–7.
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med*. 2009;122(12):1142–1149.e1–2.
- Langeard A, Pothier K, Morello R, et al. Polypharmacy cut-off for gait and cognitive impairments. *Front Pharmacol*. 2016;7:296.
- Tariot PN, Patel SV, Cox C, Henderson RE. Age-related decline in central cholinergic function demonstrated with scopolamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;125(1):50–6.
- Pothier K, Benguigui N, Kulpa R, Chavoix C. Multiple object tracking while walking: similarities and differences between young, young-old, and old-old adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2015;70(6):840–9.
- Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(11):2127–36.
- Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2012;41(3):299–308.
- Levasseur R, Sabatier J-P, Guilcher C, et al. Medical management of patients over 50 years admitted to orthopedic surgery for low-energy fracture. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):160–5.
- Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*. 1974;27(7):387–404.
- de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):221–229.
- Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM, et al. Assessment of comorbidity in elderly. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(2):153–62.
- Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49(3):287–98.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198.

33. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8(3):271–6.
34. Sánchez-Cubillo I, Periáñez JA, Adrover-Roig D, et al. Construct validity of the trail making test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(3):438–50.
35. Senior G, Piovesana A, Beaumont P. Discrepancy analysis and Australian norms for the Trail Making Test. *Clin Neuropsychol*. 2018;32(3):510–23.
36. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601.
37. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–8.
38. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. The Mini Mental State (MMS): French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du “Mini Mental State” (MMS) version GRÉCO]. *Revue de Neuropsychologie*. 2003;13:209–36.
39. Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther*. 2006;29(2):64–8.
40. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2005;63(2):145–54.
41. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1317–24.
42. Grothe M, Heinsen H, Teipel SJ. Atrophy of the cholinergic Basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer’s disease. *Biol Psychiatry*. 2012;71(9):805–13.
43. Hirota C, Watanabe M, Sun W, et al. Association between the Trail Making Test and physical performance in elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10(1):40–7.
44. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD007146.
45. Andre L, Gallini A, Montastruc F, et al. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(12):1631–44.

B. Étude 3 : Effets de l'administration chronique de tramadol sur les performances cognitives : étude chez la souris

a) Résumé de l'étude

Objectif

Le tramadol est l'opioïde analgésique le plus prescrit en France (ANSM, 2019). Il est utilisé pour des douleurs modérées à sévères, y compris chez les personnes âgées. Ses propriétés Anti-ACh sont moins connues. Il est commercialisé en France sous différents noms comme : Contramal®, Ixprim®, Orozamudol®, Topalgic®, Zamudol®, ...

Dans notre précédente étude (**Étude 2**), le tramadol a été identifié comme l'un des traitements Anti-ACh les plus prescrits chez les personnes de 55 ans et plus, C'est également le médicament Anti-ACh qui semblait avoir le plus d'effets délétères sur la cognition et sur la mobilité. Étant donné la polymédication fréquente de notre population, il était malheureusement difficile d'identifier avec précision les effets néfastes secondaires spécifiques du tramadol. Ses effets secondaires sur la mobilité des seniors sont peu connus. Les rares études dans ce domaine ont montré une association entre la consommation de tramadol et le risque de chute (Costa-Dias et al., 2014 ; Möller et al., 2015 ; Söderberg et al., 2013). Quant à ses effets sur la cognition, quelques études chez l'homme ont montré que la consommation de tramadol affectait l'efficacité cognitive globale (Bassiony et al., 2017), la mémoire (Chavant et al., 2011) et les fonctions exécutives (Holgado et al., 2018 ; Zakaryae et al., 2012). Cependant, ces études observationnelles ne permettent à nouveau pas d'identifier les effets réels du tramadol car le tramadol n'était souvent pas le seul médicament consommé par les participants. Les effets délétères de l'administration chronique du tramadol sur la mémoire ont toutefois été confirmés chez l'animal (Azmy et al., 2018 ; Baghishani et al., 2018 ; Mehdizadeh et al., 2017) mais, à notre connaissance, aucune étude n'a porté sur les fonctions exécutives.

En vue de déterminer si le dysfonctionnement exécutif observé dans notre population consommant du tramadol était dû au moins en partie à la consommation de cet antalgique, une étude translationnelle avec une approche chez l'animal s'avérait donc nécessaire. L'objectif de cette **étude 3** était donc d'étudier chez la souris, les effets d'une administration chronique de tramadol, à une dose équivalente à la dose thérapeutique utilisée en clinique, sur les fonctions exécutives. Par ailleurs, afin de pouvoir préciser si les effets potentiels observés étaient dus aux propriétés Anti-ACh du tramadol, les effets du tramadol ont été comparés à ceux d'une administration chronique de l'Anti-ACh de référence, à savoir la scopolamine.

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans un journal à comité de lecture internationale.

Attoh-Mensah E, Léger M, **Loggia G**, Fréret T, Chavoix C, Schumann-Bard P. Effects of chronic tramadol administration on cognitive flexibility in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(10):2883-2893. doi:10.1007/s00213-021-05903-x

Méthodologie

Cette étude a nécessité au préalable : i) l'implantation dans le laboratoire de chambres automatisées avec écran tactile chez la souris (Campden Instruments Ltd., Leics, UK), ii) le développement d'une épreuve de flexibilité mentale réalisable avec ce dispositif, iii) la transposition, chez la souris, de la posologie moyenne de tramadol prescrite aux personnes âgées et iv) l'accord du comité éthique régional (Comité d'Éthique NORMANDE en Matière d'EXpérimentation Animale, CENOMEXA, numéro de demande d'autorisation : 24526), conformément à la directive européenne 2010/63/UE pour l'expérimentation animale.

Trente souris adultes mâles, sélectionnées et rationnées à 85% au niveau alimentaire, ont été entraînées à utiliser un écran tactile. Ce dispositif de chambres automatisées permet aux souris de toucher l'écran tactile à l'aide de leur museau (« nose-poke ») lorsqu'une image s'affiche et d'accéder ensuite à un réceptacle de récompense alimentaire où est délivrée une récompense liquide (yaourt à la fraise) en cas de bonne réponse.

Toutes les souris ont ensuite été entraînées sur une épreuve d'apprentissage de discrimination d'une paire de stimuli visuels nécessitant de discriminer, parmi deux stimuli visuels (une étoile et des billes), celui qui était systématiquement associé à une récompense, la présentation droite/gauche des stimuli variant de manière aléatoire. Une fois le critère d'apprentissage atteint, 3 groupes de 10 souris chacun ont été créés, et chaque groupe a reçu des injections chroniques soit de tramadol (20 mg/kg 2 fois/j), soit de scopolamine (0,5 mg/kg 2 fois/j), soit de solution saline (10 ml/kg 2 fois/j), jusqu'à la fin des expériences.

Les souris ont ensuite été soumises à l'apprentissage inversé de la discrimination visuelle précédemment acquise. Cette épreuve, qui consistait donc à toucher dorénavant le stimulus visuel précédemment non récompensé, est classiquement utilisé pour évaluer la flexibilité mentale chez le rongeur, en particulier lors de la phase précoce de l'épreuve où les persévérations sont fréquentes (Brigman, 2010 ; Izquierdo et al., 2017). Les variables mesurées étaient le nombre d'essais pour atteindre le critère, le nombre d'essais de correction, c'est-à-dire le nombre de fois où la paire de stimuli a dû être présentée dans la même configuration droite/gauche avant que la souris ne touche le stimulus correct récompensé, et l'index de persévération (nombre d'essais de correction/nombre de réponses incorrectes).

Résultats

Lors de la phase précoce de l'épreuve de discrimination visuelle inversée, les souris traitées avec du tramadol et les souris traitées avec de la scopolamine ont eu besoin de plus d'essais de correction et leur index de persévération était plus élevé que celui des souris traitées avec du sérum physiologique.

Conclusion

Le tramadol affecte la flexibilité cognitive. Par ailleurs, la similarité entre les effets délétères de l'administration chronique du tramadol et ceux induits par la scopolamine indique que les propriétés Anti-ACh muscariniques du tramadol serait, au moins partiellement, impliquées dans les déficits observés. Au vu de ces effets néfastes du tramadol sur la cognition, en tant que prescripteurs, nous devons être particulièrement attentifs lorsqu'on prescrit cet analgésique, en particulier chez les personnes âgées qui sont plus sensibles aux effets secondaires des médicaments. Dans la mesure du possible, une alternative de prescription devrait être privilégiée pour cette population.

b) Article (avec l'autorisation de l'éditeur Springer Nature)



Effects of chronic tramadol administration on cognitive flexibility in mice

Elpidio Attoh-Mensah¹ · Marianne Léger¹ · Gilles Loggia^{1,2} · Thomas Fréret¹ · Chantal Chavoix¹ · Pascale Schumann-Bard¹

Received: 23 February 2021 / Accepted: 8 June 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Rationale Tramadol is widely used for pain relief especially in seniors. However, long-term use of tramadol has serious adverse effects, including cognitive impairment. Besides its memory effects, already demonstrated in animals, a recent clinical report suggests that tramadol could also affect executive function in seniors. Several studies have hypothesized that the anti-muscarinic properties of tramadol could be responsible for the deleterious effects of tramadol on cognition.

Objectives We aimed at investigating the effects of chronic administration of tramadol on cognitive flexibility in adult male mice, as assessed by a visual discrimination reversal task using a touchscreen device. The effects of tramadol were further compared to those of scopolamine, a reference muscarinic antagonist.

Results We found that, during the early phase of the reversal task, when cognitive flexibility is most in demand, both tramadol-treated mice (20 mg/kg, s.c., twice a day) and scopolamine-treated mice (0.5 mg/kg, s.c., twice a day) needed more correction trials and showed a higher perseveration index than saline-treated mice. Therefore, tramadol affects cognitive flexibility, and its anticholinergic properties could be at least partly involved in these deficits.

Conclusions In view of these deleterious cognitive effects of tramadol, physicians should be cautious when prescribing this analgesic, especially in seniors who are more vulnerable to adverse drug events and in which alternative prescription should be preferred whenever possible.

Keywords Tramadol · Anticholinergic drugs · Seniors · Executive function · Reversal learning · Touchscreen · Mice

Introduction

Tramadol is a synthetic opioid extensively used for the treatment of moderate to severe pain in a wide range of medical conditions (Bravo et al. 2017). This analgesic is the most prescribed mild opioid in several European countries (Hedenmalm et al. 2019), and its prescriptions in the USA increased by 23% between 2012 and 2017 (Bigal et al. 2019). In older adults, prevalence of pain rises up to 25–50% (American Geriatrics Society 2009; Hadjistavropoulos et al. 2007) as a result of age-related physiological changes and chronic diseases, and tramadol is one of the

preferred analgesics to relief pain in this population (Bertin et al. 2013).

However, tramadol has several side effects, in particular constipation, dry mouth, nausea, vomiting, sweating, fatigue, and sedation (Bravo et al. 2017). In addition, like with other opioids, long-term use of tramadol can lead to dependence (Bravo et al. 2017; Rostam-Abadi et al. 2020). Tramadol use has also been associated with the occurrence of serotonin syndrome which could result in wild to life-threatening alteration in mental status, autonomic function, and neuromuscular activity (Beakley et al. 2015). Furthermore, it has been suggested that tramadol consumption is associated with gait impairment and increases the risk of fall and fall-related injuries (Costa-Dias et al. 2014; Möller et al. 2015; Söderberg et al. 2013). More recently, a few clinical studies also suggest that its consumption would lead to cognitive impairment (Attoh-Mensah et al. 2020; Bassiony et al. 2017; Chavant et al. 2011; Ng et al. 2006; Zakaryae et al. 2012).

✉ Elpidio Attoh-Mensah
Elpidio.attoh-mensah@unicaen.fr; elmensah@icloud.com

¹ Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, CYCERON, CHU Caen, 14000 Caen, France

² Department of Geriatrics, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, 14000 Caen, France

Drug-induced cognitive impairments are a major health issue, in particular in older adults (Ziad et al. 2018). Quite surprisingly, only few studies have addressed the effect of tramadol on cognition. Clinical studies have reported that long-term use of tramadol leads to impairment in both global cognition (Bassiony et al. 2017) and memory (Bassiony et al. 2017; Chavant et al. 2011; Ng et al. 2006). Likewise in rodents, it has been demonstrated that both acute and chronic administration of tramadol impairs learning and memory performance in spatial (Azmy et al. 2018; Baghishani et al. 2018; Mehdizadeh et al. 2017) and object recognition behavioral tasks (Hosseini-Sharifabad et al. 2016).

The effects of tramadol on executive functions have been even less investigated even though alterations in these higher-order functions strongly affect daily life. Indeed, executive functions, which include planning, decision-making, inhibition, and cognitive flexibility, play a key role in a person's ability to function independently. It has been shown that chronic use of tramadol is associated with impaired inhibitory and flexibility performance, as assessed by the Stroop and the Wisconsin Card sorting tests, respectively (Zakaryae et al. 2012). In addition, we previously showed that tramadol was one of the most prescribed drugs among those associated with impaired executive functioning, as assessed by the Trail Making Test (TMT) in seniors aged 75 and over (Attoh-Mensah et al. 2020). Because polypharmacy is common in clinical studies investigating the cognitive adverse effects of tramadol in older adults (Attoh-Mensah et al. 2020; Bassiony et al. 2017), it is difficult to ascertain that the observed adverse effects are solely driven by the use of the analgesic. This issue is all the more relevant as no study has investigated the effects of tramadol on executive function in animals. Executive functions in animals are commonly assessed using reversal learning tasks (Brigman et al. 2010; Izquierdo et al. 2017). During these tasks, animals are required to inhibit pre-potent responses to a previously learned correct stimulus in favor of a new one, a behavior driven by cognitive flexibility (Brigman et al. 2010; Mar et al. 2013). Touchscreen-based tasks have become a first-choice tool in animal behavior assessment, including for reversal tasks (e.g., Graf et al. 2018; Kumar et al. 2015), as they facilitate interspecies comparisons (Bussey et al. 2008; Delotterie et al. 2014).

Regarding the mechanisms involved in the tramadol-induced cognitive impairment, they are still discussed, in particular because this analgesic has multiple sites of action. Indeed, tramadol is not only a partial agonist of mu opioid receptors. It also inhibits the reuptake of serotonin and noradrenaline, and it is a muscarinic receptor antagonist (Bravo et al. 2017). Given the well-known role of muscarinic receptors in cognitive functions including executive functions (Logue and Gould 2014; Prado et al. 2017), one could hypothesize that the anti-muscarinic activity of tramadol

would at least partly contribute to the executive dysfunction observed in humans.

The aim of this study was thus to evaluate the effect of chronic treatment of tramadol, in equivalent dosage of the therapeutic one, on executive function in mice, as assessed by the reversal of a pairwise visual discrimination task using a touchscreen device. Furthermore, the effects of tramadol were compared to those of scopolamine, used as a reference muscarinic antagonist.

Materials and methods

Animals

Thirty male C57BL/6 J mice purchased from Janvier Labs (France) at 13 weeks of age were used. Animals were housed in groups of 6 in standard polycarbonate cages (37 × 23 × 18 cm). They were maintained on a 12:12-h light/dark cycle (light off at 7 am) at constant temperature (21 °C) and humidity (55%) with food and water provided ad libitum. After a week of habituation to the facilities, mice were food-restricted to 85–95% of their original body weight (Bouët et al. 2007). All the experiments were approved by the regional ethics committee (Comité d'Ethique Normandie en Matière d'EXpérimentation Animale, CENOMEXA; agreement number: 24526), in compliance with the European directive 2010/63/EU for animal experiments.

Behavioral procedures

Behavioral testing was performed on working days, during the dark phase of the animals' cycle. Mice were placed in the testing room 30 min before each daily session and were fed at the end of each session. The experimental design is represented in Fig. 1.

Apparatus

Behavioral experiments were carried out in 8 trapezoidal-shaped touchscreen chambers housed in sound-and light-attenuating boxes (Campden Instruments Ltd., UK) enabling to run 8 mice simultaneously. Each chamber was equipped with a sensitive touchscreen (25 × 31 × 5 cm) on the largest wall and a reward magazine at the opposite wall. The touchscreen chambers also contained LED light bulbs (located at both the top of the chambers and inside the reward magazines), a reward dispenser, a ventilation fan, and a tone generator. During experiments, mice were required to respond to visual stimuli on the screen by nose-poking. Each correct response elicited a liquid reward (creamy strawberry yogurt, Yoplait®, France), always accompanied by the lighting of the reward magazine and a tone (1 s, 3 kHz) as a

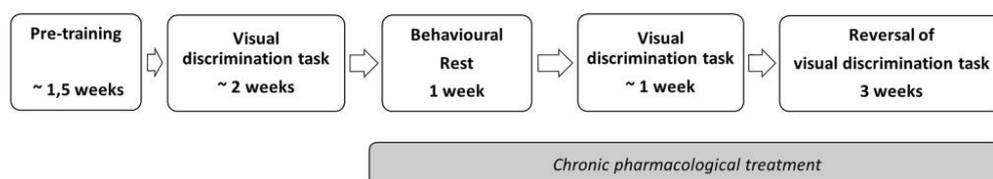


Fig. 1 Experimental design. After reaching 85% of their initial weight during the food restriction program, mice went through a pre-training period to get used to the basic instrumental tasks required to operate the touchscreen. They were then trained to criterion in the visual discrimination task, and retested all at the same time during two additional sessions. Afterwards, 3 randomly constituted groups

received chronic injections of tramadol (20 mg/kg s.c.), scopolamine (0.5 mg/kg s.c.), or saline twice daily, from the first day of a week's rest. After this week of rest, mice were retested in the visual discrimination task, and then tested in the reversal of the visual discrimination task while chronic treatment was continued

conditioned reinforcer. A black Plexiglas mask (28×24 cm) which delimited 2 response windows, 7 cm² each, covered the touchscreen. These 2 response windows allowed to show visual stimuli, either on the right or on the left side of the screen. A dedicated software (ABET II Touch Campden Instruments UK) monitored behavioral testing.

Pre-training

Mice were first trained to operate the touchscreen. In this purpose, they were habituated to the touchscreen chambers and to the liquid reward, without any visual stimulus on the screen, for three consecutive days. Then, as previously described (Horner et al. 2013), 4 pre-training stages were successively carried out. During these 4 stages, a visual stimulus was consistently displayed in either one of the two sides of the screen. Left/right location was set in a pseudo-randomized order, so that the stimulus was never displayed 3 times in a row on the same side. The inter-trial interval (ITI) was 20 s, and the criterion for moving from one stage to the next was the completion of 30 trials within 60 min in the first 3 stages.

Stage 1. A stimulus was displayed in one of the response windows for 30 s. By nose-poking the stimulus during this delay, the mouse was rewarded by 3 drops of yogurt. Otherwise, the stimulus was removed after 30 s, and the mouse was rewarded by a single drop.

Stage 2. A reward was now delivered only when the mouse touched the stimulus, which remained on the screen as long as the mouse did not touch it.

Stage 3. The mouse was required to initiate the trials by entering the lightened reward magazine, which triggered the onset of the stimulus on the screen. Again, only a nose-poke on the stimulus was accompanied by a reward delivery.

Stage 4. This stage was similar to the previous one except that an incorrect response; i.e., nose-poking the blank

side of the screen now triggered lighting of the whole chamber for 5 s. In this case, the ITI was followed by a correction trial in which the same stimulus was displayed on the same side. This was repeated until a correct response was made. Each mouse was moved to the pairwise visual discrimination (VD) task when it reached at least 23 correct responses out of 30 trials (i.e., 77% not including correction trials) within 30 min, for two consecutive sessions.

Pairwise VD task prior to chronic pharmacological treatment

Mice were trained to discriminate between two visual stimuli (a fan [S-] and marbles [S+]), one of them being associated with a reward (S+). Each trial began by the mouse entering the lightened reward magazine, which elicited the onset of the S- and S+ stimuli on the touchscreen. The right/left location of the stimuli on the screen was determined pseudo-randomly with the constraint that a given stimulus was not displayed on the same side 3 times in a row throughout the session. A mouse was rewarded if it touched the S+ stimulus. When the S- stimulus was nose-poked, a correction trial was given using the same procedure as that described above for stage 4 of the pre-training. A session ended when the mouse completed 30 trials or after 60 min, whichever came first. Mice were considered to have learned the VD task when they reached the criterion of 80% correct responses (i.e., 24 correct responses out of 30 trials, not including correction trials) within 60 min, for 2 consecutive sessions. Once a mouse reached this criterion, its behavioral testing was stopped and the mouse was put on rest.

The day after the last mouse reached the criterion, all mice were given 2 additional post-criterion sessions to ensure they were still performing at criterion level. The day after the last post-criterion session, 3 groups were randomly constituted, and each of them started a different chronic treatment, as described in Fig. 1 and below.

Pairwise VD task under chronic pharmacological treatment

One week after the start of chronic treatment, mice were retested with the same pair of visual stimuli until they reached criterion again (i.e., 80% of correct responses, not including correction trials, within 60 min, for 2 consecutive sessions). For both VD tasks, i.e., prior to (test) and under (retest) the pharmacological treatment, the following parameters were recorded: number of sessions and cumulative number of correction trials to reach criterion, percentage of mice reaching criterion across sessions, percentage of correct responses, and number of correction trials in each session.

Reversal of the VD (RVD) task under chronic pharmacological treatment

Each mouse was tested in the RVD task the day after it reached criterion in the retest of the VD task. The testing procedure used was the same except that the reward contingency was reversed. Thus, the previously rewarded stimulus S+ became the unrewarded stimulus S- (and vice versa). Each mouse was given 15 sessions, a sufficiently large number of sessions to reliably analyze the early phase of the RVD task in control mice in our laboratory (data not shown). This early phase of the task is considered to be the one that best reflects cognitive flexibility in rodents (Brigman et al. 2010; Izquierdo et al. 2017). Indeed impaired reversal is characterized by high perseverative responses to the previously correct stimulus, which are predominantly observed in the early phase of the task (Brigman et al. 2008, 2010; Lim et al. 2019). In the present study, data analysis mainly focused on this early phase of the RVD task, defined here as the sessions preceding the one on which the last saline-treated mouse reached 50% of correct responses. During this early phase, the number of sessions and cumulative number of correction trials to reach 50% of correct responses were recorded. In addition, two groups of parameters were recorded in each session of the early phase of the task. The first group was devoted to evaluate learning and comprised the percentage of correct responses, the number of correction trials, and the perseveration index (i.e., number of correction trials/incorrect responses (Horner et al. 2013) in each session, and the learning rate). The learning rate (λ) was calculated according to the following equation:

$$\text{percentage of correct response} = A_{\max} - (A_{\max} - A_{\min})e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)}$$

where t is the time (testing day starting from zero), and A_{\max} and A_{\min} are the maximum and initial levels of correct responses, respectively (Piipponiemi et al. 2017). The second group of parameters was intended to assess

motivation and locomotor activity, and comprised the correct and incorrect touch latencies (time intervals between the onset of the stimuli and a correct or incorrect response, respectively), the reward latency (time interval between a correct response and the reward collection), the session duration, and the rate of trial completion (i.e., number of trials completed/session duration). It should be noted, however, that some of these latter parameters also depend on learning (e.g., session duration and rate of trial completion)". Learning, motivation and locomotor performance were also and similarly analyzed on the last session of the late phase of the RVD task, i.e., the 15th one.

Pharmacological treatment

After the last post-criterion session of the VD task, mice were randomly separated into 3 groups of 10 mice each, and each group received chronic injections of either tramadol, scopolamine, or saline, from the first day of the week of rest until the end of the experiments. Tramadol and scopolamine were supplied by Sigma-Aldrich® and dissolved in saline solution (0.9% NaCl, CooperVision®).

Regarding tramadol, the treatment regimen used (20 mg/kg twice a day) was transposed from the most common posology prescribed in French geriatric practice (Bertin et al. 2013). This transposition was based on a calculation method described by the Food and Drug Administration (FDA) for the estimation of humans' equivalent doses based on the "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) doses in animals (FDA, 2005). As for scopolamine, the chosen dose (0.5 mg/kg twice a day) was based on previously published studies that reported memory and cognitive flexibility impairment in different behavioral tasks after chronic administration (Pelsöczy and Lévy 2017; Haider et al. 2016; Kim et al. 2015; Chen et al. 2004). Saline solution was used as a control. All compounds were subcutaneously administered (10 ml/kg) twice daily (1st between 9 and 10:30 am and 2nd between 6 and 7:30 p.m.). Behavioral experiments took place in the afternoon (between 1:30 and 5 pm), the farthest possible from the morning administration of drugs in order to limit potential acute effects of the drugs.

Data analyses

All the graphs were made using the GraphPad Prism 8.0® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) and analyses were carried out with the SPSS 24.0® software (IBM; Armonk, NY, USA). One mouse of the saline-treated group did not complete all the behavioral experiments and was thus excluded from the statistical analysis.

Baseline performance in the VD task (i.e., prior to pharmacological treatment)

To ensure that the 3 groups performed equally at baseline, intergroup comparisons were performed on the percentage of correct responses and the number of correction trials during the two additional post-criterion sessions. A two-way repeated measure analysis of variance (ANOVA) was used, with groups as between-subjects factor and the two post-criterion sessions as within-subjects factor.

Performance in the VD task prior to vs under chronic pharmacological treatment

To assess the effects of treatment and task repetition, a two-way repeated measures ANOVA was performed on the VD performance (number of sessions and cumulative number of correction trials to criterion) with groups as between-subjects factor and time (i.e., prior to vs under treatment) as within-subjects factor. In addition, log-rank Mantel-Cox test with a survival/completion analysis was performed to examine the progression of animals to criterion across sessions.

Performance in the RVD task under chronic pharmacological treatment

First, to assess the treatment effect on performance in the early phase of the RVD task, a one-way ANOVA was performed on the mean number of sessions and mean cumulative number of correction trials needed to reach 50% of correct responses. Then, the two groups of parameters devoted to assess respectively learning, locomotor activity, and motivation were analyzed in more details. In this purpose, intergroup comparisons of the learning rate were performed using a one-way ANOVA. Evolution of the percentage of correct responses and the number of correction trials over time was analyzed with a two-way repeated measure ANOVA, with treatment groups as between-subjects factor and sessions as within-subjects factor. The parameters related to locomotor activity and motivation were analyzed with generalized estimating equations (GEE), a robust multi-level linear model previously used to replace repeated measures ANOVA for touchscreen's data (Zeleznikow-Johnston et al. 2017). Second, to test the treatment effect on the last RVD session (i.e., the 15th one), we performed intergroup comparisons for all parameters except for the learning rate using a one-way ANOVA. Mauchly's test was conducted to verify the non-violation of the sphericity assumption in all the repeated measures ANOVAs. Post hoc tests were performed using t-tests with Holm's Sequential Bonferroni correction method for multiple comparisons.

Results

Pre-training performance

Mice completed the pre-training stages within a maximum of 1 week and a half. The number of sessions to reach criterion was only one for each of the first two stages, and varied from 1 to 2 and from 4 to 5 at stages 3 and 4, respectively.

Performance in the VD task prior to and under chronic pharmacological treatment

The three groups had similar baseline performance on the VD task (Figs. 2 and 3). Indeed prior to pharmacological treatment, no significant group effect was found, neither for the performance to reach criterion (mean number of sessions and mean cumulative number of correction trials [$F_{(2,26)} = 1.46$ and 0.9 , $p > 0.3$, Fig. 3a and b, respectively]), nor for the performance in the two post-criterion sessions (percentage of correct responses [$F_{(2,26)} = 0.24$, $p > 0.7$, Fig. 2a] and number of correction trials [$F_{(2,26)} = 0.7$, $p > 0.4$, Fig. 2b]). Consistent with this data, the survival/completion analysis did not show any significant group effect on the progression of mice to criterion across sessions [$\chi^2(df=2) = 1.34$, $p > 0.5$]. The three groups were therefore matched prior to treatment.

Regarding the performance comparison between "prior to" and "under" chronic treatment, we found a significant main effect of time for the mean number of sessions ($F_{(1,27)} = 26.83$, $p < 0.01$, Fig. 3a) and mean cumulative number of correction trials ($F_{(1,27)} = 26.83$, $p < 0.001$, Fig. 3b) to reach criterion. Post hoc tests indicated that both the mean number of sessions and cumulative number of correction trials were significantly lower under, than prior to chronic treatment, regardless of the treatment group ($p < 0.01$ and 0.001 , respectively). However, there was no effect of the type of treatment, neither on the mean number of sessions ($F_{(2,26)} = 0.67$, $p > 0.5$, Fig. 3a) nor on the mean cumulative number of correction trials to reach criterion ($F_{(2,26)} = 0.96$, $p > 0.3$, Fig. 3b). Likewise, there was no effect of the type of treatment on the progression of mice to criterion across sessions ($\chi^2(df=2) = 0.47$, $p > 0.5$) in the VD task under pharmacological treatment.

Performance in the RVD task under chronic pharmacological treatment

The early phase of the RVD task (i.e., first sessions until the last mouse of the saline group reached 50% of correct responses) was made up of the first 9 sessions. The one-way ANOVA showed a significant treatment group effect

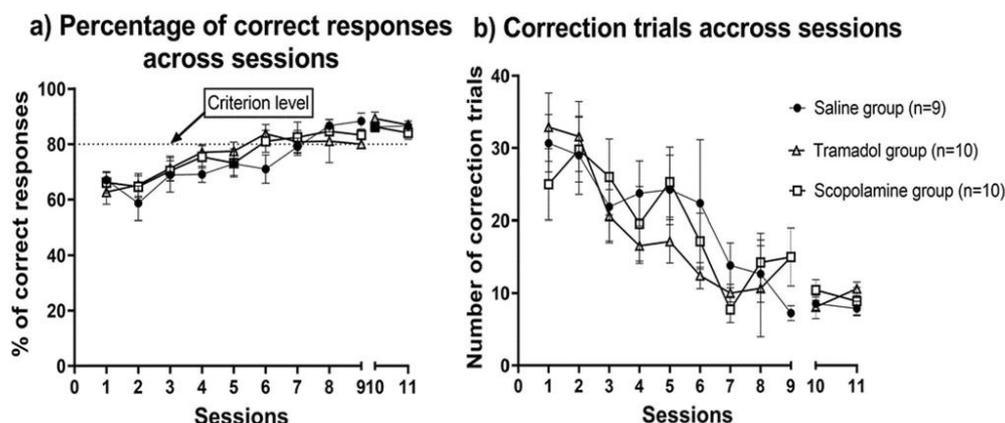


Fig. 2 Baseline performance in the VD task prior to treatment. Mean (a) percentage of correct responses and (b) number of correction trials across sessions. There was no significant difference among the three groups for each measure. The three groups reached criterion

(80% of correct responses over 2 consecutive sessions) in 9 sessions. The 10th and 11th sessions were two additional testing sessions after mice reached criterion. Data are expressed as mean \pm SEM

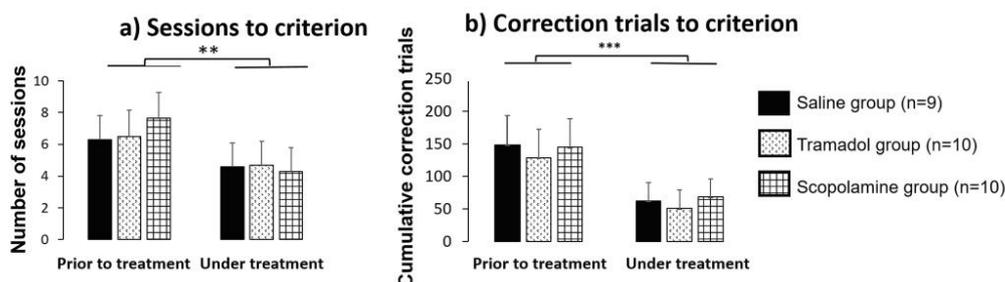


Fig. 3 (a) Number of sessions and (b) cumulative number of correction trials to reach criterion in the visual discrimination task prior to and under chronic pharmacological treatment. Two-way ANOVA

followed by t-tests with Holm's Sequential Bonferroni correction method (** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$, respectively). Data are expressed as mean \pm SEM

for the mean cumulative number of correction trials to reach 50% of correct responses ($F_{(2,26)} = 37.46$, $p < 0.02$, Fig. 4a); post hoc tests revealed that both the tramadol and scopolamine groups needed more correction trials than the saline group ($p < 0.01$ for both). However, there was no significant treatment group effect for the number of sessions to reach 50% of correct responses (9.6 ± 1.8 , 8.6 ± 1.7 , and 8.3 ± 1.9 for the tramadol, scopolamine, and saline groups, respectively, [$F_{(2,26)} = 1.25$, $p > 0.3$]), nor for the learning rate of the task ($\lambda = 19.5 \pm 2.8$, 19.0 ± 4.4 , and 20.4 ± 2.5 for the tramadol, scopolamine, and saline groups, respectively [$F_{(2,26)} = 0.86$, $p > 0.3$]).

The in-depth analysis of learning parameters in this early phase showed a treatment group effect for the number of correction trials [$F_{(2,26)} = 9.78$, $p < 0.001$, Fig. 4c] and perseveration index [$\chi^2_{(df=8)} = 13.63$, $p < 0.01$; Fig. 4d], and post hoc tests indicated that both the tramadol and scopolamine groups showed a significantly higher number of correction trials and perseveration index than the saline group (47.8 ± 2.5 and 51.7 ± 1.9 vs 40.8 ± 1.7 , $p < 0.02$ and 0.01 , respectively for the correction trials, and 3.7 ± 0.5 and 3.9 ± 0.2 vs 2.4 ± 0.2 , $p < 0.001$ and 0.01 , respectively for the perseveration index, Fig. 4c and d). We also found a session effect for all the learning parameters. Indeed, regardless

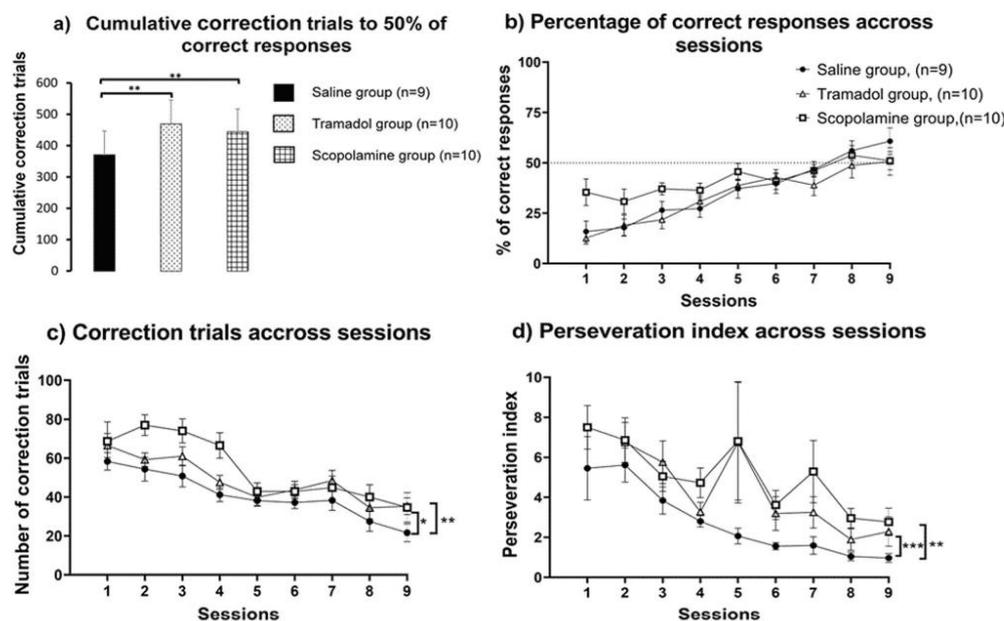


Fig. 4 Performance in the early phase of the reversal of the visual discrimination task under chronic pharmacological treatment. **(a)** Cumulative number of correction trials to reach 50% of correct responses; **(b)** mean percentage of correct responses; **(c)** number of correction trials; and **(d)** perseveration index across sessions. * $p < 0.02$,

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, using post hoc t-tests with Holm's Sequential Bonferroni correction method after a one-way ANOVA (for **a**), a two-way repeated measures ANOVA (for **b** and **c**) or generalized estimating equation analysis (for **d**). Data are expressed as mean \pm SEM

of the treatment group, the following results were significant across sessions: a progressive increase in the percentage of correct responses [$F_{(8,26)} = 37.14$, $p < 0.001$, Fig. 4b] as well as a progressive decrease in the number of correction trials [$F_{(8,26)} = 37.14$, $p < 0.001$, Fig. 4c] and perseveration index [$\chi^2_{(df=8)} = 32.35$, $p < 0.001$, Fig. 4d]. A session \times group interaction was found only for the perseveration index [$\chi^2_{(df=8)} = 11.65$, $p < 0.01$]. Regarding locomotor and motivational parameters, there was no treatment group effect. However, we found a progressive increase in the rate of trial completion [$\chi^2_{(df=8)} = 194.17$, $p < 0.001$, data not shown], while the session duration progressively decreased [$\chi^2_{(df=8)} = 39.66$, $p < 0.001$, data not shown]. We also found a slight but significant decrease in both correct and incorrect touch latencies over the sessions [$\chi^2_{(df=8)} = 98.19$, $p < 0.001$ and $\chi^2_{(df=8)} = 35.32$, $p < 0.001$, respectively, data not shown], but no significant effect was found for the reward latency [$\chi^2_{(df=8)} = 8.98$, $p > 0.3$, data not shown].

Finally, analysis performed on the last session of the RVD task, i.e., the 15th one, showed a significant treatment group effect only for the percentage of correct responses [$F_{(2,26)} = 5.48$, $p < 0.01$, data not shown]. Post hoc tests

indicated that both the tramadol and scopolamine groups still had a lower percentage of correct responses (60.4 ± 2.3 and 63.2 ± 4.1 , respectively) than the saline group (78.1 ± 4.8 , $p < 0.015$ and 0.01 respectively).

Discussion

The present study shows that chronic administration of tramadol, an opioid analgesic with anticholinergic antagonist properties, does not affect retention and relearning performance in the retest phase of a previously learned visual discrimination. Conversely, it impairs reversal learning. Quite interestingly, chronic administration of scopolamine, a well-known muscarinic antagonist, leads to the same effects. These new findings about the adverse cognitive effects of a frequently used analgesic deserve special attention regarding the drug use in clinical practice.

The lack of effect of chronic administration of tramadol on retention and relearning of a previously learned visual discrimination is a new finding. This retest phase of the VD task involves retention of a learned stimulus-reward

association, which relies on procedural memory (i.e., learning of skills or procedures) as other discrimination learning tasks (Zola-Morgan and Squire 1984) or the visuo-motor conditional learning task (Delotterie et al. 2014). Yet, the effects of tramadol on procedural memory has never been investigated before. The present study thus suggests that tramadol would not affect procedural memory, which contrasts with the impairment in non-procedural memory reported in tramadol-treated animals using passive avoidance (Baghishani et al. 2018), Morris water maze (Azmy et al. 2018; Baghishani et al. 2018; Mehdizadeh et al. 2017) and object recognition (Hosseini-Sharifabad et al. 2016) tasks.

Like tramadol, the anticholinergic scopolamine had no effect on retention of the stimulus-reward association in the VD task, and no significant difference was found between the scopolamine and the tramadol groups. This is in agreement with the lack of effect of scopolamine on procedural memory previously reported in humans (Nissen et al. 1987) and the preserved procedural memory in Alzheimer's disease where the cholinergic system is severely affected (Christensen et al. 1992). Surprisingly, the few studies that focused on acute administration of scopolamine 24 h after training in a VD task found lower retention performance in scopolamine-treated than saline-treated mice (Mohler et al. 2015; Talpos et al. 2012). These discrepant findings could be due to the injection protocol. Indeed, a 30 min of delay between administration and experiment could be more deleterious than a delay of more than 4 h, as in the present study, which is more than 7 times the half-life of scopolamine which is 0.54 h after a single dose of 1 mg/kg (Tian et al. 2015). In addition, acute and chronic administration of a drug may differently affect biological systems. Indeed, repeated administration on a long-time schedule could produce long-term effects (e.g., receptor desensitization), which are unlikely to take place after a unique administration just prior to the behavioral measurements.

Regarding the effects of chronic administration of tramadol on executive function, investigated here for the first time, we found a deleterious effect of the analgesic. Indeed, during the early phase of the RVD task, the tramadol group needed a higher number of correction trials (for both the cumulative number to reach 50% of correct responses and evolution over time) and showed a higher perseveration index than the saline group. A high number of correction trials and a high perseveration index each reflects failure to suppress inappropriate or irrelevant actions. Furthermore, it has been postulated that the process of suppressing inappropriate responses during reversal is predominant in the early phase of the task and would be one of the main index of cognitive flexibility functions in this task (Brigman et al. 2010; Romberg et al. 2018). Finally, performance of the tramadol group was still impaired on the last day of reversal learning, as shown by

the significantly lower percentage of correct responses than the saline group, even though perseverations were declining and mice were performing above 50% of correct responses. This suggests that chronic administration of tramadol has sustained adverse effects on cognitive flexibility. It further suggests that tramadol contributes significantly to the executive dysfunction previously reported in polymedicated people who take this analgesic (Attoh-Mensah et al. 2020; Zakaryae et al. 2012).

Once again, chronic administration of scopolamine led to the same effects as tramadol, namely similar poorer performance than the saline group in the early phase and late day of the RVD task, without significant differences between the scopolamine and tramadol groups. In the only other study that investigated the effects of chronic scopolamine on reversal learning tasks, the drug was injected after each training session of the learning tasks (Thonnard et al. 2019) which differs from our study in which scopolamine injections started after acquisition of the VD task. These authors found that the scopolamine-treated mice performed better than the control mice on a touchscreen-based RVD task, with reduced perseverations, but they were not affected on spatial and reversal learning in the Morris water maze (Thonnard et al. 2019). Improvement in the RVD task, that is at variance with our findings, could have resulted from an interference with the impaired consolidation and/or retrieval during the VD task since the scopolamine-treated mice were slightly impaired on the VD task.

Studies using acute administration of scopolamine also found impairment in executive function, as shown using reversal learning in spatial and recognition tasks in rodents (Chen et al. 2004; Pelsöczy and Lévy 2017) and in a randomized controlled study in healthy volunteers (Thienel et al. 2009).

The similar adverse effects of chronic administration of tramadol and scopolamine on cognitive flexibility might suggest that impaired executive function induced by tramadol would be at least partly mediated via the antagonist activity of tramadol on muscarinic receptors that has been clearly identified (Carnahan et al. 2006; Shiga et al. 2002; Shirai-shi et al. 2001). This hypothesis would be consistent with the well-documented involvement of the cholinergic system in executive function (Logue and Gould 2014; Prado et al. 2017). Numerous biochemical, pharmacological, and behavioral studies have shown that the cholinergic interneurons from the striatum as well as basal forebrain cholinergic projections, especially those to the frontal cortex and hippocampus, are involved in the modulation of cognitive flexibility (Logue and Gould 2014; Prado et al. 2017). In particular, numerous evidence support the involvement of the prefrontal cortex, a brain area that receives dense cholinergic innervation, in reversal learning in rodents (Chudasama et al. 2001; Chudasama and Robbins 2003). Furthermore, the muscarinic

receptors would play a major role as shown by the executive dysfunction induced by the muscarinic antagonist scopolamine (Chen et al. 2004; Pelsőczy and Lévy 2017; Thienel et al. 2009), as reported above. We also previously showed that daily consumption of a single drug with anticholinergic (anti-muscarinic) property was associated with impaired executive function in seniors aged 75 or over, and tramadol was one of the most prescribed medicines in the study population (Attoh-Mensah et al. 2020). Finally, the similar lack of effect of tramadol and scopolamine on retention and relearning of a previously learned visual discrimination further suggests that the anticholinergic properties of tramadol is involved in its effects on a number of cognitive functions. Further investigations are, however, needed to confirm our hypothesis of a major role of the anticholinergic properties of tramadol in the impaired executive function of this analgesic. Indeed, we cannot exclude the contribution of other mechanisms of action to the adverse effects of tramadol in cognitive flexibility, namely that of opioid receptors activation and modulation of the glutamatergic and GABAergic systems. Indeed, opioids are known to cause a wide range of cognitive deficits in humans, including executive dysfunction (Baldacchino et al. 2012; van Steenberg et al. 2019). In rodents, both acute and chronic administration of opiate agonists with no known anticholinergic properties have been shown to impair reversal learning of olfactory and spatial tasks (Galizio et al. 2006; Seip-Cammack and Shapiro 2014). Furthermore, it has been suggested that tramadol can modulate the activity of the glutamatergic and GABAergic systems (Bravo et al. 2017) which also play a role in executive functions (Demetriou et al. 2019).

Limitations

The main limitation to this study is the lack of a dose–response relationship investigation for assessing the effects of chronic administration of drugs. Regarding tramadol, we chose to rely on a posology usually given to geriatric patients. Hence, our results are of clinical interest as they reflect adverse effects after chronic administration of tramadol in mice at doses equivalent to therapeutic doses in humans. As regard to scopolamine, the chosen dose was based on previous studies on memory impairment induced by chronic administration of the drug. Nevertheless, our findings should be confirmed in studies using multiple doses. Second, stopping the reversal task before mice reaching criterion could sound odd. Nevertheless, the reason for giving 15 sessions only was driven by the fact that it is during the early phase of reversal tasks that cognitive flexibility is most in demand (Brigman et al. 2010). The high and decreasing perseverations found during this early phase, that consisted of only 9 first sessions in our study, are in favor of an appropriate choice. Third,

the present study was performed on healthy young mice, at variance with the aged population who are most concerned by the tramadol prescription and more vulnerable to anticholinergic exposure. Hence, the adverse effects of tramadol observed in young mice are likely to be even more marked in aged mice. Further investigations should confirm this hypothesis. Finally, one could argue that motivation, a key factor in touchscreen-based tasks, and locomotor activity inherent to behavioral task in rodents might have been altered by the drug administration. However, we can assume that interference between these two parameters and performance in the reversal task was minor since we did not find any effect of treatment on locomotor activity or motivation.

In conclusion, this study provides new insights into the adverse effects of tramadol on cognition, namely on executive function. Impaired performance in cognitive flexibility induced by chronic administration of tramadol, revealed here by the first investigation performed in animals, suggests that the executive dysfunction reported in tramadol users (Attoh-Mensah et al. 2020; Zakaryae et al. 2012) partly results from the use of this analgesic. However, involvement of other drugs concomitantly used in older adults cannot be ruled out. This important finding should be further investigated, particularly in aged animals and on executive functions other than cognitive flexibility. Our findings also provide insight into the properties of tramadol that may be involved in this executive dysfunction. The level of contribution of its anticholinergic activity must however be specified by testing in particular the contribution of its other properties. In any event, in addition to taking into account the various recommendations aimed at combating the misuse of tramadol, including in France, the limitation of its prescription period to 3 months (ANSM, 2019), physicians should be aware of the deleterious effect of tramadol on executive function and consequently prioritize alternative solutions to its prescription whenever possible. Precaution in tramadol prescription in seniors is all the more crucial as these side effects of tramadol may worsen cognitive impairment in this population which is, in addition, more vulnerable to drug-induced adverse effects. Information to tramadol users should also be provided.

Acknowledgements The authors thank Stacy Largillière and Gérald Née for their significant contribution to the experimental investigations.

Funding EA-M was supported by the Togolese Ministry of Higher Education and Research (No. 525/MESR/SG/DBS) and the Normandy Association for Physiology Research (ANDREP).

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

- American Geriatrics Society (2009) Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 57:1331–1346
- ANSM (2019) Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioïdes-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
- Attouh-Mensah E, Loggia G, Schumann-Bard P, Morello R, Descatoire P, Marcelli C, Chavoix C (2020) Adverse effects of anticholinergic drugs on cognition and mobility: cutoff for impairment in a cross-sectional study in young-old and old-old adults. *Drugs Aging* 37:301–310
- Azmy SM, Abd El Fattah MA, Abd El-Rahman SS, Nada SA, Abdel Salam OME, El-Yamany MF, Nassar NN (2018) Does nicotine impact tramadol abuse? Insights from neurochemical and neurobehavioral changes in mice. *Neurotoxicology* 67:245–258
- Baghishani F, Mohammadipour A, Hosseinzadeh H, Hosseni M, Ebrahinzadeh-Bideskan A (2018) The effects of tramadol administration on hippocampal cell apoptosis, learning and memory in adult rats and neuroprotective effects of crocin. *Metab Brain Dis* 33:907–916
- Baldacchino A, Balfour DJK, Passetti F, Humphris G, Matthews K (2012) Neuropsychological consequences of chronic opioid use: a quantitative review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 36:2056–2068
- Bassiony MM, Youssef UM, Hassan MS, Salah El-Deen GM, El-Gohari H, Abdelghani M, Abdalla A, Ibrahim DH (2017) Cognitive impairment and tramadol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 37:61–66
- Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD (2015) Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 18:395–400
- Bertin P, Becquemont L, Corruble E, Derumeaux G, Falissard B, Hanon O, Pinget M, Forette F (2013) The therapeutic management of chronic pain in ambulatory care patients aged 65 and over in France: the S.AGES Cohort Baseline Data. *J Nutr Health Aging* 17:681–686
- Bigal LM, Bibeau K, Dunbar S (2019) Tramadol prescription over a 4-year period in the USA. *Curr Pain Headache Rep* 23:76
- Bouët V, Freret T, Toutain J, Divoux D, Boulouard M, Schumann-Bard P (2007) Sensorimotor and cognitive deficits after transient middle cerebral artery occlusion in the mouse. *Exp Neurol* 203:555–567
- Bravo L, Mico JA, Berrocoso E (2017) Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov* 12:1281–1291
- Brigman JL, Feyder M, Saksida LM, Bussey TJ, Mishina M, Holmes A (2008) Impaired discrimination learning in mice lacking the NMDA receptor NR2A subunit. *Learn Mem* 15:50–54
- Brigman JL, Graybeal C, Holmes A (2010) Predictably irrational: assaying cognitive inflexibility in mouse models of schizophrenia. *Front Neurosci* 4
- Bussey TJ, Padiain TL, Skilling EA, Winters BD, Morton AJ, Saksida LM (2008) The touchscreen cognitive testing method for rodents: how to get the best out of your rat. *Learn Mem (Cold Spring Harbor, NY)* 15:516–523
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR (2006) The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 46:1481–1486
- Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat M-C (2011) Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol* 72:898–904
- Chen KC, Baxter MG, Rodefer JS (2004) Central blockade of muscarinic cholinergic receptors disrupts affective and attentional set-shifting. *Eur J Neurosci* 20:1081–1088
- Christensen H, Maltby N, Jorm AF, Creasey H, Broe GA (1992) Cholinergic “blockade” as a model of the cognitive deficits in Alzheimer’s disease. *Brain* 115(Pt 6):1681–1699
- Chudasama Y, Bussey TJ, Muir JL (2001) Effects of selective thalamic and prefrontal cortex lesions on two types of visual discrimination and reversal learning. *Eur J Neurosci* 14:1009–1020
- Chudasama Y, Robbins TW (2003) Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *J Neurosci* 23:8771–8780
- Costa-Dias MJ, Oliveira AS, Martins T, Araújo F, Santos AS, Moreira CN, José H (2014) Medication fall risk in old hospitalized patients: a retrospective study. *Nurse Educ Today* 34:171–176
- Delotterie D, Mathis C, Cassel J-C, Dorner-Ciossek C, Marti A (2014) Optimization of touchscreen-based behavioral paradigms in mice: implications for building a battery of tasks taxing learning and memory functions. *PLoS One* 9
- Demetriou EA, DeMayo MM, Guastella AJ (2019) Executive function in autism spectrum disorder: history, theoretical models, empirical findings, and potential as an endophenotype. *Front Psychiatry* 10:753
- FDA (2005) Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers>. Accessed 7 May 2020
- Galizio M, Miller L, Ferguson A, McKinney P, Pitts RC (2006) Olfactory repeated discrimination reversal in rats: effects of chlordiazepoxide, dizocilpine, and morphine. *Behav Neurosci* 120:1175–1179
- Graf R, Longo JL, Hughes ZA (2018) The location discrimination reversal task in mice is sensitive to deficits in performance caused by aging, pharmacological and other challenges. *J Psychopharmacol (Oxford)* 32:1027–1036
- Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, Fine PG, Dworkin RH, Helme R, Jackson K, Parmelee PA, Rudy TE, Lynn Beattie B, Chibnall JT, Craig KD, Ferrell B, Ferrell B, Fillingim RB, Gagliese L, Gallagher R, Gibson SJ, Harrison EL, Katz B, Keefe FJ, Lieber SJ, Lussier D, Schmader KE, Tait RC, Weiner DK, Williams J (2007) An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 23:S1–43
- Haider S, Tabassum S, Perveen T (2016) Scopolamine-induced greater alterations in neurochemical profile and increased oxidative stress demonstrated a better model of dementia: A comparative study. *Brain Res Bull* 127:234–247
- Hedenmalm K, Slatery J, Skibicka-Stepien I, Kurz X, Morales D (2019) Prescribing patterns of tramadol in adults in IMS® primary care databases in France and Germany between 1 January 2006 and 30 June 2016. *Eur J Clin Pharmacol* 75:707–716
- Horner AE, Heath CJ, Hvostlef-Eide M, Kent BA, Kim CH, Nilsson SRO, Alsjö J, Oomen CA, Holmes A, Saksida LM, Bussey TJ (2013) The touchscreen operant platform for testing learning and memory in rats and mice. *Nat Protoc* 8:1961–1984
- Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Sharifzadeh M, Bagheri N (2016) Acute and chronic tramadol administration impair spatial memory in rat. *Res Pharm Sci* 11:49–57
- Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK, Rudebeck PH, Holmes A (2017) The neural basis of reversal learning: an updated perspective. *Neuroscience* 345:12–26
- Kim M-S, Jeon WK, Lee KW, Park YH, Han J-S (2015) Ameliorating effects of ethanol extract of *Fructus mume* on

- scopolamine-induced memory impairment in mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015:102734
- Kumar G, Talpos J, Steckler T (2015) Strain-dependent effects on acquisition and reversal of visual and spatial tasks in a rat touchscreen battery of cognition. *Physiol Behav* 144:26–36
- Lim J, Kim E, Noh HJ, Kang S, Phillips BU, Kim DG, Bussey TJ, Saksida L, Heath CJ, Kim CH (2019) Assessment of mGluR5 KO mice under conditions of low stress using a rodent touchscreen apparatus reveals impaired behavioural flexibility driven by perseverative responses. *Mol Brain* 12:37
- Logue SF, Gould TJ (2014) The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacol Biochem Behav* 123:45–54
- Mar AC, Horner AE, Nilsson SRO, Alsiö J, Kent BA, Kim CH, Holmes A, Saksida LM, Bussey TJ (2013) The touchscreen operant platform for assessing executive function in rats and mice. *Nat Protoc* 8:1985–2005
- Mehdizadeh H, Pourahmad J, Taghizadeh G, Vousoughi N, Yoonessi A, Naserzadeh P, Behzadfar L, Rouini MR, Sharifzadeh M (2017) Mitochondrial impairments contribute to spatial learning and memory dysfunction induced by chronic tramadol administration in rat: protective effect of physical exercise. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 79:426–433
- Mohler EG, Ding Z, Rueter LE, Chapin D, Young D, Kozak R (2015) Cross-site strain comparison of pharmacological deficits in the touchscreen visual discrimination test. *Psychopharmacology* 232:4033–4041
- Möller J, Laflamme L, Söderberg Löfdal K (2015) CYP2D6-inhibiting drugs and the increased risk of fall-related injuries due to newly initiated opioid treatment—a Swedish, register-based case-crossover study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 116:134–139
- Ng KFJ, Yuen TST, Ng VMW (2006) A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth* 18:205–210
- Nissen MJ, Knopman DS, Schacter DL (1987) Neurochemical dissociation of memory systems. *Neurology* 37:789–794
- Pelsöczy P, Lévy G (2017) Effect of scopolamine on mice motor activity, lick behavior and reversal learning in the IntelliCage. *Neurochem Res* 42:3597–3602
- Piipponiemi TO, Bragge T, Vauhkonen EE, Vartiainen P, Puoliväli JT, Sweeney PJ, Kopanitsa MV (2017) Acquisition and reversal of visual discrimination learning in APPSwDI/Nos2^{-/-} (CVN) mice. *Neurosci Lett* 650:126–133
- Prado VF, Janickova H, Al-Onaizi MA, Prado MAM (2017) Cholinergic circuits in cognitive flexibility. *Neuroscience* 345:130–141
- Romberg C, Bartko S, Wess J, Saksida LM, Bussey TJ (2018) Impaired object-location learning and recognition memory but enhanced sustained attention in M2 muscarinic receptor-deficient mice. *Psychopharmacology* 235:3495–3508
- Rostam-Abadi Y, Gholami J, Amin-Esmacili M, Safarcherati A, Mojtabai R, Ghadirzadeh MR, Rahimi H, Rahimi-Movaghar A (2020) Tramadol use and public health consequences in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*
- Seip-Cammack KM, Shapiro ML (2014) Behavioral flexibility and response selection are impaired after limited exposure to oxycodone. *Learn Mem* 21:686–695
- Shiga Y, Minami K, Shiraishi M, Uezono Y, Murasaki O, Kaibara M, Shigematsu A (2002) The inhibitory effects of tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M(3) receptors. *Anesth Analg* 95:1269–1273, table of contents
- Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yanagihara N, Shigematsu A (2001) Inhibition by tramadol of muscarinic receptor-induced responses in cultured adrenal medullary cells and in *Xenopus laevis* oocytes expressing cloned M1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 299:255–260
- Söderberg KC, Laflamme L, Möller J (2013) Newly initiated opioid treatment and the risk of fall-related injuries. A nationwide, register-based, case-crossover study in Sweden. *CNS Drugs* 27:155–161
- van Steenbergen H, Eikemo M, Leknes S (2019) The role of the opioid system in decision making and cognitive control: a review. *Cogn Affect Behav Neurosci* 19:435–458
- Talpos JC, Fletcher AC, Circelli C, Tricklebank MD, Dix SL (2012) The pharmacological sensitivity of a touchscreen-based visual discrimination task in the rat using simple and perceptually challenging stimuli. *Psychopharmacology* 221:437–449
- Thienel R, Kellermann T, Schall U, Voss B, Reske M, Halfter S, Sheldrick AJ, Radenbach K, Habel U, Shah NJ, Kircher T (2009) Muscarinic antagonist effects on executive control of attention. *Int J Neuropsychopharmacol* 12:1307–1317
- Thonnard D, Callaerts-Vegh Z, D'Hooge R (2019) Differential effects of post-training scopolamine on spatial and non-spatial learning tasks in mice. *Brain Res Bull* 152:52–62
- Tian F, Li C, Wang X, Ren S, Li N, Liu Q, Zhou S, Lu Y, Zhao D, Chen X (2015) Comparative study on pharmacokinetics of a series of anticholinergics, atropine, anisodamine, anisodine, scopolamine and tiotropium in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 40:245–253
- Zakaryae H, Mollazadeh J, Aflakseir A, Khormaei F, Soofi A (2012) Cognitive impairment in methamphetamine buprenorphin and tramadol users. *Eur J Sci Res* 68:321–327
- Zeleznikow-Johnston A, Burrows EL, Renoir T, Hannan AJ (2017) Environmental enrichment enhances cognitive flexibility in C57BL/6 mice on a touchscreen reversal learning task. *Neuropharmacology* 117:219–226
- Ziad A, Olekhovitch R, Ruiz F, Berr C, Bégaud B, Goldberg M, Zins M, Mura T (2018) Anticholinergic drug use and cognitive performances in middle age: findings from the CONSTANCES cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:1107–1115
- Zola-Morgan S, Squire LR (1984) Preserved learning in monkeys with medial temporal lesions: sparing of motor and cognitive skills. *J Neurosci* 4:1072–1085

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

**TROISIÈME PARTIE : ROLE PREVENTIF DE LA PRATIQUE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE,
COGNITIVE ET SOCIALE SUR LA PERTE DE MOBILITE ET LE FONCTIONNEMENT
COGNITIF DES SÉNIORS**

I. Effets de la pratique d'activités sur les capacités cognitives et de mobilité

Le terme « pratique d'activités » fait ici référence aux trois types d'activités classiquement reconnus comme permettant d'alimenter la RC, à savoir les activités physiques, cognitives et sociales, comme indiqué ci-dessus. Les effets de chacune d'elles seront présentées successivement. Par ailleurs, bien que la pratique d'activités influence de nombreux facteurs (psychologiques, comportementaux, ...), dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons uniquement à ses effets sur les capacités cognitives et de mobilité (marche et chute essentiellement).

A. Bienfaits de la pratique d'activités physiques sur les performances cognitives et de mobilité

De nombreuses études ont démontré les effets bénéfiques de l'AP sur la cognition, sur la mobilité et sur les 2 à la fois, notamment chez le sujet âgé (pour revue, Falck et al., 2019). Le débat n'est plus dans la démonstration de ses effets mais elle se poursuit sur le type d'AP le plus efficace, l'ampleur de ses effets, les populations concernées, les paramètres d'AP susceptibles d'offrir les meilleures améliorations, ou bien encore sur les domaines cognitifs sur lesquels l'AP aurait le plus d'effets bénéfiques. Nous allons donc commencer par définir ce qu'est une AP, préciser comment elle peut être mesurée, puis détailler les trois paramètres influençant le plus son efficacité. Nous poursuivrons avec les questionnaires d'AP pour ensuite terminer avec les bienfaits d'une pratique d'AP sur les performances cognitives et de mobilité.

a) Définition et mesure de l'activité physique

L'AP désigne tous les mouvements que l'on effectue, notamment dans le cadre des loisirs ou sous forme d'exercices, sur le lieu de travail ou encore pour se déplacer d'un endroit à l'autre. Elle est définie comme tout mouvement corporel produit par contraction des muscles squelettiques qui entraîne une dépense énergétique (Caspersen et al., 1985). Néanmoins, cette dépense énergétique induite par le mouvement dépend de la combinaison des différents paramètres de l'AP, à savoir la fréquence, l'intensité et la durée. Étant donné l'importance de ces trois paramètres dans l'évaluation de l'AP et dans ce travail de thèse, nous présenterons les points clés de chacun.

- **La fréquence** est le nombre de fois où l'AP est pratiquée ; elle s'exprime le plus souvent en nombre de séances ou périodes par semaine, sur deux semaines ou par mois.

- **La durée** représente le temps pendant lequel une AP est pratiquée au cours d'une séance. Elle s'exprime le plus souvent en minutes et peut être cumulée sur un ou plusieurs jours (seules les durées d'au moins dix minutes sont comptabilisées) (Vuillemin, 2011).
- **L'intensité** fait référence au niveau d'effort fourni par la personne lors de la pratique d'une activité (pour revue, Piercy et al., 2018). L'intensité de l'exercice peut être mesurée via différentes méthodes comme le calcul du pourcentage du Volume maximal d'Oxygène consommé (VO₂-max), la fréquence cardiaque maximale (F_{cmax}) ou la fréquence cardiaque de réserve (FCR = F_{cmax} – F_{crepos}). L'AP peut aussi être mesurée en fonction de la dépense énergétique qu'elle induit, exprimée en équivalents métaboliques, encore appelés MET pour « Metabolic Equivalent Task ». La valeur en MET de l'activité est calculée par rapport à l'état de repos. Une personne moyenne au repos ou assise sur une chaise dépense 1 MET, ce qui équivaut à 3.5 ml d'oxygène /kg/mn ou à 1 kcal/kg de poids corporel/h. Ainsworth et ses collaborateurs (2011) ont développé le compendium des AP qui liste le coût énergétique, en METs, des principales AP de l'homme, dans 21 catégories différentes (ex : les activités sportives, domestiques, de loisirs et les métiers), ce qui permet notamment de surveiller le niveau d'AP des personnes et de faciliter les comparaisons entre les études. Par ailleurs, l'intensité de l'AP a été classée en quatre niveaux (Pate, 1995) : 1) inactivité, ou sédentarité, lorsqu'aucune activité physique n'est rapportée (ex : lire en position assise) ; 2) activité légère, lorsque la dépense énergétique est < 3 METs (ex : marche à 4 km/h) ; 3) activité modérée, lorsque elle est comprise entre 3 et 4 METs (ex : marche à 5 ou 6 km/h) ; 4) activité vigoureuse, lorsqu'elle est ≥ 6 METs (ex : marche en montée à environ 5 km/h) (Ainsworth et coll., 2005). Cette mesure de l'intensité de l'AP, en 4 niveaux d'intensité basés sur le nombre de METs, est aujourd'hui la plus couramment utilisée (Sattler et al., 2020).

Les effets de l'AP dépendent de la combinaison de ces 3 paramètres. Pour que l'AP soit bénéfique pour la santé, il est ainsi recommandé de « pratiquer au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue » (OMS, 2010b). La dépense énergétique apparaît donc comme un paramètre de l'AP essentiel à connaître, relativement aisé à identifier grâce au compendium des activités, si on veut pouvoir préciser la relation entre l'AP et la santé.

b) Les questionnaires d'activité physique

Il existe de très nombreux questionnaires d'AP. Certains ne s'intéressent qu'à la fréquence de l'AP, d'autres également à sa durée, et d'autres encore aux 3 paramètres (c-a-d fréquence, durée et intensité). Le tableau II résume les principales caractéristiques de 11 questionnaires d'AP souvent utilisés dans la littérature depuis 2011. Il ne s'agit donc pas d'une liste exhaustive. Tous les questionnaires inclus dans ce tableau ont été récemment analysés (Sattler et al., 2020), à l'exception du questionnaire ONAPS-PAQ qui n'a été publié qu'en 2021 et qui est particulièrement pertinent pour évaluer à la fois le comportement sédentaire et l'AP (Charles » et al., 2021). Certains de ces questionnaires n'ont été validés que chez une faible population (32 sujets pour le mLTPA-Q et le PASB-Q) mais les autres, sur une population relativement conséquente dont 4 chez plus de 1800 sujets (Cambridge Index, EPAQ2, LAPAQ et PASE). Sattler et ses collaborateurs ont évalué la fiabilité et la validité de construction de 40 auto-questionnaires d'AP ; les 11 inclus dans notre tableau sont ceux les plus souvent utilisés, de fiabilité suffisante et dont les tests d'hypothèses pour la validité de construction sont disponibles. Pour être inclus dans la revue de Sattler et coll. (2020), les questionnaires d'AP devaient répondre aux critères de qualité méthodologique de conception et d'évaluation des études élaborés par les listes de contrôle COSMIN (Mokkink et al., 2018) ainsi qu'à certains critères en lien avec un questionnaire d'AP ; les questionnaires sélectionnés devaient notamment couvrir au moins un domaine d'AP (activité professionnelle, de loisirs dont sportives, ménagères ou lors de mobilité/transport) et la population utilisée pour la validation des questionnaires devait inclure au moins des personnes âgées. Il faut toutefois noter que certains questionnaires s'intéressaient essentiellement à des participants plus jeunes, comme le questionnaire Active-Q ou ONAPS-PAQ (dès l'âge de respectivement, 20 et 18 ans). Par ailleurs, il n'y avait pas toujours d'analyse en sous-groupe permettant de cibler spécifiquement les résultats des personnes âgées.

Comme on peut le voir dans le tableau II, les caractéristiques des principaux questionnaires d'AP sont les suivantes :

- Le nombre de questions varie de 4 (mLTPA-Q) à 85 (EPAQ2) selon le questionnaire. Les modalités de réponses à ces questions sont également hétérogènes avec le plus souvent des questions ouvertes, auxquelles peuvent s'ajouter des questions à choix unique ou multiples ou encore des réponses par oui ou non.
- Les domaines d'AP évalués sont divers incluant systématiquement les loisirs sportifs mais également aussi fréquemment les autres loisirs, les activités ménagères, l'activité professionnelle passée ou en cours si présente, ainsi que la mobilité et les transports.
- La plupart des questionnaires (CHAMPS, EPAQ2, IPAQ-SF, LAPAQ, mLTPA-Q, ONAPS-PAQ, PASB-Q, PASE) prennent en compte les trois paramètres de l'AP, à savoir la durée, la

fréquence et l'intensité. Seuls le GPPAQ et le Cambridge index ne s'intéressent qu'à la durée et l'Active-Q, qu'à la fréquence et à la durée.

- Le niveau d'intensité de l'AP est évalué de manière globale, comme par exemple pour la PASE ou la Cambridge index, ou par niveau d'intensité croissant comme pour le CHAMPS, l'ONAPS-PAQ ou encore la LAPAQ qui classent les intensités de légère à vigoureuse.
- La période d'évaluation est généralement assez courte. Elle porte sur une semaine type pour GPPAQ, l'IPAQ-SF, ONAPS-PAQ, la PASB-Q, la PASE, sur 2 semaines pour la LAPAQ et sur 4 semaines pour la mLTPA-Q. Elle porte toutefois sur une période de 12 mois pour l'Active-Q, la Cambridge index, et l'EPAQ2.
- Le système de cotation est très hétérogène. Le score d'AP est soit exprimé en fonction de l'intensité de l'AP exprimée en MET sur une semaine comme dans les questionnaires IPAQ-SF ou le CHAMPS, soit exprimé en fonction de la durée de l'AP sur une semaine comme par exemple dans les questionnaires mLTPA-Q ou ONAPS-PAQ.

Nom	Auteurs	Année	Population utilisée pour la validation	Population ciblée	Âge	Nombre d'items	Type de questions	Paramètres étudiés (F, D, I)	Période évaluée	Domaines évalués			Niveau d'intensité des activités			Cotation		
										P	C	S	P	C	S	P	C	S
			<i>Nombre participants / nombre sollicités</i>															
Active-Q	Bonn et al.	2012	148/167	Adultes	20 à 65 ans	9 à 47 (en fonction des réponses)	Questions choix multiple Questions choix unique	F, D	12 mois	Loisirs (dont sports), activités ménagères, activité professionnelle, mobilité			Non			MET-h/day, kJ/day		
Cambridge Index	España-Romero et al.	2014	1689/1829	Adultes	60 à 64 ans	4	Questions ouvertes Questions choix unique	D	12 mois	Loisirs (dont sports), activité professionnelle			Total			4 catégories (Actif, modérément actif, modérément inactif et inactif)		
CHAMPS	Colbert et al.	2011	56/70	PA	65 à 90 ans	41	Oui/non Questions ouvertes Questions choix unique	F, D, I	4 mois	Loisirs (dont sports), activités ménagères			De légère à vigoureuse			MET-h/week frequency/week		
EPAQ2	España-Romero et al.	2014	1689/1829	Adultes	60 à 64 ans	85	Questions ouvertes	F, D, I	12 mois	Loisirs (dont sports), activité professionnelle, activités ménagères, mobilité			Total, léger, modéré, vigoureux, modéré à vigoureux			MET-h/week		
GPPAQ	Ahmad et al.	2015	298	Adultes	60 à 74 ans	16	Oui/non Questions ouvertes	D	1 semaine	Activité professionnelle, activités ménagères, mobilité			Actif, modérément actif, modérément actif ou inactif			hr/week		

Nom	Auteurs	Année	Population utilisée pour la validation	Population ciblée	Âge	Nombre d'items	Type de questions	Paramètres étudiés (F, D, I)	Période évaluée	Domaines évalués			Niveau d'intensité des activités			Cotation		
										P	C	S	P	C	S	P	C	S
			<i>Nombre participants / nombre sollicités</i>															
IPAQ-SF	Grimm et al.	2012	127	Adultes	50 à 87 ans	7	Questions ouvertes	F, D, I	1 semaine	Loisirs (dont sports), activités ménagères, mobilité			Total, modérée, vigoureuse, marche			MET-min/week		
LAPAQ	Koolhaas et al.	2018	1410/3156	PA	51 à 94 ans	18	Oui/non Questions choix unique	F, D, I	2 semaines	Loisirs (dont sports), activités ménagères, mobilité			Total, léger, modéré, vigoureux			Min/2 weeks		
mLTPA-Q	Fowles et al.	2017	32/35	Adultes	-	3	Questions ouvertes	F, D, I	4 semaines	Loisirs (dont sports)			Total, léger, modéré, ardu, modéré à ardu			Min/week		
ONAPS-PAQ	Charles et al.	2021	131	Adultes	18 à 69 ans	21	Oui/non Questions choix unique	F, D, I	1 semaine	Loisirs (dont sports), activité professionnelle, activités ménagères, mobilité			Total, léger, modéré, vigoureux			Min/week		
PASB-Q	Fowles et al.	2016	32/35	Adultes	-	4	Questions ouvertes Questions choix unique	F, D, I	1 semaine	Aerobic et muscle Strengthening Physical Activity, and perceived Aerobic Fitness			Modéré à vigoureux, renforcement musculaire			Min/week frequency/week		
PASE	Washburn et al.	1993	396/2024	PA	65 à 99 ans	12	Questions choix unique Questions ouvertes pour activités de loisirs	F, D, I	1 semaine	Loisirs (dont sports), activité professionnelle, activités ménagères, mobilité			Total			Weighted total score h/day		

Tableau 4 : Caractéristiques des principaux questionnaires d'activité physique

Abbreviations : PA, personnes âgées ; D, durée ; F, fréquence ; I, intensité ; P, physique ; C, cognitive ; S, social

c) **Bienfaits de l'activité physique sur les performances cognitives**

Faire de l'exercice physique est important pour le maintien de la santé cognitive chez les personnes âgées (pour revues, Falck et al., 2019 ; Northey et al., 2018). Les données de la littérature suggèrent que l'entraînement physique est essentiellement bénéfique pour les fonctions exécutives et la mémoire (pour revues, Colcombe & Kramer, 2003 ; Northey et al., 2018). En outre, les effets de l'entraînement physique sur les fonctions exécutives dépendraient du type d'entraînement, l'entraînement en aérobic semblant le plus bénéfique (pour revue, Barha et al., 2017). Les effets bénéfiques de la PA sur les fonctions cognitives ont été largement démontrés chez les enfants et chez les adultes âgés et semblent pouvoir être obtenus tout au long de la vie (pour revue, Erickson et al., 2019). Il existe également des preuves solides indiquant que pratiquer de l'AP d'intensité faible à élevée est associée à une réduction du risque de déclin cognitif et du TNC majeur, y compris la MA (pour revue, Wang et al., 2021). Ainsi par exemple, une méta-analyse de 10 études prospectives portant sur plus de 20 000 participants montre que la réduction du risque de développer une MA est de 40% chez les personnes physiquement actives comparées à celles physiquement inactives (pour méta-analyse, Beckett et al., 2015). Par ailleurs, les études chez l'homme, comme celles chez l'animal, indiquent que le bénéfice de l'entraînement physique sur les fonctions cognitives serait plus marqué chez les femmes que chez les hommes âgés (pour revue, Barha et al., 2017). L'AP semble en outre être bénéfique aussi bien chez les personnes fragiles que chez celles non fragiles (Bherer, 2015). En ce qui concerne les personnes âgées modérément fragiles, une étude interventionnelle a notamment montré qu'un programme d'exercices de 3 mois, comprenant des exercices combinés d'aérobic et de renforcement musculaire, améliorerait plusieurs domaines cognitifs, à savoir la vitesse de traitement de l'information, le contrôle exécutif et la mémoire de travail (Langlois et al., 2013). Trois mois de pratique d'AP améliorent également les fonctions cognitives chez les personnes très fragiles (Bherer, 2012).

Les trois paramètres de l'AP détaillés ci-dessus conditionnent également les bienfaits cognitifs. En ce qui concerne la **fréquence**, l'AP doit de préférence être répartie sur toute la semaine. Une répartition sur au moins 3 jours par semaine permet de réduire le risque de blessure et d'éviter une fatigue excessive (pour revue, Piercy et al., 2018). D'après certaines études, les bienfaits cognitifs de l'AP seraient toutefois visibles dès deux séances par semaine (Albinet et al., 2016 ; Maillot et al., 2012). A noter cependant que plus la durée du programme est longue (durée moyenne de 4 à 6 mois), plus la fréquence nécessaire pour observer des bienfaits cognitifs pourra être courte (Audiffren et al., 2011). En ce qui concerne la **durée** de la séance, selon la méta-analyse de Colcombe et Kramer (Colcombe & Kramer, 2003), les séances de 31 à 45 minutes apporteraient davantage de bienfaits cognitifs que celles d'une durée plus courte (15 à 30 minutes) ou plus longue (de 46 et 60 minutes). Cette durée de 30 min d'exercice quotidien est également retrouvée dans les guidelines de l'American College of Sports

Medicine (ACSM) de 2018 qui ont été reprises et adaptées en France par le guide de promotion, consultation et prescription médicale d'AP et sportive pour la santé chez les adultes (HAS, 2018). Concernant l'**intensité**, un nombre croissant de preuves suggère que les performances cognitives des adultes de plus de 50 ans sont améliorées dès la réalisation d'un exercice d'intensité modérée pendant 45-60 minutes par session et pratiqué pendant au moins 6 mois (pour revue, Northey et al., 2018). Une méta-analyse récente indique que l'AP d'intensité modérée est celle la plus couramment utilisée mais qu'il n'existe pas suffisamment de données pour déterminer les paramètres (intensité, durée, ...) qui seraient les plus efficaces sur les fonctions cognitives (Erickson et al., 2019).

d) Bienfaits de la pratique d'activité physique sur la mobilité

Il existe une littérature abondante sur les effets de l'AP sur les capacités physiques mais beaucoup moins sur ses effets sur la mobilité elle-même.

L'AP est considérée depuis longtemps comme un des modérateurs extrinsèques les plus reconnus et bénéfiques pour la santé physique. En 2007, les directives de l'American College of Sports Medicine dans ce domaine suggéraient qu'une combinaison d'entraînement aérobic, d'entraînement contre résistance, de flexibilité et d'entraînement de l'équilibre constituait un entraînement à composantes multiples particulièrement efficace pour améliorer les capacités physiques, probablement en raison des avantages complémentaires et divers de l'exécution de différents types d'entraînement physique (Nelson et al., 2007). Par exemple, les exercices d'aérobic améliorent spécifiquement la forme cardiovasculaire (Fleg, 2012), tandis que ceux contre résistance améliorent spécifiquement la force musculaire, la puissance, la mobilité et l'équilibre (Hunter et al., 2004 ; Orr et al., 2008). Dans leur récente méta-analyse portant sur des personnes âgées de plus de 60 ans (en bonne santé et sujets MCI), Falck et ses collaborateurs (pour revue, Falck et al., 2019) ont mis en évidence que c'était surtout sur la capacité fonctionnelle et sur la force corporelle que l'AP, quelle que soit la modalité, serait la plus efficace ; elle n'entraînerait que de faibles améliorations de l'équilibre et de la souplesse et aucune amélioration significative sur la vitesse de marche et sur le risque de chute. Ces résultats sont très différents d'une méta-analyse plus ancienne qui montrait que les exercices physiques amélioraient à la fois la vitesse de marche et l'équilibre, mais qu'ils n'amélioraient pas significativement les performances au Timed Up and Go (considéré comme mesure de la capacité fonctionnelle) (pour méta-analyse, Chou et al., 2012). Des effets bénéfiques de l'AP sur la mobilité de patients âgés à mobilité réduite et/ou handicapés physiques (pour revue, de Vries et al., 2012) ainsi que sur la marche et sur le risque de chute des sujets MCI ou atteints de TNC majeurs (pour revue, Allali & Verghese, 2017) ont également été rapportés.

Ces résultats divergents des effets de l'AP sur la mobilité pourraient notamment s'expliquer par le type d'exercices proposés et la population étudiée.

Si l'AP semble plus efficace pour améliorer les fonctions physiques chez les personnes en bonne santé que chez celles fragiles (pour revue, Falck et al., 2019), elle est néanmoins également bénéfique pour améliorer la mobilité des personnes âgées ayant des troubles cognitifs (pour revue, Allali & Verghese, 2017) ou à mobilité réduite (pour revue, de Vries et al., 2012).

Par ailleurs :

- Les effets bénéfiques de l'AP diminueraient avec l'âge (pour revue, Falck et al., 2019).
- Pratiquer une AP tout au long de sa vie serait bénéfique sur la mobilité à un âge avancé. Une étude menée chez 1155 adultes âgées (74,8 ans \pm 7.3) ayant rapporté rétrospectivement le niveau d'AP qu'ils avaient à mi-vie, suggère que pratiquer une AP au milieu de la vie est associé à une meilleure mobilité lors du vieillissement (Patel et al., 2006). Une AP modérée à vigoureuse au milieu de leur vie serait par ailleurs plus efficace qu'une AP moindre.

e) Bienfaits de la pratique d'activité physique sur la cognition et sur la mobilité à la fois

Les études qui se sont intéressées à la fois aux effets cognitifs et de la mobilité induits par la pratique d'AP confirment les données ci-dessus, renforçant l'intérêt de l'AP pour améliorer non seulement les capacités physiques mais aussi les capacités cognitives. Par exemple, faire des exercices de musculation et d'aérobic pendant 3 mois, à raison de 3 fois par semaine, améliore à la fois les fonctions physiques et cognitives (Langlois et al., 2013). L'intérêt de l'exercice physique pour améliorer à la fois les fonctions physiques et cognitives a été confirmé par la méta-analyse de Falck et de ses collaborateurs qui portait sur 48 essais contrôlés randomisés chez des personnes âgées de 60 ans et plus (pour revue, Falck et al., 2019). En outre, une revue systématique récente incluant 34 articles montre aussi que le programme d'exercice Otago, comprenant essentiellement 4 types d'exercices personnalisés et progressifs (activités d'échauffement, entraînement de la force, de l'équilibre et de la marche), améliore les fonctions cognitives, la force musculaire et l'équilibre et diminue le risque de chute chez les personnes âgées à risque de chute (pour revue, Yang et al., 2022).

f) Mécanismes d'action

Les mécanismes biologiques impliqués dans ces bienfaits de AP sont variés (Vainshtein et al., 2022) (Figure 6). L'AP, en particulier la musculation, agit sur de nombreux facteurs en augmentant notamment la synthèse des protéines musculaires, la myogenèse, la biogenèse mitochondriale, et en réduisant les facteurs inflammatoires et en particulier via la sécrétion de myokines qui incluent les facteurs neurotrophiques. L'AP agit également sur le métabolisme de l'insuline, et notamment sur le facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-1) (pour revue, Alizadeh Pahlavani, 2022 ; Oudbier et al., 2022). Les entraînements aérobiques amélioreraient l'oxygénation du cerveau, y compris chez les sujets âgés en bonne et en mauvaise santé (pour méta-analyse, Bouaziz et al., 2018) alors que les entraînements contre résistance augmenteraient le facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-1) en stimulant la neurogenèse hippocampique (Novaes Gomes et al., 2014). Il a également été montré que l'activité physique stimulerait la neurogenèse hippocampique et la synaptogenèse sous l'effet conjugué de l'accroissement du débit sanguin cérébral et de la libération de brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) et d'IGF-1 (Schmolsky et al., 2013). Ceci est également vrai chez les patients atteints de MA puisque leur taux de BDNF s'élève de façon aussi significative que chez les sujets sains (Coelho et al., 2014).

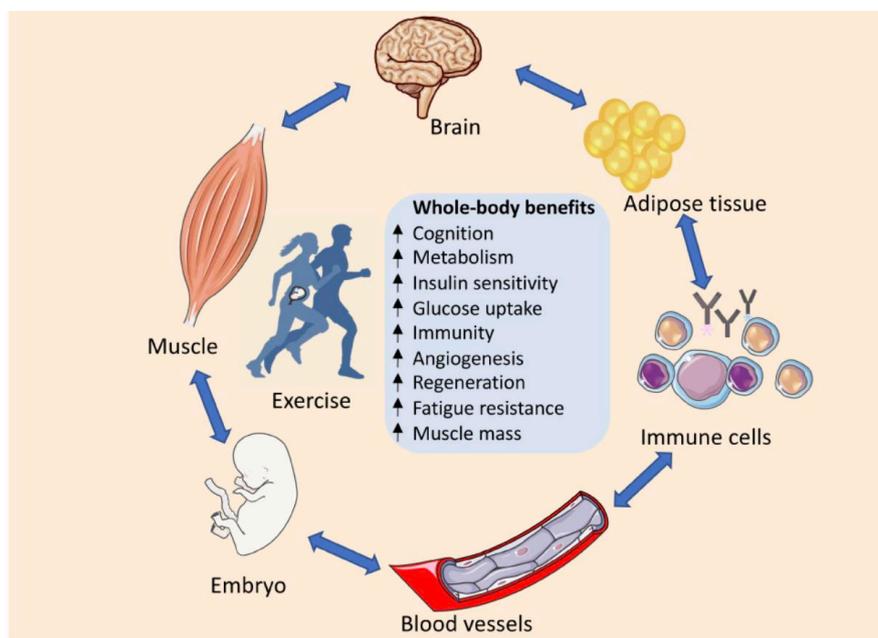


Figure 6 : Les nombreux avantages systémiques de l'exercice régulier et son impact sur la santé (adapté de Vainshtein et al., 2022)

L'activation de divers tissus, de systèmes organiques et de leurs sécrétomes pendant l'exercice physique conduit à des améliorations du métabolisme, de la cognition, de l'immunité, de l'angiogenèse et de la vitalité générale.

En ce qui concerne les relations entre AP et cognition, les modèles animaux démontrent de manière cohérente que l'exercice physique, en particulier l'entraînement aérobie, améliore la santé cognitive par le biais de 3 mécanismes distincts : (1) la neurogenèse hippocampique (création de nouveaux neurones) ; (2) l'angiogenèse cérébrale (création de nouveaux vaisseaux sanguins dans le cerveau) ; et (3) les changements dans les facteurs inflammatoires (Cotman et al., 2007). Ces effets bénéfiques résulteraient donc en partie d'une augmentation de la plasticité fonctionnelle (Liu-Ambrose et al., 2013) et d'une amélioration de la connectivité fonctionnelle (Suo et al., 2016). Une autre étude combinant un questionnaire d'activité physique (le Minnesota leisure-time activities Questionnaire) et plusieurs techniques d'imagerie cérébrale (dont la TEP-FDG et l'IMR anatomique) suggère que les effets bénéfiques de la pratique d'AP sur le fonctionnement cognitif global se ferait via de moindres lésions de la substance blanche et une meilleure intégrité neuronale (Wirth et al., 2014).

Quant aux aspects temporels et aux mécanismes neuronaux sous-tendant les relations entre les 2 types d'amélioration induites par l'AP (cognitives et mobilités), ils ne sont pas encore clairement établis. On sait néanmoins que l'AP stimule des facteurs de croissance qui ont une influence positive à la fois sur les fonctions cognitives et sur la mobilité, comme l'IGF-1 (pour revue, Falck et al., 2019). Il a aussi été suggéré que l'amélioration de la mobilité consécutive à l'AP, et notamment la réduction des chutes, serait due en partie à l'amélioration des fonctions cognitives et de la plasticité fonctionnelle associée induites par l'AP (Liu-Ambrose et al., 2013).

B. Bienfaits de la pratique d'activités cognitives sur les performances cognitives et de mobilité

Les données concernant les liens étroits entre la marche et les fonctions cognitives, qui ont été présentées en détails dans la 1^{ère} partie de cette thèse, suggèrent que la pratique d'activités cognitives et des interventions basées sur des entraînements cognitifs pourraient améliorer à la fois les fonctions cognitives et motrices, ce qui, comme nous le verrons ci-dessous, a été confirmé par de nombreuses études.

Avant de préciser les bienfaits d'une activité cognitive, sur les performances cognitives puis sur la mobilité, comme pour l'AP, nous commencerons par définir ce qu'est une activité cognitive et préciser comment elle est mesurée.

a) Définition et mesure de l'activité cognitive

De nombreuses définitions d'une activité cognitive ont été proposées dans la littérature. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons retenu les définitions ci-dessous qui sont les plus classiquement utilisées actuellement. Selon Wilson et ses collaborateurs (Wilson et al., 1999), une activité est considérée comme cognitive si le traitement de l'information y est central et si les exigences physiques et sociales y sont minimales. Stern et Munn (2010) parlent plutôt d'activité de loisirs cognitive qu'ils définissent comme toute activité qui exige une réponse mentale de la part de la personne qui y participe comme lire, regarder un film, ou jouer d'un instrument de musique.

Les mesures de la pratique d'activités cognitives basées sur les 3 paramètres classiquement utilisés pour l'activité physique, comme vu ci-dessus, à savoir la durée, la fréquence et l'intensité des activités cognitives sont très rares.

- En ce qui concerne **la fréquence**, deux types de mesure d'auto-déclaration sont généralement utilisés : des échelles de Likert, de 1 (jamais) à 9 (tous les jours) par exemple (Hultsch et al., 1993), ou des classes de fréquences comme « tous les jours ou presque », « plusieurs fois/sem », « plusieurs fois/mois », « plusieurs fois/an », et « une fois/an ou moins » (Wilson et al., 1999). En revanche, il n'existe pas de donnée, à notre connaissance, sur la fréquence d'activité souhaitable pour maintenir ou améliorer ses capacités cognitives.
- La notion de **durée** des activités cognitives que pratiquent les individus est généralement peu abordée dans la littérature. Cette notion de durée est cependant présente dans les études portant sur des interventions mais est très variable selon les études. La durée des sessions peut varier de 30 à 90 minutes et celle de la période des interventions peut aller de 3 heures à plus de 100 heures et peut s'étaler sur 2 ans (pour revue, Bin-Yin et al., 2017). Les interventions cognitives prennent donc du temps. Malheureusement, personne n'a observé d'interaction entre la durée et l'étendue de l'amélioration.
- **L'intensité** des activités intellectuelles a été évaluée par de très rares auteurs et seulement pour quelques items. A notre connaissance, seuls Wilson et ses collaborateurs (1999) s'y sont intéressés. Ils ont utilisé un panel de 30 personnes (10 psychologues docteurs et 20 non-initiés) pour identifier l'intensité de l'activité cognitive impliquée dans 7 activités de base, en utilisant une échelle de Lickert à 5 points. Le niveau d'intensité identifié variait relativement peu puisqu'il allait de 2.2 (pour « regarder la télévision ») à 3.4 pour « lire un livre » en passant par 2.9 pour « lire le journal » ou « lire un magazine »).

b) Les questionnaires d'activités cognitives

S'il existe de nombreux outils pour évaluer les capacités cognitives d'un individu, il n'existe en revanche que très peu d'outils permettant de mesurer ses activités cognitives. Les capacités ou performances cognitives d'un individu sont classiquement évalués par des tests neuropsychologiques globaux ou ciblant une fonction cognitive particulière, que ce soit en clinique, notamment lors de consultations neurologiques et gériatriques, ou lors de protocoles de recherche. Cependant, mesurer la participation dans des activités cognitives est complexe et les différentes études qui se sont intéressées à ce domaine ont utilisé des méthodes variées, qu'il s'agisse notamment de la nature ou du nombre d'activités examinées, ou de la manière dont les informations des participants ont été recueillies et quantifiées (Wilson et al., 1999).

Dans le domaine cognitif, il n'existe pas de **questionnaire** validé comme ceux qui ont été développés pour l'AP. Pour quantifier l'activité cognitive, certains auteurs n'ont utilisé que les fréquences de participation à un certain nombre d'activités cognitives. Ainsi, après avoir développé un questionnaire permettant d'évaluer la fréquence de participation à 25 activités cognitives au cours de la vie, impliquant principalement la recherche ou le traitement d'informations et où la participation physique ou sociale devait être minimale, Wilson et ses collaborateurs (Wilson et al., 2003) ont réalisé de nombreuses études utilisant ce mode d'évaluation pour étudier les effets d'un style de vie cognitif sur le vieillissement cognitif normal et pathologique (par exemple : Landau et al., 2012 ; Wilson et al., 2021). Cette même équipe a également utilisé un questionnaire abrégé, à nouveau basé sur la fréquence de participation mais portant seulement sur sept activités (Rajan et al., 2015).

Une seule étude semble avoir estimé à la fois la fréquence et l'intensité de certaines activités cognitives (Wilson et al., 1999). Cette mesure de l'activité cognitive a été déterminée pour 7 activités de base considérées comme peu exigeantes sur le plan physique ou social, dont 3 concernaient la lecture : regarder la télévision, écouter la radio, lire des journaux, lire des magazines, lire des livres, aller au musée, et jouer à des jeux tels que les cartes, les dames, les mots croisés ou d'autres puzzles. Chacune de ces activités, à l'exception du musée, a été sous-divisée de la manière suivante : en 12 types de programme télévisé (jeux télévisés, opéras, programmes éducatifs, ...), 9 types d'émission de radio (informations, sports, news, jazz, ...), 11 sections lues dans les journaux (publicités, finances, bandes dessinées), 6 types de livre (fictions, loisirs, religieux, ..), 6 types de magazine (actualités et opinions, information, culture populaire) et en 6 types de jeux (chance, stratégie, récupération de mots, ...). La fréquence de participation et le niveau d'intensité de l'activité ont chacun été coté sur une échelle à 5 points (de tous les jours ou presque à une fois/an ou moins pour la fréquence, et de manière subjective pour l'intensité, en fonction du niveau d'effort cognitif considéré comme impliqué dans l'activité).

Comme indiqué ci-dessus, le niveau d'intensité de ces activités cognitives a été validé par un panel de 30 personnes. Un score composite a ensuite été calculé en multipliant la fréquence de chaque activité de base par le score d'intensité correspondant.

De manière étonnante, ces auteurs n'ont plus utilisé cette méthode d'évaluation par la suite puisque leurs études ultérieures ne s'intéressent plus qu'à la fréquence de participation à des activités cognitives, la notion d'intensité n'étant donc plus prise en compte (par exemple : Landau et al., 2012 ; Rajan et al., 2015 ; Wilson et al., 2003, 2021). Et enfin, aucune étude n'a combiné la durée, la fréquence et l'intensité de l'activité cognitive.

Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons à l'impact des activités cognitives sur la cognition, puis dans un second temps à leur impact sur la mobilité.

c) Bienfaits de la pratique d'activités cognitives sur les performances cognitives

Rares sont les études qui se sont intéressées aux bienfaits d'activités cognitives régulières. Certaines études ont toutefois montré que, chez des sujets sains, âgés de 65 ans et plus, les performances cognitives étaient positivement corrélées à leurs activités cognitives telles que mesurées par un score composite de fréquence et d'intensité (Wilson et al., 1999). Plusieurs études menées auprès de personnes âgées ont également montré que participer fréquemment à des activités cognitives était associé à de bonnes fonctions cognitives (Wilson et al., 1999), à une réduction du déclin cognitif (Hultsch et al., 1999 ; Wilson et al., 2003), et à une réduction du risque de TNC majeurs (Stern & Munn, 2010 ; Verghese et al., 2003). Une fréquence élevée d'activité cognitive dans le passé est aussi associée à de meilleures fonctions cognitives dans la vieillesse (Wilson et al., 2005). En outre, un mode de vie cognitivement actif pendant la vieillesse, à nouveau déterminé par la fréquence de participation à des activités cognitives, prédirait le niveau cognitif global l'année suivante (Wilson et al., 2012) et pourrait retarder de 5 ans l'apparition de TNC majeur dans la MA (Wilson et al., 2021).

De rares études se sont par ailleurs intéressées aux fonctions cognitives améliorées par l'engagement dans des activités cognitives. Il a notamment été montré que les fonctions cognitives améliorées par les activités cognitives que pratiquent actuellement les personnes âgées (âge moyen : 80 ans) étaient essentiellement la mémoire sémantique et la vitesse de traitement de l'information visuelle (Wilson et al., 2005).

Parallèlement à cette pratique d'activités cognitives, de nombreux auteurs ont étudié les effets d'interventions basées sur la cognition, notamment les effets d'une « stimulation cognitive », d'un « entraînement cognitif », ou d'une « réhabilitation cognitive » (pour revue, Aguirre et al., 2013). La stimulation cognitive présente un caractère global et vise la participation accrue à des activités stimulantes sur le plan cognitif, le plus souvent des activités de la vie quotidienne comme lire, danser ... L'entraînement cognitif fait référence à des programmes conçus pour améliorer la performance dans un ou plusieurs domaines cognitifs (pour revue, Martin et al., 2011) et peut être réalisé en individuel ou en groupe. Quant à la réhabilitation cognitive, elle correspond à une approche individualisée, spécifiquement adaptée à une situation de handicap afin de permettre une meilleure réussite de la personne dans ses activités quotidiennes, et a pour objectif l'amélioration de la qualité de vie (pour revue, Clare & Woods, 2004)

Il a été démontré que l'entraînement cognitif permet de stabiliser voire d'améliorer les performances cognitives des personnes âgées en bonne santé (pour revue, Simons et al., 2016 ; Tardif & Simard, 2011). Ceci est également vrai chez les sujets MCI ou atteints de MA (pour revue, Bin-Yin et al., 2017).

La nature des entraînements cognitifs peut-être variée. Ils peuvent ne cibler qu'un seul domaine cognitif comme la mémoire (McDougall et al., 2010), la mémoire de travail (Borella et al., 2010) ou l'attention (Bherer et al., 2008), ou bien être multi-domaines. L'effet bénéfique d'un entraînement cognitif sur les performances cognitives a été mise en évidence chez différentes populations et pour différentes fonctions cognitives. Ainsi par exemple, l'entraînement à une tâche de mémoire de travail (n-back) pendant 3 semaines (3 sessions de 30 min chacune par semaine) améliore les performances à cette tâche chez des sujets sains, jeunes et âgés, mais l'amélioration est plus marquée chez les sujets âgés avec des effets de transfert sur d'autres épreuves cognitives (épreuves d'attention et épreuves spatiales) uniquement chez ces derniers (Pergher et al., 2018). Chez des sujets âgés sains, des interventions cognitives axées sur un entraînement des fonctions exécutives (mémoire de travail, inhibition, flexibilité cognitive) favoriseraient à la fois les capacités cognitives et la plasticité neuronale (augmentation de l'activation sous-corticale et diminution de l'activation frontale et pariétale) (pour revue, Nguyen et al., 2019). D'autres études chez les sujets âgés sains ont montré que des interventions cognitives ciblant la vitesse de traitement de l'information, la mémoire ou le raisonnement peuvent améliorer les capacités cognitives ciblées pendant 2 ans (pour la mémoire) à 10 ans (pour la vitesse de traitement de l'information et le raisonnement) (Ball et al., 2002 ; Rebok et al., 2014). Ces effets s'accompagnaient d'un moindre déclin des activités instrumentales de la vie quotidienne comparé au groupe témoin (Rebok et al., 2014). Chez les sujets MCI, une récente méta-analyse a montré que les interventions cognitives (stimulation, réhabilitation, ...) axées sur la mémoire et sur des multi-domaines cognitifs étaient particulièrement bénéfiques, les approches basées sur la mémoire étant peut-être plus efficaces que les

méthodes multi-domaines (pour revue, Sherman et al., 2017). La durée du programme semblait avoir moins d'influence sur les bénéfices observés. Chez les patients atteints de MA, une méta-analyse de la Cochrane de 2019 portant sur 33 études contrôlées randomisées indique, avec des résultats hétérogènes et des preuves de qualité modérée, que l'entraînement cognitif améliore également les performances cognitives dans cette population (pour revue, Bahar-Fuchs et al., 2019). Une méta-analyse bayésienne (méthode d'analyse plus précise et plus robuste que les méthodes traditionnelles de méta-analyse) qui a comparé les effets de 3 types d'intervention cognitive (entraînements cognitifs, stimulation cognitive et réhabilitation cognitive) en analysant 22 études (1 368 participants) semble néanmoins montrer que les entraînements cognitifs seraient la méthode la plus efficace pour améliorer les fonctions cognitives de ces patients (pour revue, Liang et al., 2019). Les effets bénéfiques d'un entraînement cognitif ne semblent toutefois pas généralisables à tout type de pathologie où des troubles cognitifs sont présents puisque, par exemple, dans une revue récente de la Cochrane (pour méta-analyse, Orgeta et al., 2020), il n'a été trouvé aucune preuve claire que l'entraînement cognitif améliorerait la cognition globale des patients parkinsoniens.

d) Bienfaits de la pratique d'activités cognitives sur la mobilité

Une revue systématique de la littérature montre que des entraînements cognitifs peuvent induire des bénéfices moteurs chez des sujets âgés sains ou atteints de pathologie neurologique (pour revue, Pichierri et al., 2012). Les entraînements cognitifs réalisés chez des séniors sains améliorent le contrôle postural (Smith-Ray et al., 2015), l'équilibre, les performances au TUG et la vitesse de marche, en marche simple ou lors d'une DT cognitivo-motrice (Smith-Ray et al., 2015 ; Verghese et al., 2010). Une autre revue systématique ciblant aussi les séniors sains confirme que des entraînements cognitifs permettent d'améliorer les performances de marche, et plus particulièrement lors de la marche en DT (pour revue, Marusic et al., 2018). La plupart des 10 études incluses était basée sur une approche individuelle informatisée. Pour autant, cette méta-analyse n'a pas permis de déterminer les prédicteurs significatifs de l'amélioration de la performance en DT après un entraînement cognitif, qu'il s'agisse de la durée des sessions, de leur fréquence, de leur nombre, ou de la durée totale de l'entraînement (pour revue, Marusic et al., 2018). Ces auteurs suggèrent toutefois que des sessions relativement courtes (45 minutes maximum) seraient plus efficaces lorsqu'il s'agit d'une population de sujets âgés, car ce type de durée pourrait contribuer à améliorer l'acceptabilité des entraînements dans la pratique clinique.

Une autre revue systématique (pour revue, Montero-Odasso & Speechley, 2018) s'est intéressée aux effets d'un entraînement cognitif sur la mobilité dans une population souffrant de maladie de Parkinson

ou de MCI. Seulement trois études de cette revue, montrent que l'entraînement cognitif améliore la vitesse de marche (Mirelman et al., 2011 ; Yogev-Seligmann et al., 2012), la variabilité de la marche (Yogev-Seligmann et al., 2012) et l'incidence des chutes (Mirelman et al., 2016). Enfin, une récente étude montre que les entraînements cognitifs basés sur des exercices de vitesse de traitement de l'information chez les personnes âgées de 65 et plus réduit le risque de chute dans les 10 années suivantes, ce qui n'est toutefois pas le cas pour des entraînements mnésiques ou à base d'exercices de raisonnement (Sprague et al., 2023).

e) Mécanismes d'action des effets des activités cognitives sur la cognition et sur la mobilité

Diverses études se sont intéressées aux effets de la pratique d'activités cognitives au niveau cérébral. Il a notamment été montré qu'une activité cognitive plus élevée au cours de la vie (évaluée par la fréquence à 25 items) diminue les dépôts de β -amyloïde chez les personnes âgées en bonne santé et a en outre un effet bénéfique sur leur fonctionnement cognitif global ; ces effets seraient médiés par des volumes de lésions de la substance blanche plus faibles et par une plus grande intégrité neuronale (Wirth et al., 2014). Il a également été montré qu'une participation fréquente à des activités cognitives au début et en milieu de la vie était associée à une faible capture cérébrale du [¹¹C] Composé B de Pittsburgh (PIB), un traceur utilisé en TEP qui se lie à la protéine β -amyloïde, suggérant qu'un engagement cognitif élevé peut prévenir ou ralentir les dépôts de β -amyloïde, influençant peut-être l'apparition et la progression de la MA (Landau et al., 2012).

Par ailleurs, l'hypothèse fréquemment évoquée pour une amélioration de la marche en situation complexe, comme lors de DT, qui est observée après des entraînements cognitifs serait un transfert d'apprentissage dû à de la neuroplasticité entre des zones cérébrales communes ou dans les réseaux neuronaux spécifiquement impliqués dans la marche (Pour revue, Marusic et al., 2018).

C. Bienfaits de la pratique d'activités sociales sur les performances cognitives et de mobilité

Comme précédemment, nous commencerons par définir et préciser les manières de mesurer les activités sociales, puis aborderons les bienfaits d'une activité sociale sur les performances cognitives puis sur la mobilité.

a) Définition et mesure de l'activité sociale

Les activités sociales peuvent faire référence aux termes de « réseaux sociaux », « soutien social », « intégration sociale » ou encore « engagement social » (Seeman et al., 2001). De nombreux autres auteurs utilisent le terme de « participation sociale » (pour revue, Hashidate et al., 2021), en se basant sur la définition de la Classification internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) qui définit la participation sociale comme « l'implication d'une personne dans des activités sociales qui fournissent des interactions sociales au sein de sa communauté ou de sa société ». Six niveaux d'implication d'un individu avec les autres ont été identifiés : 1) faire une activité en vue d'entrer en contact avec les autres (exemple : manger, s'habiller ou encore préparer un repas), 2) être avec les autres (exemple : se rendre seul au cinéma), 3) interagir avec les autres sans faire d'activité spécifique (exemple : l'individu est en contact social avec d'autres personnes, mais ne fait pas d'activité spécifique avec elles), 4) faire une activité avec les autres (exemple : l'individu collabore avec d'autres pour réaliser une activité), 5) aider les autres (exemple : être impliqué dans une organisation politique, être aidant ou bénévole) et 6) contribuer à la société (exemple : participer à des activités civiques). Ces niveaux hiérarchiques ont été considérés comme de la participation pour les niveaux 1-6, de la participation sociale pour les niveaux 3-6, et de l'engagement social pour les niveaux 5 et 6 (pour revue, Hashidate et al., 2021).

Malgré une volonté de définir précisément ces termes et de les hiérarchiser, il reste toujours difficile de distinguer les activités sociales et la participation sociale selon les domaines proposés par la CIF selon l'OMS (OMS, 2001).

Ainsi, pour ce travail de thèse, nous nous intéresserons aux interactions sociales correspondant au niveau 4, 5 et 6 se rapprochant plus volontiers du terme d'engagement social, en considérant toutes les activités impliquant des interactions entre deux individus ou plus (Thomas, 2011), c'est-à-dire en axant la

réflexion de ce travail sur toutes les activités qui invitent les individus à communiquer entre eux et à participer à des échanges interpersonnels.

Comme pour les mesures de l'activité cognitive, les mesures de la pratique d'activités sociales basées sur les 3 paramètres classiquement utilisés pour l'activité physique, sont très rares.

- La **fréquence des activités sociales** est le paramètre le plus utilisé. Elle est généralement déterminée par des échelles de Likert allant par exemple de 0 (n'a pas participé à cette situation de vie) à 4 (Participation quotidienne/quasi quotidienne) (par exemple : Ostir et al., 2006) ou par classes de fréquence comme « quotidiennement/quasi-quotidiennement », « 3-4 fois par semaine », « 1-2 fois par semaine », « moins d'une fois par semaine » (Gray et al., 2006), à partir des déclarations des participants. Comme pour l'activité cognitive, il n'existe pas de donnée, à notre connaissance, sur la fréquence d'activité souhaitable pour maintenir ou améliorer ses capacités cognitives et/ou de mobilité.
- **La durée** de l'activité sociale (une heure, quatre heures, ...) n'est jamais questionnée. Seule la période d'engagement l'est parfois. Elle varie de 2 à 20 ans dans les études observationnelles longitudinales., et de 14 à 40 semaines, à raison de 6 à 16 h par semaine, dans les rares études interventionnelles (pour revue, Kelly et al., 2017).
- Quant à l'**intensité** de l'activité sociale, une seule étude semble avoir proposé une graduation en plusieurs niveaux, en fonction du nombre d'activités de loisirs à prédominance sociale au cours des 12 derniers mois (faible pour aucune activité, modérée pour une seule activité et élevée pour deux activités ou plus) (Marseglia et al., 2019).

b) Questionnaires d'activités sociales

Il n'existe pas de questionnaire de référence pour mesurer les activités sociales spécifiquement. La plupart des études utilisent leurs propres outils basés sur certains aspects sociaux spécifiques, par exemple, la taille du réseau social ou la fréquence des activités sociales au cours des 12 derniers mois ou des 6 dernières années (Pour revue, Ruthirakuhan et al., 2012). Il s'agit généralement d'auto-questionnaires qui évaluent la participation sociale sur des domaines d'activités de manière globale, et les méthodes de mesures variant selon les études. Deux types de questionnaire développé à ce jour ont toutefois retenu notre attention :

- L'échelle utilisée par l'équipe de Bennett qui questionne sur la fréquence d'engagement dans six types d'activités courantes impliquant une interaction sociale au cours de la dernière année

(ex : Buchman et al., 2009 ; James et al., 2011) : (1) aller au restaurant, assister à des événements sportifs ou à des paris, ou jouer au bingo ; (2) faire des excursions ; (3) faire du travail communautaire ou bénévole ; (4) rendre visite à des parents ou à des amis ; (5) participer à des groupes, comme un centre pour personnes âgées ou un groupe paroissial ; et (6) aller à l'église ou à des services religieux. Pour chaque item, la fréquence de participation est évaluée sur une échelle en cinq points (de tous les jours ou presque tous les jours à une fois par an ou moins). Le score des activités sociales est la somme des fréquences divisée par le nombre d'items.

- Le Perceived Social Support and Verbal Interaction Questionnaire qui évalue d'une part, la fréquence de 9 types de supports sociaux sur une échelle en cinq points (de 0 [jamais] à 4 [tout le temps]) et d'autre part, la quantité d'interactions verbales en face à face sur une échelle en six points (de 0 à plus de 2 heures) (Zuelsdorff et al., 2018).
- D'autres auteurs ont développé un score composite de santé sociale plus élaboré, combinant un score de réseau social et des activités de loisirs à prédominance sociale (Marseglia et al., 2019, 2023). Le score de réseau social est obtenu à partir de 10 questions explorant les interactions sociales (statut matrimonial et de cohabitation, parentalité, amitiés, taille du réseau social et fréquence des contacts directs ou à distance avec la famille, les amis, ...) et les soutiens sociaux (satisfaction à l'égard des contacts susmentionnés, soutiens matériel et psychologique, sentiment d'affinité avec les différents contacts, et appartenance à un groupe). Ces 10 scores sont standardisés en z-scores puis moyennés et divisés en tertiles. Quant au score d'activités de loisirs, il est issu d'un questionnaire sur la participation au cours des 12 derniers mois à des activités de loisirs à prédominance sociale prédéfinies (événements sportifs, aller au cinéma, théâtre, concerts, musée ou restaurant, voyages, bénévolats et autres réunions sociales). Le niveau d'engagement est ensuite codé en faible (aucune activité), modéré (une activité) ou élevé (deux activités ou plus). Enfin, les 2 scores sont moyennés et l'index de santé sociale est ensuite divisé en tertiles (pauvre, modéré et bon).

A noter qu'il existe par ailleurs de nombreux outils qui évaluent divers aspects des habitudes et du mode de vie et dont une partie concerne les activités sociales. Cependant, ces outils ont été développés autour des concepts d'intégration communautaire (conceptualisé comme l'opposé du handicap, et principalement utilisé dans le cadre de la réadaptation) et/ou de handicap (étroitement lié à la restriction de participation). La plupart de ces outils se basent donc sur l'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) (OMS, 2001). Parmi ces différents outils, on notera :

- La LIFE-H, un des seuls questionnaires validés pour une population âgée, qui mesure la participation et les habitudes de vie des personnes âgées dans le domaine du handicap. Il évalue la qualité de la participation sociale dans 12 catégories d'habitudes de vie (6 concernent les activités de la vie quotidienne et les 6 autres, les rôles sociaux) (Noreau et al., 2004). Sont inclus dans les rôles sociaux les responsabilités, les relations interpersonnelles, la vie communautaire, l'éducation, l'emploi et les loisirs. Ce questionnaire existe sous forme courte et longue, comprenant respectivement 77 et 240 items. Il permet d'obtenir un score de 0 à 9 par item, où 0 indique un handicap total (ce qui signifie que l'activité ou le rôle social n'est pas accompli ou réalisé) et 9 une participation sociale optimale (ce qui signifie que l'activité est réalisée sans difficulté et sans aide). Il permet d'obtenir un sous-score social. Il peut être utilisé comme un questionnaire auto-administré, ou par interview, et chez des populations variées (personnes ayant des déficits cognitifs, un AVC, des lésions cérébrales traumatiques, des limitations fonctionnelles, ...)
- Le Perceived Handicap Questionnaire mesure le handicap perçu dans cinq des six domaines de vie qui composent le concept de handicap (« indépendance physique », « mobilité », « profession », « intégration sociale » et « autonomie économique ») et contient un item par domaine (Kuptniratsaikul et al., 2002).
- La London Handicap Scale est une mesure générique du handicap qui évalue l'impact de la maladie chronique dans les six dimensions du handicap de l'ICF, c'est-à-dire les cinq mentionnées ci-dessus et « l'orientation » (Harwood et al., 1994).
- L'échelle d'auto-évaluation de l'incapacité de l'Organisation mondiale de la santé (WHO-DAS II) qui a été élaborée par l'OMS pour évaluer les limitations d'activité et les restrictions de participation des personnes, indépendamment de leur diagnostic médical (OMS, 2010a). Il est également basé sur l'ICF (OMS, 2001) et comprend 36 items dans six domaines : comprendre et communiquer, se déplacer, prendre soin de soi, s'entendre avec les autres, les activités domestiques et professionnelles, et la participation à la société. Il a été utilisé dans diverses populations (âgée, avec ou sans handicap), notamment auprès d'adultes présentant des symptômes d'anxiété sociale et de spondylarthrite ankylosante.

D'autres outils se sont concentrés sur l'intégration communautaire, qui comprend, entre autres, l'indépendance, les relations sociales, la productivité et les loisirs, comme le Reintegration to Normal Living (Wood-Dauphinee et al., 1988). Ce questionnaire en 11 points est largement utilisé pour mesurer

la perception et la satisfaction d'une personne quant à sa réintégration dans ses activités fonctionnelles quotidiennes normales, ses activités sociales et récréatives et ses interactions avec les membres de sa famille et d'autres personnes. Il a été utilisé dans plusieurs études consacrées aux personnes âgées. D'autres questionnaires, axés sur la maladie, notamment le Community Integration Questionnaire (Dijkers, 1997) et la Community Integration Measure (McColl et al., 2001), ont également été conçus pour évaluer l'intégration sociale.

c) Bienfaits de la pratique d'activités sociales sur les performances cognitives

Plusieurs études observationnelles ont mis en évidence que divers aspects du style de vie sociale, tels qu' (i) un fort engagement social (pour revue, Kuiper et al., 2015); (ii) un grand réseau social, (Bennett et al., 2006 ; Fratiglioni et al., 2000 ; Freeman et al., 2016 ; James et al., 2011) ; (iii) ne pas être ou se sentir socialement isolé (ou solitude) (pour revues, Kuiper et al., 2015 ; Wilson et al., 2007) ; (iv) un soutien social satisfaisant (Crooks et al., 2008) ; ou (v) une combinaison de plusieurs de ces caractéristiques favorables (Barnes et al., 2004; Freeman et al., 2016) diminuent les risques de déclin cognitif et de MA.

Ces effets cognitifs positifs d'un style de vie sociale ont essentiellement été observés sur les fonctions cognitives globales (Gow & Mortensen, 2016 ; Pillemer & Holtzer, 2016 ; Seeman et al., 2001), les fonctions exécutives et/ou sur la vitesse de traitement de l'information (Dickinson et al., 2011 ; Seeman et al., 2001 ; Sims et al., 2011). Ainsi par exemple, en utilisant leur questionnaire sur les supports sociaux et les interactions sociales présenté ci-dessus, chez des sujets âgés de 40 à 78 ans et sans trouble cognitif, Zuelsdorff et ses collaborateurs (Zuelsdorff et al., 2019) ont montré que le soutien social était positivement associé à la vitesse de traitement de l'information et à la flexibilité mentale, évaluées par le temps mis pour réaliser le TMT-A et le TMT-B ainsi que par le nombre d'items complétés au Stroop, et que les interactions verbales étaient associées à l'apprentissage verbal et à la mémoire, tels qu'évalués par divers tests neuropsychologiques classiques comme les sous-tests de mémoire logique de la WAIS. On notera toutefois que s'il existe bien des associations entre les relations sociales et les fonctions cognitives, celles-ci varient selon le type de relation sociale (pour revue, Kelly et al., 2017). Par exemple, l'activité sociale améliorerait la cognition globale, les fonctions exécutives, la mémoire de travail, les capacités visuospatiales et la vitesse de traitement alors qu'avoir réseau social important n'améliorerait que la cognition sociale.

À l'inverse, l'isolement social et les conflits sociaux ont été associés à une diminution des fonctions exécutives (Seeman et al., 2001).

d) Bienfaits de la pratique d'activités sociales sur la mobilité

Il existe peu de données sur les effets des activités sociales, évalués par des questionnaires, sur les capacités physiques et de mobilité. On peut cependant retenir que :

- Il n'existerait pas ou peu de relations entre la participation sociale et la force musculaire des membres inférieurs (Samuel et al., 2012) ;
- Il n'y aurait pas non plus de relation entre la participation sociale et l'équilibre (Warren et al., 2016). Les seules études soutenant une telle relation ne comprenaient toutefois que des participants ayant subi un AVC (Chen et al., 2015 ; Hamzat & Kobiri, 2008) ;
- Plusieurs études ont en revanche observé une relation entre la participation sociale et la vitesse de marche. Par exemple, une participation sociale limitée serait associée à 3 fois plus de risque de marcher lentement (moins de 1,0 m/s) chez les personnes âgées de 64 ans en moyenne et vivant à domicile (Warren et al., 2016) ;
- Chez des personnes âgées non démentes résidant en maison de retraite et suivies pendant 11 ans, une diminution de la fréquence de participation à 6 activités sociales prédéfinies sur 1 an était associée à un déclin plus rapide des fonctions motrices telle qu'évaluée par une mesure composite incluant notamment la force musculaire, la vitesse de marche, et le temps de maintien en position unipodale (Buchman et al., 2009) ;
- Chez des sujets MCI, une relation significative a été trouvée entre engagement social et chute (Quach et al., 2019).

e) Mécanismes d'action

Une des hypothèses évoquées et la plus communément acceptée concernant les effets cognitifs de l'engagement social est liée à la stimulation cognitive induite par les activités sociales (Berkman, 2000).

La notion d'engagement social est souvent basée sur le concept de deux dimensions : le soutien social et l'interaction verbale, qui peuvent tous deux, par des voies distinctes, protéger la santé cognitive. Les mécanismes d'action du soutien social s'expliqueraient par des modèles de stress et d'adaptation. Le soutien social constituerait ainsi un « tampon » pour les événements stressants et atténuerait les effets cognitifs néfastes du stress, tels que l'inflammation et la dépression (Zuelsdorff et al., 2019). Quant aux interactions sociales, en tant que forme d'enrichissement environnemental, elles seraient bénéfiques pour la santé cognitive par le biais de mécanismes tels que la neurogenèse, qui sont conceptuellement et biologiquement distincts des processus de stress et d'adaptation (Zuelsdorff et al., 2019). Une étude longitudinale, réalisée chez des personnes âgées de 60 ans en moyenne et ayant un bon niveau cognitif, a montré qu'une activité professionnelle complexe avec des personnes, mais non avec des données ou avec des choses, protégerait contre le déclin cognitif face à l'atrophie de l'hippocampe et du cerveau entier (Boots et al., 2015). Ainsi, malgré une atrophie cérébrale importante, ces personnes conservaient de bonnes capacités cognitives.

Au niveau cérébral, une revue systématique récente montre qu'une activité sociale plus importante est associée à une augmentation du volume de la substance blanche, à une diminution des lésions de la substance blanche et à un volume de la substance grise plus élevé (Anatürk et al., 2018). Quant aux activités de loisirs, elles semblent interagir directement avec le développement de biomarqueurs de la MA (par exemple, l'accumulation de β -amyloïde, l'hypométabolisme et l'atrophie cérébrale) chez les personnes âgées en bonne santé. En effet, un engagement plus important dans des activités sociales au cours de la vie a été associé à des niveaux plus faibles d'accumulation de β -amyloïde (Arenaza-Urquijo et al., 2015).

L'impact des activités sociales sur la RC est également souvent mis en avant (Bennett et al., 2006 ; Marseglia et al., 2023 ; Stern et al., 2019). Ainsi par exemple, pour expliquer l'effet protecteur de la taille des réseaux sociaux sur l'interaction entre la pathologie de la MA, en particulier la densité des dégénérescences neurofibrillaires mesurée post-mortem, et les performances cognitives qu'ils ont observé, Bennett et ses collaborateurs (Bennett et al., 2006) ont suggéré que l'étendue des réseaux sociaux constituerait une sorte de réserve qui réduirait l'effet délétère de la pathologie de la MA sur les capacités cognitives à un âge avancé. D'autres auteurs ont montré qu'une bonne santé sociale, telle qu'évaluée par les réseaux, l'engagement et les supports sociaux, était associée à la fois à un ralentissement du déclin cognitif et à un volume cérébral plus important, suggérant ainsi un lien étroit entre santé sociale et réserve cérébrale (Marseglia et al., 2023).

En ce qui concerne les effets délétères de l'isolement social sur le cerveau, une étude menée sur des explorateurs en Antarctique qui ont passé plus d'un an, isolés et sans interaction humaine, montrent que

le volume de l'hippocampe notamment, mesuré sur des images IRM, a diminué après que ces personnes aient été exposées à la solitude pendant une certaine période (Stahn et al., 2019).

Quant aux mécanismes pouvant expliquer les bienfaits de l'activité sociale sur la mobilité, ils restent encore à élucider. Il est toutefois probable que ces bienfaits soient en partie indirecte, notamment via les bienfaits de l'activité sociale sur la cognition.

D. Bienfaits de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales combinées sur les performances cognitives et de mobilité

Nous allons maintenant présenter les données de la littérature sur les bienfaits de deux types d'activités combinés, puis ceux des trois types d'activités combinés (physiques, cognitives et sociales). Mais avant cela, nous nous intéresserons à la définition et la mesure de ces activités, puis aux questionnaires dont les domaines d'évaluation intègrent ces 3 activités.

a) Définition et mesure d'activités physiques, cognitives et sociales combinées

Un grand nombre des activités que nous pratiquons sont à la fois physique, cognitive et sociale. Par exemple, la danse est une activité physique qui comporte des interactions sociales, ainsi qu'une certaine implication cognitive (attention, fonctions exécutives, mémoire si la danse nécessite l'apprentissage de nouveaux pas, ...) (Bracco et al., 2023 ; Verghese et al., 2003) . Il en est de même pour les randonnées : elles impliquent nécessairement de l'activité physique mais aussi cognitive (attention, planification, prise de décision pour certains passages difficiles, ...) et les interactions sociales y sont fréquentes. Ce sont donc essentiellement les études portant sur certains types d'occupation (activités de loisirs, professionnelles, de la vie quotidienne, vie sociale, ...) qui se sont intéressées à ce type d'activité.

La plupart de ces études ont classé ces occupations, notamment les activités de loisirs, selon leur dominante, physique, cognitive ou sociale. Cependant, comme les activités peuvent incarner simultanément un ou plusieurs de ces trois aspects, l'identification des activités en fonction de leur composante prédominante peut conduire à une sous-estimation des autres composantes. Par exemple, plusieurs activités de loisirs courantes classées comme étant de nature sociale ou mentale contiennent également une légère activité physique qui, bien que modeste, peut-être d'une grande importance pour

la santé des personnes âgées. En effet, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment pour la définition de la RC, la pratique d'activités physiques, intellectuelles et sociales, et en particulier leur aspect multimodal, sont des facteurs qui alimentent fortement la RC. Malheureusement, cet aspect multimodal des activités a été peu étudié.

Quand une activité implique 2 aspects (exemple, cognitif et moteur), on parle aussi souvent de DT, et quand elle en implique plus de 2, on parle de multi-tâches. Comme nous le verrons, ce sont surtout les approches interventionnelles qui se sont intéressés aux bienfaits des DT ou de multi-tâches.

Étant donné ces différentes approches utilisées pour étudier la pratique combinée d'activités physiques, cognitives et sociales, nous les aborderons successivement dans la section concernant les questionnaires et dans celles portant sur leurs bienfaits.

b) Questionnaires de réserve cognitive et d'activités multimodales

Nous n'aborderons ici que les études où la mesure de la pratique combinée de plusieurs types d'activité est basée sur un ou plusieurs des 3 paramètres précédemment décrits (fréquence, durée et intensité).

- **Les questionnaires de réserve cognitive**

La plupart des questionnaires de RC portent sur les différents types d'occupation (activités de loisirs, professionnelles, de la vie quotidienne, vie sociale, ...). Le tableau 5 résume les 4 principaux questionnaires permettant d'évaluer la RC. Les questionnaires inclus dans ce tableau sont issus de deux revues systématiques (pour revue, Kartschmit et al., 2019 ; Landenberger et al., 2019) et répondent tous à des critères de qualité et d'évaluation méthodologique élevé, en se basant sur les standards établis par le COSMIN (Mokkink et al., 2018). Les questionnaires ont ainsi été sélectionnés pour leur validité (validité interculturelle, validité de contenu, validité de construction, y compris la validité convergente et la validité structurelle), leur fiabilité (cohérence interne, fiabilité et erreur de mesure) et leur réactivité. Par ailleurs, pour sélectionner les questionnaires, les deux revues systématiques se sont référées au concept de RC proposé par Stern et son équipe (Y. Stern, 2009).

Dans la revue systématique de Kartschmit et de ses collaborateurs (Kartschmit et al., 2019), sur 37 études évaluées, 6 questionnaires élaborés entre 2007 et 2017 ont été sélectionnés : le Cognitive Reserve

Index questionnaire (CRIq) (Nucci et al., 2012), le Cognitive Reserve Questionnaire (CRQ) (Rami González et al., 2011), le Cognitive Reserve Scale (CRS) (Leon et al., 2011), le Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ) (Valenzuela & Sachdev, 2007), Pre-morbid Cognitive Abilities Scale (PCAS) (Apolinario et al., 2013) et le Retrospective Indigenous Childhood Enrichment (RICE) (Minogue et al., 2018). Nous avons supprimé deux de ces questionnaires dans notre propre sélection : le questionnaire PCAS car la population étudiée était très restrictive (peu instruite, atteinte de TNC majeur et/ou avec une période prémorbide de 10 ans) et le questionnaire RICE car la population cible était les aborigènes australiens.

Dans la revue de Landenberger et de ses collaborateurs (Landenberger et al., 2019), 4 des 5 questionnaires sélectionnés l'avait également été dans la revue de Kartchmit : le CRIq, le CRS, le CRQ, le LEQ. Le 5^{ème} questionnaire est le Lifetime Participation in Cognitively Stimulating Activities (LCAS). Comme dans la revue de Kartschmit, nous ne l'avons pas inclus car il s'agit d'un questionnaire portant exclusivement sur des activités considérées comme cognitives.

Les questionnaires inclus dans le tableau 5 ont tous été validés sur des populations incluant des sujets âgés mais seul le questionnaire CRQ ne s'est intéressé qu'aux personnes âgées. Les autres questionnaires s'intéressaient essentiellement à des participants plus jeunes (à partir de 13 ans pour le LEQ, et dès 18 ans pour les autres). Par ailleurs, il n'y avait pas toujours d'analyse en sous-groupe permettant de cibler spécifiquement les résultats des personnes âgées. Chacun de ces questionnaires a été validé chez 95 (pour le CRS) à 588 personnes (pour le CRIq).

Comme on peut le voir dans le tableau 5, les principales caractéristiques de ces questionnaires de RC sont les suivantes :

- Le nombre de questions varie de 8 (CRQ) à 42 (LEQ) selon le questionnaire. Les réponses aux questions se font à nouveau le plus souvent par des échelles de Likert sauf pour le questionnaire CRIq (Nucci et al., 2012) qui utilise une échelle numérique et des réponses par oui ou non.
- Les domaines évalués sont divers ; ils incluent systématiquement les loisirs sportifs, l'éducation et la vie sociale mais aussi fréquemment les autres activités de loisirs, la profession ou encore la conduite automobile ou le bénévolat.
- Seul le questionnaire LEQ étudie l'ensemble des paramètres, à savoir la durée, la fréquence et l'intensité. Les autres questionnaires ne s'intéressent qu'à la fréquence et à la durée mais toujours aux 2 à la fois, contrairement aux questionnaires d'activités cognitives.
- La période évaluée est généralement assez longue ; elle porte souvent sur toute la vie, comme pour les sections « scolarisation » et « loisirs » des questionnaires CRQ et CRIq. Les

questionnaires CRS et le LEQ évaluent également sur une longue période, en distinguant chacun 3 périodes : (31-45 ans), (46-60) et (> 60 ans) pour le CRS et (13-30 ans), (30-65 ans) et (> 65 ans) pour le LEQ.

- Le système de cotation est très hétérogène mais le score de RC est généralement un score global. Seul le CRIq utilise des sous-scores par domaine.

Nom	Auteurs	Année	Population utilisée pour la validation	Population ciblée	Âge	Nombre d'items	Type de questions	Paramètres étudiés (D, F, I)	Période évaluée	Domaines évalués			Niveau d'intensité des activités			Cotation		
										P	C	S	P	C	S	P	C	S
			<i>Nombre participants/ nombre sollicité</i>															
CR1q	Nucci et al.	2011	588	Adultes en bonne santé	18-102	20	Échelle numérique (nombre d'années) et réponses dichotomiques	D, F	Vie entière pour la scolarisation et les loisirs ; un an pour le travail ;	Loisirs (dont sports), activité ménagère, activité pro, mobilité	Loisirs, travail, scolarisation, conduite	Loisirs, travail, scolarisation, activité bénévole	Non	Non	Non	3 sous-scores pour les dimensions scolarisation, travail et loisirs, 1 score total avec 5 niveaux selon la somme du score total (CR faible à élevé)		
CRS	León-Estrada et al.	2017	95 : (75 jeunes adulte, 20 adultes plus âgés)	Jeunes, adultes et personnes âgées	(18-35) ; (36-64) ; (> 65)	24	Échelle de Likert à 5 points	D, F	3 périodes évaluées : (31-45 ans) ; (46-60) ; (> 60 ans)	Éducation, information, activité de la vie quotidienne, loisirs et vie sociale			Non	Non	Non	Score allant de 0 à 96		
CRQ	Rami et al.	2011	108 : 55 témoins, 53 patients atteints de MA	Adultes	Témoins : 73,8 ± 6,0 ; 77,7 ± 5,0	8	Échelle de Likert de 3 à 6 points	D, F	Tout au long de la vie	Scolarité, éducation des parents, la profession exercée au cours de la vie, la formation musicale et le bilinguisme			Non	Non	Non	Score allant de 0 à 25		
LEQ	Valenzuela & Sachdev	2006	79/103	Jeunes, adultes et personnes âgées	(13-30); (30- 65) (> 65)	42	Échelle de Likert à 5 points	D, F, I	3 périodes évaluées : (13-30 ans) ; (30-65 ans ou retraite) ; ≥65 ans ou de la retraite jusqu'à date actuelle)	Loisirs (dont sports)	Éducation, profession	Vie sociale	Légèrement énergique, modérément énergique et vigoureux	Non	Non	Nombre d'heures par semaine	Score composite comprenant les activités sociales et intellectuelles actuelles	

Tableau 5 : Caractéristiques des principaux questionnaires de réserve cognitive

Abbreviations : MA, maladie d'Alzheimer ; D, durée ; F, fréquence ; I, intensité ; P, physique ; C, cognitive ; S, social

- **Questionnaires d'activités multimodales**

A notre connaissance, un seul auteur (Karp et al., 2006) s'est intéressé à l'aspect multimodal des activités en proposant une cotation pour chaque composante (mentale, physique et sociale) des activités considérées. Il s'agit d'un questionnaire portant sur la fréquence de participation à 29 activités de la vie quotidienne (par exemple : lire un livre, marcher, cuisiner, chanter ...), chacune d'elles étant cotée de 0 (pas du tout) à 3 (fréquence élevée). Pour chacune de ces activités, un score de composante mentale, sociale et physique a été attribué par 2 co-auteurs puis discuté avec les autres co-auteurs afin d'obtenir un consensus. Cette cotation a ensuite été validée chez 13 personnes âgées sans trouble cognitif qui ont coté elles-mêmes ces activités. Pour les 4 désaccords observés avec les co-auteurs (c-a-d, pour 4 scores de composante sociale), le choix final s'est porté sur le score attribué par les personnes âgées. Au final, ce questionnaire permet d'avoir un score distinct pour chaque composante.

c) Bienfaits des activités combinées physiques et cognitives sur les performances cognitives

On distinguera successivement les données issues d'études portant sur la réserve cognitive puis celles portant sur la pratique d'activités multimodales et enfin, celles s'intéressant aux interventions via des entraînements en double ou multi-tâches.

- **Données obtenues à partir des questionnaires de RC**

Plusieurs revues et méta-analyses ont montré que plus les expériences de vie associées à la CR (éducation, métier, activités de loisirs stimulantes cognitivement) étaient importantes, plus le déclin cognitif et l'incidence des TNC majeurs étaient réduits (par exemple, Opdebeeck et al., 2016 ; Valenzuela & Sachdev, 2006). Chacun de ces 3 proxies apportait une contribution unique à la RC, suggérant qu'une combinaison d'expériences tout au long de la vie augmentait la RC (Opdebeeck et al., 2016).

Les études ayant utilisé à la fois des questionnaires de RC incluant des activités cognitives et physiques combinées sont beaucoup plus rares. Nous rapporterons ici les quelques études qui ont utilisé les questionnaires de CR les plus pertinents par rapport à nos questionnements, à savoir le CRIq, qui permet d'obtenir plusieurs sous-scores (scolarisation, travail et loisirs sportifs et sociaux) et le LEQ qui donne lieu à un score composite (éducation, activités loisirs dont sportives, activités sociales et intellectuelles).

Chez des sujets MCI âgés de 74 ans en moyenne, des corrélations positives significatives ont été observées entre le score au MoCA et le CRIq total ainsi que ses trois sous-domaines (Mendoza-Holgado et al., 2021).

Dans une étude transversale réalisée chez 359 adultes âgés sans troubles cognitifs issus de 4 pays européens (France, Allemagne, Espagne et Royaume-Uni), il a été montré que le score au LEQ était positivement associé à l'efficacité cognitive globale, telle qu'évaluée par un score composite sensible à la détection et au suivi du déclin pré-clinique lié à la MA (Ourry et al., 2021).

- **Données issues de la pratique d'activités multimodales sur la cognition**

En utilisant leur questionnaire d'activités portant sur la fréquence de participation à 26 activités et permettant une cotation distincte de chaque composante mentale, physique et sociale des activités dans le cadre d'une étude longitudinale, Karp et ses collaborateurs (Karp et al., 2006) ont rapporté que les personnes âgées (≥ 75 ans et avec un MMSE > 23 à l'inclusion) qui avaient obtenu, également lors de l'inclusion, des scores élevés dans les trois composantes de leur questionnaire ou dans deux d'entre elles étaient celles qui avaient le moins de risque de développer une MA dans les 7 années suivantes. Pratiquer des activités contenant plus d'une de ces trois composantes serait donc plus bénéfique que de pratiquer des activités à une seule composante. Ces auteurs indiquent par ailleurs que chacune des composantes mentale, physique et sociale est importante puisque même de petites contributions de chaque composante sont importantes pour réduire le risque de TNC majeurs lorsqu'elles sont cumulées dans plusieurs activités.

- **Données issues des interventions en DT et multi-tâches**

De nombreuses revues systématiques ont montré que des entraînements en DT cognitivo-motrice seraient efficaces pour réduire ou pour retarder la diminution des performances cognitives des personnes âgées avec et sans trouble cognitif, et que ce type d'entraînement serait notamment plus efficace que des entraînements physiques ou cognitifs isolés (pour revue, Gallou-Guyot et al., 2020 ; Gavelin et al., 2021 ; Gheysen et al., 2018 ; Karssemeijer et al., 2017).

Selon plusieurs méta-analyses récentes, les effets bénéfiques des interventions en DT cognitivo-motrices porteraient sur la cognition globale, l'inhibition et/ou les fonctions exécutives (pour revue, Gavelin et al., 2021 ; Guo et al., 2020 ; Wollesen et al., 2020). Les bienfaits cognitifs des interventions cognitivo-motrices dépendraient de la longueur et de la fréquence des interventions (pour revue, Guo et al., 2020).

D'autres études depuis 2004 ont porté sur les exergames, en particulier sur leurs effets sur les capacités cognitives des seniors (Lajoie, 2004). Selon de nombreuses revues systématiques (pour revue, Bleakley et al., 2015 ; Gallou-Guyot et al., 2020 ; Schoene et al., 2014 ; Stojan & Voelcker-Rehage, 2019 ; Wollesen et al., 2020), les exergames seraient aussi efficaces que les entraînements physiques traditionnels ou en simple tâche, pour améliorer les fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information, les capacités visuospatiales et la cognition globale. Les bienfaits cognitifs globaux seraient similaires chez les personnes âgées en bonne santé cognitive et chez les sujets MCI (pour revue, Gavelin et al., 2021). On notera néanmoins une méta-analyse récente (Sala et al., 2021), ré-analysant une précédente méta-analyse incluant 17 études contrôlées randomisées, qui indique que l'impact des exergames sur la cognition globale serait très faible voire nulle. Cette absence de preuve pourrait être due au trop faible nombre d'études réalisées à ce jour et non pas à l'hétérogénéité des études. De manière intéressante, des effets positifs des exergames sur l'humeur avec une réduction des syndromes dépressifs sont le plus souvent rapportés (pour revue, Yen & Chiu, 2021).

d) Bienfaits des activités combinées physiques et cognitives sur la mobilité

- **Données obtenues à partir des questionnaires de RC**

Un score au CRIq élevé prédit des scores plus élevés à l'échelle d'AP de la PASE et à un questionnaire d'activités de la vie quotidienne qui évalue l'engagement dans 25 activités dont des activités sociales et de loisirs (Martinčević & Vranić, 2021).

- **Données issues des interventions en DT et multi-tâches**

Plusieurs revues systématiques ont montré que des entraînements en DT cognitivo-motrice étaient également efficaces pour améliorer la mobilité des personnes âgées avec et sans trouble cognitif (pour revue, Gallou-Guyot et al., 2020 ; Gavelin et al., 2021). En revanche, les fonctions améliorées et la supériorité de l'efficacité de ces interventions par rapport à celle d'exercices physiques isolés sont encore à ce jour controversés.

Il a ainsi notamment été montré qu'un entraînement en DT cognitivo-motrice chez les personnes âgées en bonne santé améliore l'équilibre et réduit l'incidence des chutes (pour revue, Khan et al., 2022). Une autre revue systématique (Gavelin et al., 2021), portant sur 41 études randomisées contrôlées, n'a pas trouvé d'amélioration de l'équilibre, ni de la force musculaire ou de la marche chez les personnes âgées avec et sans trouble cognitif ; en revanche, la mobilité fonctionnelle, qui était le paramètre le plus fréquemment étudié, étaient améliorée par ce type d'entraînement. Ces effets positifs, qui n'étaient observés que pour des interventions relativement courtes (≤ 12 semaines), étaient similaires chez les personnes âgées sans trouble cognitif et chez les sujets MCI. Enfin, ces auteurs n'ont pas trouvé que les entraînements cognitivo-moteurs étaient plus efficaces que des exercices physiques isolés.

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux effets d'activités combinées sur la RC. Cette étude, réalisée chez 20 personnes âgées de 65 à 80 ans ayant participé pendant au moins 10 ans à des activités de danse de salon amateur (une activité à la fois physique, cognitive et aussi sociale), a montré que la danse de salon permettrait aux personnes âgées de conserver de bonnes capacités cognitives, une RC normale acceptable, tel que mesurée par le CRIq, et une bonne qualité de vie (Tommasini et al., 2022).

Chez les sujets MCI, des entraînements cognitivo-moteurs amélioreraient l'équilibre, la vitesse de marche et la force musculaire mais ne diminueraient pas significativement l'incidence des chutes (pour revue, Mai Ba & Kim, 2022). Une autre revue systématique chez les sujets MCI confirme que la combinaison d'un entraînement physique (exercices d'aérobic, exercices visant à améliorer la force musculaire, l'équilibre ou la souplesse) et cognitif (attention, mémoire, orientation, fonctions exécutives, ...) améliore significativement l'équilibre par rapport à l'entraînement moteur seul (pour revue et méta-analyse, Kiper et al., 2022). Ces auteurs trouvent également que ce type d'intervention améliore aussi la mobilité (évalué par le TUG) par rapport à l'absence d'intervention. Une étude récente réalisée, chez 45 personnes âgées avec ou sans troubles cognitifs vivant en maison de retraite (âge moyen : 85 ans, MMSE moyen : 14,5), a montré que 1 heure de tango par semaine pendant 12 semaines n'avait pas amélioré les performances de marche et les capacités fonctionnelles mais qu'elles ne s'étaient pas non plus dégradées malgré la période COVID pendant laquelle l'intervention avait été proposée. En outre, cette activité de Tango avait significativement amélioré la qualité de vie des participants (Bracco et al., 2023).

Concernant les exergames, des revues systématiques montrent qu'ils peuvent améliorer les fonctions motrices des personnes âgées saines, mais leur efficacité est discutée. Certaines revues trouvent que les exergames sont plus efficaces que des entraînements en simple tâche pour améliorer l'équilibre, la mobilité et la peur de tomber chez les seniors (pour revue, Neri et al., 2017 ; Taylor et al., 2018), ce qui n'a pas été retrouvé par d'autres (pour revue, Donath et al., 2016). Plusieurs revues montrent que les exergames sont également efficaces pour prévenir les chutes des personnes âgées, avec un niveau au

moins comparable à des programmes d'entraînement physiques traditionnels (pour revue, Choi et al., 2017 ; Staiano & Flynn, 2014).

Les exergames seraient également intéressants pour encourager l'AP. Une étude pilote récente a montré une amélioration de l'équilibre, une augmentation du niveau et de la motivation pour l'AP, une meilleure qualité de vie et une diminution de la peur de tomber chez les personnes âgées ayant participé à un programme d'entraînement utilisant un exergame (Gallou-Guyot et al., 2023). Dans cette autre étude pilote, l'utilisation d'un exergame, chez des personnes valides vivant dans des maisons de retraite, même avec des déficiences cognitives modérées, semble possible pour aider à atteindre les recommandations d'AP (Loggia et al., 2021).

e) Bienfaits des activités combinées physiques et cognitives sur les performances en double-tâche

Il existe de nombreuses données de la littérature sur les effets des entraînements sur les capacités en DT mais très peu sur ceux résultant d'entraînements combinés physiques et cognitifs. Une revue systématique a toutefois rapporté que 14 des 15 études analysées qui avaient utilisé des entraînements en DT avaient observé une amélioration de certains aspects du contrôle postural de la DT (pour revue, Agmon et al., 2014). D'autres auteurs ont à l'inverse trouvé une amélioration des performances cognitives (capacité d'inhibition) lors de la DT (Gallou-Guyot et al., 2023). En comparant des interventions en simple et double-tâche, une revue systématique a également rapporté que la plupart des bénéfices sur les performances motrices et cognitives lors de DT cognitivo-motrices sont obtenus grâce à des interventions en DT (pour revue, Wollesen & Voelcker-Rehage, 2014). Ces auteurs ajoutent que pour obtenir des effets bénéfiques, les entraînements doivent faire appel à un certain niveau de charge d'exercice, comme des difficultés croissantes, une intensité et une durée appropriées. Une méta-analyse plus récente (pour revue, Murillo-Garcia et al., 2021) a montré que des interventions basées sur la danse, qui impliquent donc des activités cognitivo-motrices, amélioraient les performances de DT, en particulier la vitesse de marche lors de tâches cognitivo-motrices.

En ce qui concerne les exergames, une étude contrôlée randomisée (Wang et al., 2021) a montré que le fait de réaliser 60 minutes d'exergame basé sur un entraînement en DT, 3 fois par semaine durant 12 semaines et, améliorerait significativement plus les performances cognitives, motrices et en DT de personnes âgées en bonne santé que celles d'un groupe contrôle ayant effectué des entraînements moteurs (travail aérobie, d'équilibre et de renforcement musculaire).

f Mécanismes d'action

La littérature est pauvre sur les mécanismes d'action concernant l'impact d'activités combinées physique, cognitive et sociale sur le cerveau. Comme vu dans les parties précédentes, les mécanismes d'action de chaque activité prise individuellement reste plus connus.

On notera toutefois quelques études portant sur la RC. Ainsi, les personnes âgées sans trouble cognitif ayant une RC élevée, telle qu'évaluée par le CRIq, présentent notamment une augmentation de la connectivité fronto-pariétale impliquée dans les processus exécutifs comparé à celles ayant une RC faible (Varela-López et al., 2022). Un score au LEQ ou un niveau d'éducation élevé ont en outre été associés à une augmentation du volume de l'hippocampe et du volume du cortex cingulaire antérieur (Arenaza-Urquijo et al., 2015 ; Valenzuela & Sachdev, 2006). Ces résultats n'ont toutefois pas été retrouvés dans une étude transversale récente (Ourry et al., 2021).

De nombreuses théories ont en revanche été proposées pour expliquer les bienfaits des entraînements en DT cognitivo-motrices. La théorie dominante est la théorie de l'attention : ce serait le déplacement l'attention de la tâche motrice à la tâche cognitive, en fonction de la difficulté et de la priorité de la tâche, qui permettrait d'améliorer l'équilibre et de réduire la survenue des chutes (pour revue, Khan et al., 2022). Les entraînements en DT permettraient alors de diminuer le coût attentionnel des tâches motrices prioritaires comme la marche, en automatisant les procédés. Certaines hypothèses sont en faveur d'un effet synergique ou bien encore séquentiel de chaque type de tâche. Ces hypothèses sont basées sur les effets similaires induits par des activités physiques et cognitives (augmentation du flux sanguin cérébral, neurogénèse, plasticité neuronale, ...) qui pourraient intervenir en parallèle ou en décalé (par exemple, Tait et al., 2017). Les nombreuses théories proposées pour expliquer l'amélioration de la mobilité induite par des entraînements en DT (20 dans la revue systématique de Khan et al., 2022) sont probablement à mettre en parallèle avec les différences de stratégie utilisée par chaque individu lors de ces situations de DT.

D'autres études sont néanmoins nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les bienfaits induits par des activités multimodales.

II. Résumé des données

Chez la personne âgée, le maintien d'une activité régulière est indispensable pour favoriser un vieillissement réussi. La pratique d'activités physiques, cognitives et sociales contribue en effet à alimenter la RC qui permet une meilleure résistance aux changements cérébraux liés à l'âge.

a) En ce qui concerne la mesure de la pratique régulière des 3 types d'activité :

- Il existe une multitude de **questionnaires d'AP**. Ils sont toutefois très hétérogènes aussi bien en ce qui concerne le nombre d'items, les domaines et la période évalués, que le niveau d'intensité ou la cotation de l'AP. Malgré cette hétérogénéité, trois paramètres d'AP (la durée, l'intensité et la fréquence) sont la plupart du temps pris en compte, les niveaux d'intensité étant le plus souvent basé sur le compendium des activités. Ceci suggère l'importance de ces paramètres d'évaluation. On notera toutefois que 1) rares sont ceux qui évaluent les activités pratiquées sur plus de 2 semaines et 2) aucun ne quantifie parallèlement les activités cognitives et/ou sociales impliquées.
- **Les questionnaires d'activités cognitives et ceux d'activités sociales** sont rares, portent le plus souvent sur peu d'items et ne tiennent compte que de la fréquence des activités à l'exception du questionnaire de Wilson sur la pratique d'activités cognitives (Wilson et al., 1999) qui prend également en compte le niveau d'intensité mais que cette équipe n'a jamais utilisé ultérieurement. En outre, il n'existe pas de questionnaire de référence, ni dans le domaine cognitif, ni dans le domaine social.
- Pour **évaluer la pratique d'activités multimodales**, il est possible d'utiliser des **questionnaires de RC**. Ces questionnaires ont l'avantage d'évaluer plusieurs domaines, sur une durée plus longue, voire sur toute la vie. Cependant, la cotation des sous domaines d'activité est rare et, comme pour les questionnaires d'activités cognitives et sociales, ils ne tiennent jamais compte du niveau d'intensité des activités.
- **Ces questionnaires d'activités** sont actuellement très utiles pour surveiller les niveaux d'activité physique, cognitive et sociale dans diverses populations.

Cependant :

- Rares sont les questionnaires qui portent sur un **large éventail d'activités**,
- Seuls les questionnaires d'AP tiennent compte de **l'intensité de l'activité** alors qu'être impliqué dans des activités ayant une charge cognitive élevée ou permettant d'importantes interactions sociales n'apporte certainement pas les mêmes bienfaits qu'être impliqué dans des activités ayant une faible charge cognitive ou permettant des interactions sociales assez limitées.
- En revanche, la plupart des questionnaires d'AP ne ciblent que les 7 derniers jours, ce qui ne peut donc pas refléter la **pratique régulière d'activités sur une longue durée** qui alimente la RC contrairement aux questionnaires de RC où l'évaluation de ces pratiques porte sur plusieurs années..
- La **notion multimodale de la plupart des activités n'est jamais prise en compte** à l'exception d'un seul auteur (Karp et al., 2006). Bien que les questionnaires d'AP posent souvent des questions sur les activités sportives et non sportives qui peuvent impliquer des activités cognitives ou sociales (par exemple, le tennis, la danse, les travaux ménagers et le jardinage), ils ne permettent d'obtenir que des scores d'AP alors que la plupart des activités stimulent simultanément les trois domaines d'activité (par exemple, aller au musée avec des amis implique un engagement physique, cognitif et social). Karp et ses collaborateurs (2006) ont bien proposé une cotation des composantes mentale, physique et sociale (de 0 à 3) de 29 activités mais certaines activités sont cotées de manière globale, ce qui ne reflète pas la diversité des sous-activités du domaine. Il existe notamment un seul item concernant les activités sportives (« doing sport » ; coté respectivement 1, 3 et 2) alors que chaque sport implique un niveau d'activité mentale, physique et sociale différent. Il en est de même pour l'item « doing outdoor activities » (coté respectivement 2, 3 et 2).

Par conséquent, il serait pertinent de :

- Pouvoir disposer d'un questionnaire permettant **d'évaluer l'engagement à long-terme** dans un **large éventail d'activités**, tout en distinguant en distinguant les **composantes physiques, cognitives et sociales de chaque activité** et en les quantifiant de manière similaire, notamment en pondérant chaque composante par le **niveau d'intensité** qu'elle implique. Cela permettrait non seulement de surveiller plus facilement le niveau d'activité des individus dans chacun de ces domaines mais aussi d'**acquérir des connaissances sur le rôle spécifique de chaque domaine** et leur implication combinée dans la RC et dans la préservation de l'intégrité neuronale, notamment dans une perspective de santé et de prévention.

b) En ce qui concerne les bienfaits de la pratique régulière d'activités physiques, cognitives et sociales

- Qu'il s'agisse de la pratique régulière ou d'interventions, **les AP, tout comme les activités cognitives**, sont largement reconnues comme ayant des effets bénéfiques sur la cognition (mémoire, vitesse de traitement de l'information et fonctions exécutives notamment) et sur la mobilité (équilibre, marche, DT et chute) des personnes âgées en bonne santé, comme chez celles ayant des troubles cognitifs.
- Les effets bénéfiques de la pratique d'**AP** seraient visibles dès une fréquence de 2 séances par semaine, une durée de 30 min et une intensité modérée mais ils diminueraient avec l'âge. Les entraînements physiques seraient d'autant plus efficaces qu'ils font appel à un certain **niveau de charge d'exercice**, en termes d'intensité et de durée notamment, ainsi qu'à des **difficultés croissantes**.
- Les **entraînements cognitifs** améliorent surtout les fonctions cognitives ciblées par les entraînements mais des transferts vers d'autres fonctions cognitives ont également été rapportés. Leurs bienfaits sur la mobilité sont particulièrement marqués lors de la marche en DT.
- Une **vie sociale** a des effets similaires sur la cognition, à savoir un moindre déclin cognitif dans les différents domaines cognitifs cités ci-dessus. Les rares études portant sur la mobilité montrent également des effets bénéfiques sur la vitesse de marche et sur les chutes.
- **L'engagement régulier dans plusieurs domaines et les approches interventionnelles multimodales**, (pratique de plusieurs activités, interventions en double- et multi-tâches) permettent de développer la **RC**, et par suite de préserver l'intégrité structurelle des neurones et de réduire le risque de TNC majeur lors du vieillissement. Ces approches seraient plus efficaces qu'une approche unimodale pour ralentir le déclin cognitif. Elles sont également bénéfiques mais ne seraient pas forcément plus efficaces pour améliorer la mobilité des personnes âgées. Les interventions de DT cognitivo-motrices sont néanmoins plus efficaces que celles en simple tâche pour améliorer les performances de DT. Elles permettraient en outre d'automatiser certains processus, en particulier en réduisant le coût attentionnel des tâches prioritaires comme la marche
- La supériorité des **exergames** sur la pratique d'activité unimodale est controversée, aussi bien en ce qui concerne la cognition que la mobilité. En revanche, les exergames sont **attrayants** pour des personnes âgées, favorisant ainsi la pratique d'activités physiques.
- Les effets bénéfiques de la pratique d'activités résulteraient d'**actions biologiques** spécifiques à chaque type d'activité mais aussi de certaines actions communes comme la neurogénèse ou la plasticité neuronale. En outre, certains effets positifs des activités physiques et sociales seraient en partie liés à la stimulation cognitive qu'elles induisent.
- Ces différentes données renforcent les **liens étroits entre cognition et mobilité**

En conclusion :

- **Pratiquer des activités physiques, cognitives et sociales, notamment au travers de DT, serait donc** une stratégie préventive pour limiter la diminution des capacités cognitives et de mobilité chez les personnes âgées et par suite, pour améliorer leur autonomie.

Cependant :

- Il existe une **diminution franche de l'attrait pour les AP** chez les séniors
- Aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée aux effets de la **pratique d'activités physiques, cognitives et sociales combinées** alors qu'elle devrait être une approche prometteuse pour promouvoir un vieillissement cérébral sain.
- Rares sont les études proposant des **approches individualisées** en fonction des capacités des participants.

Par conséquent, il serait pertinent de :

- Pouvoir disposer d'un **outil de prévention** permettant de limiter au mieux la diminution des performances cognitives et de la mobilité lors du vieillissement, tout en améliorant la relation cognition/mobilité.
- Proposer des interventions combinant **plusieurs domaines d'activités** (physiques, cognitives et sociales) et permettant des stimulations **progressives et adaptables** à chaque personne.
- Proposer des activités **attrayantes** pour favoriser l'engagement des personnes âgées, dans les activités physiques notamment.

III. Études réalisées

L'objectif principal de la troisième partie de ce travail de thèse était de développer des outils en vue de mieux comprendre les effets préventifs de l'engagement dans des activités, qu'elles soient physiques, cognitives ou sociales, sur la cognition et sur la mobilité.

Nous avons réalisé deux études dans ce domaine : la première (**Étude 4**) a consisté à développer un questionnaire visant à évaluer l'engagement à long-terme dans ces 3 types d'activité alors que la

deuxième (**Étude 5**) avait pour but de développer une approche préventive des troubles cognitifs et de la mobilité faisant appel à ces 3 types d'activité.

A. **Étude 4 : Évaluation de l'engagement à long terme dans des activités, avec quantification séparée de leurs composantes physiques, cognitives et sociales, grâce au questionnaire PAPA**

a) **Résumé de l'étude**

- **Objectif**

L'objectif de l'**étude 4** était donc de créer un questionnaire sur la pratique régulière d'activités permettant de quantifier les composantes physique, cognitive et sociale de chaque activité, dans un large éventail d'activités, tout en prenant en compte le niveau d'intensité impliqué dans chaque composante. Ce questionnaire vise principalement les activités pratiquées par les personnes âgées, car elles sont les plus susceptibles d'être la cible de stratégies de prévention. Il a donc été dénommé questionnaire PAPA pour « pertinentes activités chez les personnes âgées ».

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans un journal à comité de lecture internationale.

Loggia G, Pellichero A, Moutoussamy I, Morello R, Pothier K, Chavoix C. (2023). The PAPA questionnaire: assessment of long-term engagement in activities, with separate quantification of their physical, cognitive, and social components. *Clinical interventions in Aging*. 18:327-341.

- **Méthodologie**

Cette 4^{ème} étude était décomposée en 2 parties successives :

- La première correspondait à la création du contenu et à l'élaboration du questionnaire PAPA, qui ont été réalisées en se basant sur la population de l'étude CFC présenté dans la méthodologie de la 2^{ème} partie (177 personnes âgées de 55 ans) (voir Chapitre 2, sous-chapitre IV). Après avoir identifié plus de 100 items couvrant de nombreuses catégories d'activité (récréatives, domestiques, professionnelles, etc.), sur la base de la revue de la littérature, les personnes âgées ont notamment été interrogées sur les

activités qu'elles avaient pratiquées régulièrement au cours des dernières années ainsi que sur la fréquence et la durée de chaque activité. Les résultats obtenus ont permis de déterminer les items les plus fréquents dans cette population âgée ainsi que les plages de fréquence et de durée les plus pertinentes. Cette 1^{ère} partie de l'étude a donc été réalisée dans le cadre du PHRC CFC (investigateur principal : Professeur C. Marcelli + numéro CPP 2011A00556-35 et numéro clinical trials NCT02292316).

- La deuxième partie de cette étude consistait à déterminer le niveau d'intensité (nul, léger, modéré ou élevé) impliqué dans chacune des trois composantes (physique, cognitive et sociale) de chaque item. Ceci a tout d'abord été obtenu par le compendium des activités physiques (Ainsworth et al., 2011) pour les activités physiques et par consensus entre trois des co-auteurs dont moi-même pour les composantes cognitive et sociale. Les différents niveaux d'intensité identifiés ont ensuite été validés par un échantillon de 67 professionnels reconnus pour leur expertise dans les trois domaines d'intérêt (kinésithérapeutes, neuropsychologues, ergothérapeutes, gériatres, médecins de médecine physique et de réadaptation et enseignants-chercheurs en sciences et techniques des activités physiques et sportives [STAPS]). Ceci a été réalisé via un questionnaire en ligne comprenant 3 sections (domaines physique, cognitif et social) reprenant chacune les mêmes items dans un ordre aléatoire et où l'intensité de chaque item était à évaluer sur une échelle de Likert à 4 points. Cette 2^{ème} partie de l'étude a été réalisée conformément aux règles et normes éthiques requises, et a reçu l'approbation du Comité local d'éthique de la recherche en santé du CHU de Caen (CLERS ID n° 1554).

- **Résultats**

Le questionnaire PAPA ainsi élaboré comprend 75 items qui donnent lieu à 4 scores (comportement sédentaire et scores d'activité physique, cognitive et sociale) qui sont chacun pondérés par la fréquence, la durée et le niveau d'intensité de l'activité. Chacun de ces scores correspond à la somme des scores obtenus aux différents items pour la composante considérée. Une version en auto-questionnaire de notre questionnaire PAPA, avec les différents items questionnés ainsi que leur durée et leur fréquence, est disponible en ligne à l'adresse suivante : <https://www.sphinx.univ-tours.fr/v4/s/rofhtf>.

- **Conclusion**

L'originalité de ce questionnaire est de pouvoir évaluer l'engagement à long-terme dans un large éventail d'activités physiques, cognitives et sociales en utilisant les données issues des mêmes items et en tenant compte du niveau d'intensité de chaque type d'activité. Les 4 scores générés devraient permettre aux professionnels de santé et aux chercheurs d'identifier facilement les personnes les plus fragiles, à la mobilité réduite ou sédentaires tout en discernant les aspects de leur mode de vie qui seraient les plus délétères et ceux les plus bénéfiques. L'utilisation du questionnaire PAPA devrait ainsi pouvoir contribuer à promouvoir un vieillissement sain et à réduire le risque de TNC majeurs.

b) **Article (en accès libre)**

The PAPA Questionnaire: Assessment of Long-Term Engagement in Activities, with Separate Quantification of Their Physical, Cognitive, and Social Components

Gilles Loggia^{1,2}, Alice Pellichero³, Ilona Moutoussamy^{4,5}, Rémy Morello⁶, Kristell Pothier^{1,4}, Chantal Chavoix¹

¹COMETE, Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, Caen, 14000, France; ²Department of Geriatrics, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, Caen, 14000, France; ³Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation and Social Integration (Cirris), Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux de la Capitale-Nationale (CIUSSS-CN), Quebec City, QC, G1M 2S8, Canada; ⁴EA 2114, Psychologie des Âges de la Vie et Adaptation, University of Tours, Tours, 37000, France; ⁵UMR CNRS 7295, Centre de Recherche sur la Cognition et l'Apprentissage, University of Tours and University of Poitiers, Tours, 37000, France; ⁶Department of Statistics and Clinical Research, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, Caen, 14000, France

Correspondence: Gilles Loggia, INSERM-UniCaen UI075, COMETE, PFRS, 3 rue des Rochambelles, Caen, Cedex, 140320, France, Tel +33 2 31 06 82 14, Fax +33 2 31 06 82 19, Email loggia-g@chu-caen.fr

Purpose: Engagement in activities promotes healthy living. Evaluating it is a challenging issue. Assessing engagement in activities while differentiating the physical, cognitive, and social component of each activity and taking into account the intensity level involved in each of the three components would be very relevant. Since none of the currently available cognitive reserve and questionnaires on the activities practiced takes into consideration both points, the purpose of this new questionnaire, called Pertinent Activities Practice in Adults (PAPA) questionnaire, is to fill these gaps.

Patients and Methods: The questionnaire was developed through a literature review and interviews with older adults (n=177 ≥55 years). The intensity level of each item (none, light, moderate, or high) was determined by the compendium of physical activities for the physical component and consensus for the cognitive and social components, then validated by 56 professional experts (6 groups: physiotherapists, neuropsychologists, occupational therapists, geriatricians, etc.).

Results: The PAPA questionnaire includes 75 items that give rise to 4 scores (sedentary lifestyle and physical, cognitive, and social activity scores) weighted by the frequency, duration, and intensity level for each component. The weighted percentage of agreement of the expert groups for the intensity levels was never significantly lower than the minimum target threshold (80% of the hypothetical median) except in a single domain (cognitive) for an expert group non-specialized in cognition. Cronbach's alpha was ≥0.85.

Conclusion: This questionnaire, which assesses long-term engagement in activities, with separate quantification of the physical, cognitive, and social components of a wide range of activities, should help guide actions to promote healthy aging and reduce dementia risk.

Keywords: sedentary behavior, physical activity, social participation, intellectual activity, cognitive reserve, evaluation

Introduction

The concept of cognitive reserve (CR) suggests that lifetime enrichment helps to cope with brain damage.¹ Various factors such as education, professional occupation, social participation, physical activity, and engagement in leisure activities have been shown to be associated with a decreased risk of dementia. They also have been shown to prolong healthy aging.¹⁻⁴

With these proxy indicators, several measures have been developed and are now used to assess CR, such as the Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq),⁵ the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ),⁶ or the Cognitive Reserve Scale (CRS).⁷ Although several of them are promising tools for measuring CR, they mainly focus on cognitively

stimulating activities but only to a lesser degree on social participation and even less so on physical activity. Yet, regular engagement in several domains, namely in the physical, cognitive, and social domains, are known to develop CR, preserve neuronal structural integrity, and reduce the risk of dementia.^{2-4,8}

There are also questionnaires that target one of these three domains but whose purpose is not to assess CR, in particular physical activity questionnaires. Physical activity questionnaires are currently very useful for monitoring physical activity levels in various populations. The high-quality physical activity questionnaires,⁹ such as the Physical Activity and Sedentary Behaviour Questionnaire (PASB-Q),¹⁰ Physical Activity Scale for the Elderly (PASE),¹¹ International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF),¹² and Community Healthy Activities Model Program for Seniors (CHAMPS)¹³ give rise to a score weighted by the frequency, duration, and intensity level of the physical activity. This notion of intensity, which is not taken into account in the CR questionnaires, is important because it conditions health status. For instance, the World Health Organization (WHO) recommends adults to do at least 150 minutes of moderate-intensity aerobic physical activity or 75 minutes of vigorous-intensity aerobic physical activity each week.¹⁴ It is also well-known that sedentary behavior increases the risk of dementia,¹⁵ chronic disease and premature mortality,^{16,17} and is associated with brain atrophy.¹⁸ The intensity level of physical activity can be easily determined using the physical activity compendium¹⁹ which classifies numerous activities into 21 categories (for example, sports, domestic activities, home repair, work occupation, transport, etc.) by energy expenditure rate, providing a Metabolic Equivalent of Task (MET) intensity level for each activity. The physical activity questionnaires only quantify physical activity whereas the activities questioned are usually multimodal, thus also involving a cognitive or social component. This applies for both sports and non-sports activities (for instance, tennis, dancing, home housework, and gardening). In addition, they most often target no more than the last 7 days (for example, PASE, and IPAQ-SF) which therefore cannot reflect activities over several years. A few questionnaires assessing physical activity over a lifetime have, however, also been developed.²⁰⁻²²

In the social domain, to our knowledge there is no such questionnaire, and classification of the social activities into several intensity levels does not exist. A few studies have used their own tools based on some specific social aspects (for example, social network size or frequency of social activities in the last 12 months or 6 years).⁴ More recently, social participation has been assessed based on the frequency of participation in 8 social activities, and further categorized into three categories according to the number of activities lasting at least one hour. The same holds true in the cognitive domain. Various authors have assessed intellectual activities based on participation in a few items without taking into account the intensity level of the activities (for example, Helzner et al²³). Only Wilson and collaborators²⁴ estimated both the frequency and intensity of cognitive activity involved in 7 basic activities, on a 5-point scale, in which 3 involved reading (reading newspapers; reading magazines; reading books).

To our knowledge, no questionnaire has been created that assesses engagement in the three activity domains (physical, cognitive, and social). Such a questionnaire should help to measure the various activity domains in which a person is regularly engaged, while the other proxy indicators of CR (education, professional occupation) can easily be obtained through simple and standardized questions. In addition, being able to distinguish the level of engagement in each activity domain could be useful for gaining knowledge on the specific role of each domain and their combined involvement in CR and in the preservation of neuronal integrity, particularly from a health and prevention perspective. Furthermore, since most activities are multimodal (for instance, going to the museum with friends involved physical, cognitive, and social engagement), it would be relevant, for each activity, to have scores for each of these three components, which has not been done until now.

There is thus a need for a questionnaire that separately assesses the physical, cognitive, and social components of the various activities a person can be engaged in, and in a similar way for each component, in particular by applying a weighting factor according to the intensity level for each component of each activity.

The purpose of the present study was to develop a questionnaire, called Pertinent Activities Practice in Adults (PAPA), measuring the engagement, over the past years, in a wide range of activities, focusing on the physical, cognitive, and social components of each activity. To this aim, special attention was paid to the determination of the intensity level of each of the three components. This questionnaire mainly targets activities that older adults engage in since this population is the most likely to be the target of preventive strategies.

Materials and Methods

In order to best assess pertinent activities that adults can be engaged in, - in the physical, cognitive, and social domains -, the elements of the constructs were identified as follows: i) wide selection of items, representative of the main categories of activities practiced in adulthood; ii) consideration of the physical, cognitive, and social components involved in each item; iii) consideration of three parameters for each item: frequency, duration, and intensity level while taking into account putative recent withdrawal from a regularly practiced activity in the past years; and iv) obtaining 4 scores based on the combination of the three above parameters: two in the physical component (sedentary behavior and physical activity) and one in each of the other two components (cognitive and social). A weighting procedure was applied for each three parameters of interest to compensate for the heterogeneity of the items.

The methodology used to develop the PAPA questionnaire is presented below in two parts: 1) content and development of the questionnaire with the help of interviews with older adults, and 2) assessment and determination of the intensity level of each of the three components (physical, cognitive and social) involved in each item by professional experts. An overview of the study procedures is presented in Figure 1. To meet the requirements of high-quality studies on questionnaires, we used an assessment of content validity and standards for study design and evaluation (for example, Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) checklists).²⁵

The whole study was conducted in accordance with the ethical principles of the declaration of Helsinki.

Part I. Content and Development of the PAPA Questionnaire

Items Generation

Based on the literature review, more than 100 items that covered many categories (recreational, domestic, professional, etc.), mainly drawn from the compendium of physical activities^{19,26} while referring to various physical activity questionnaires, were first listed by two co-authors (CC and KP).

Selection of Items and Classes of Frequency and Duration from Interviews with Older Adults

177 older adults aged 55 and over (mean age: 69.8 years \pm 9.32) were questioned on this first list of items in order to identify the most common physical, cognitive, and social activities for French older adults together with their most relevant ranges of frequency and duration. These participants were included, before the COVID health crisis, as part of a clinical research program whose main objective was to investigate the role of cognitive impairment in fall-related fractures among older adults. As previously reported, our population can be considered as representative of the general population with regard to functional capacities and health-related characteristics that can have an impact on the lifestyle, such as cognitive and mobility scores which were within the normal range,^{27,28} and a low number of comorbidities (mean: 1.7 \pm 1.4). Furthermore, most were women (81%), and had a high education level (almost 12 years of schooling). This study was approved by the Lower Normandy Ethics Committee (no. 2011A00556-35; clinical trial registration no.: NCT02292316), and each participant provided written informed consent.

Participants were asked by a neuropsychologist to report on which activities they had been regularly engaging in over the past years. They were required to answer yes or no to the items list presented to them, to provide information about the other activities they were engaged in (for example, "Do you practice other sports? Do you have other leisure activities?") They were also asked to indicate the frequency and duration of each activity, which was detailed in preselected classes (four frequency classes: never, occasionally, quite often, very often/every day, and four duration classes: < 15 min, 16 to 59 min, 1 to 4 h, or >4 h). They were also asked to indicate the activities from which they had withdrawn within the previous five years.

Responses from the participants allowed us to select and adjust, if needed, the final items, together with frequency and duration classes. After reaching a consensus, a new version of the questionnaire was established.

Content Validity

To explore the content of the questionnaire items and assess their representativeness with regard to the main participation and activities practiced in adulthood, the items were mapped to the categories and sub-categories of the international classification of functioning, disability, and health (ICF) developed by WHO.²⁹ This ICF classification defines

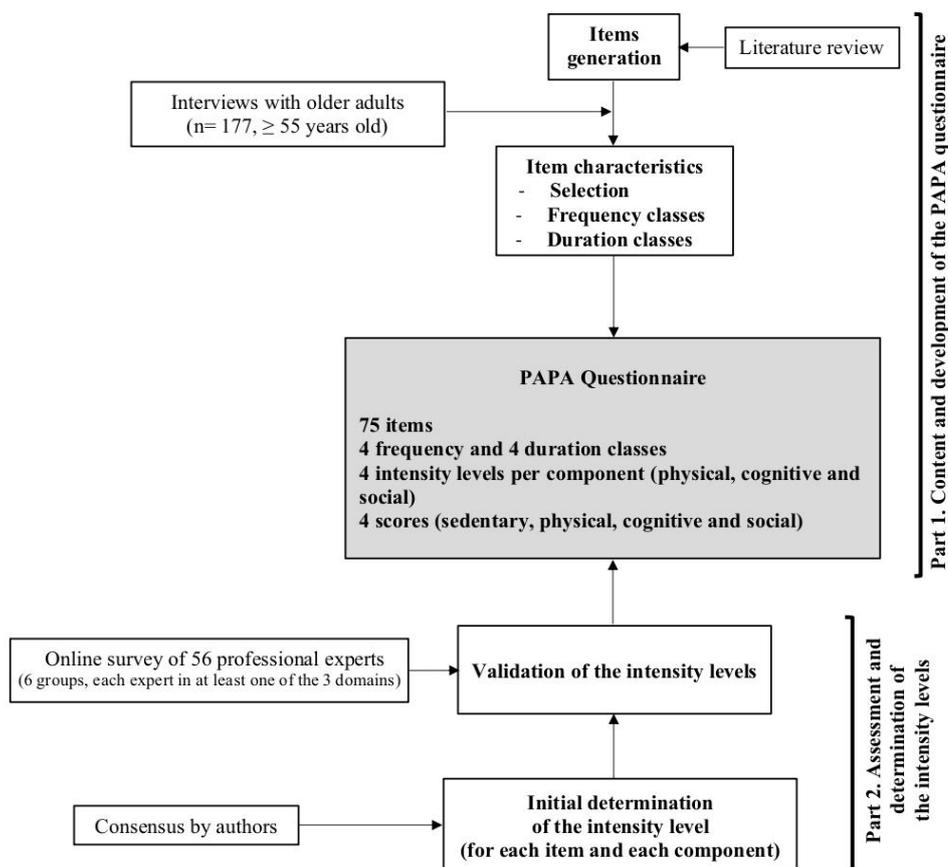


Figure 1 Overview of the study procedures. This figure gives an overview of the development process of the PAPA questionnaire, from the items generation to the 75-item questionnaire allowing to assess the engagement in physical, cognitive and social activities in adults, including the special procedure for determining the intensity levels of the items in each of the three domains.

participation as an individual's involvement in life situations, a conceptual approach often used for the measurement of participation.

Scoring

Each item gives rise to 3 scores: a sedentary behavior or physical activity score, a cognitive activity score, and a social activity score. Each of the 3 scores is the product of the three parameters for the item considered: frequency x duration x intensity level. The weighting procedure was as follows: weighting from 0 (never) to 3 (very often/every day) for the frequency, from 1 (< 15 min) to 4 (> 4 h) for the duration, and from 1 (light) to 3 (high) for the intensity level. The determination of the latter parameter is extensively detailed in part 2. Moreover, frequency was further weighted (minus 0.5 or 1 depending on the frequency) in the case of withdrawal from an activity within the previous five years. Sedentary lifestyle, and physical, cognitive, and social activity scores were then obtained by adding up the scores of all the items for each component and subcomponent.

Part 2. Assessment and Determination of the Intensity Level of Each of the Three Components of the Items

Intensity levels were first determined by the authors, then validated by studying the agreement between experts.

Initial Determination

The intensity level (none, light, moderate, or high) of each component (physical, cognitive, and social) was first determined for each item as follows. The intensity level for physical component was identified from the compendium of physical activities according to energy expenditure (≤ 1.5 MET for sedentary behavior; 1.5 to < 3 , 3 to < 6 , and ≥ 6 METs for light, moderate, and vigorous physical activity, respectively).¹⁹ Due to the lack of data in the literature for the cognitive and social components, independent rating of the intensity level in each of the two components was performed by three of the authors (GL, AP and CC).

Validation by Professional Experts

Participants

A purposive sample of 67 professionals recognized for their expertise in the three domains of interest was selected. Six expert groups were formed. Three were mainly specialized in one domain: physiotherapists and sport science researchers (Sport-Sci researchers) for the physical activity domain, and neuropsychologists for the cognitive activity domain. The three remaining groups were considered as experts in several domains: geriatricians, physical and rehabilitation physicians (PR physicians), and occupational therapists (OT). When an activity domain was covered by several professionals (for example, physical activity), fewer professionals were deliberately selected compared to those covered by a few professionals (for example, cognitive domain). Inclusion criteria were: being French-speaking and having worked with adults for at least two years. To take into consideration cross-cultural specificities, at least one professional per group had to be working abroad in a French-speaking country (Canada, Switzerland, etc.). Participants were recruited through knowledge networks, and provided informed consent online. This study was performed in accordance with the required ethical rules and standards, and has received approval from the Local Health Research Ethics Committee of Caen University Hospital (CLERS ID n° 1554).

Online Survey

Professional experts completed an online survey that consisted of sociodemographic characteristics and questions on the intensity level of the items divided into three sections (physical, cognitive, and social components). Each section presented the same items in a randomized order. More than 60% of the items on the PAPA questionnaire were included. Most of the non-selected items were those considered as redundant. For instance, numerous items specified “alone” or “with others” so only a few of them were selected.

Within each section, participants were asked to rate the intensity of the activity component of each item on a 4-point Likert Scale (sedentary, light, moderate, or vigorous for the physical component section; none, low, moderate or high for the cognitive and social component sections). Although the intensity level for physical items was already known, we thought it wise to ask the experts to classify these items so as to evaluate the adequacy level of classification between experts and the physical activity compendium. To assist in the choice of the intensity level of the items, a definition and an example for each intensity level were given for each component. This survey was performed using the online tool LimeSurvey® (Limesurvey GmbH. URL <http://www.limesurvey.org>).

Data Processing and Statistical Analyses

Data Processing

Individual ratings of the intensity levels were extracted from the online tool Limesurvey and analyzed per activity component and expert group. This was done by item, as follows. Responses were first expressed in percentages for each intensity level. These percentages were then weighted according to the expected intensity level identified by consensus, using the weighted Cohen's kappa^{30,31} to take into account the percentage of responses obtained for the intensity levels close to the expected response. The weighting procedure was as follows. Percentage (P) were weighted by one for the expected intensity level (P_{X1}), by 0.67 for responses contiguous to this expected response (P_{X2}), and by 0.33 for

responses located two levels away from the expected response (P_{X2}). Responses located three levels away from the expected level were considered incorrect. A weighted percentage of agreement observed (wPAO) was thus obtained for each item and expert group using the following formula: $wPAO = 1 * P_{X1} + 0.67 * P_{X2} + 0.33 * P_{X3}$.

Statistical Analyses

Three types of analyses were performed on the weighted data. The median wPAO of each expert group and that of all professionals were compared to a hypothetical median for each item, using the one-sample Wilcoxon signed-rank test. The minimum target threshold was set at 80% of the hypothetical median, in accordance with an excellent consensus defined by an agreement rate $\geq 80\%$.³⁰ Intergroup comparisons on the wPAO were performed by the intensity level within each component using the Kruskal-Wallis test. For each of the 3 components, the wPAO of each expert group and all professionals was also compared i) to the minimum target threshold by ICF categories, and ii) between ICF categories, again using the Kruskal-Wallis test. Pairwise comparisons were performed using the Nemenyi post-hoc test. To verify that the intensity levels allocated to each item proportionally and consistently contributed to each component, internal consistency was assessed by component by Cronbach's alpha coefficient.³²

Results

Part 1. Content and Development of the PAPA Questionnaire

Items

From the interviews with older adults, 50 relevant items were identified. Some items were broken down into several activity levels. For instance, for the physical component, "Dancing" was broken down into "Slow ballroom dancing (for example, slow and tango)", "Fast ballroom dancing (for example, disco and country)", and "Aerobic" which corresponds to a moderate physical activity for the first item and vigorous physical activity for the last two. Regarding the social component, a number of items were broken down into "alone (no social participation)" and "with others" (moderate or high social participation, depending on the item) such as going to the museum alone or with others. Due to these item divisions that also involved a cognitive component, the total number of items increased from 50 to 75.

Based on the ICF classification,²⁹ items were distributed between "activities and participation" (90%) and "environmental factors" (6%) categories. The remaining items (4%) were not part of the ICF (for example, "Sitting and doing nothing for at least 15 min"). Items from the "activities and participation" category fell into the following sub-categories: mobility (2% of the whole items; such as walking), domestic (16%; for example, housework tasks), major life area (6%; for example, economic life) and community, social and civic life (66%). 12% items of this latter sub-category pertained to community life and 88% recreation and leisure of which about 34% were sport activities.

Duration and Frequency

Frequency of the activities reported by the participants confirmed the usefulness of using the four categories previously identified that were further adapted to the type of activity ("never, \leq twice a month, once to 3 times a week, \geq 4 times a week" or "never, \leq once a year, \sim once a year, \geq twice a year » or "Yes/No" for lifestyle items such as "Cohabiting with a partner"). Recent withdrawal from an activity, and the four duration classes were also found appropriate.

Part 2. Assessment and Determination of the Intensity Level Involved in Each Item for Each of the Three Components

Participant Characteristics

Fifty-six experts of the 67 solicited (83.68%) responded to the online survey. The sample was comprised of 6 geriatricians, 9 physiotherapists, 14 occupational therapists (OT), 11 neuropsychologists, 6 PR physicians, and 10 Sport-Sci researchers. The uneven number of experts in each group was deliberate, as explained in the Methods section. As shown in Table 1, most professionals were between 31 and 40 years old (43%), 45% were women, 48% had more than 10 years of professional experience, and 21% were from French-speaking countries outside France. There was no significant difference between the characteristics of professional groups except for sex ($p = 0.007$) where women were more

Table 1 Demographic Characteristics of the Professional Experts Who Responded to the Online Survey Aiming at Validating the Intensity Levels of the Items in Each of the Three Components Studied

	All	GER	NP	OT	PRP	PT	SSR	p-value ^a
Included/Solicited participants (number)	56/67	6/7	11/13	14/16	6/10	9/10	10/11	
Age, number(%)								
20–25 years old	3(5)	0	0	0	0	1(12)	2(20)	NS
26–30 years old	12(21)	0	2(18)	6(43)	0	3(33)	1(10)	NS
31–40 years old	24(43)	3(50)	6(55)	5(36)	4(67)	2(22)	4(40)	NS
41–50 years old	11(20)	3(50)	3(27)	1(7)	2(33)	0	2(20)	NS
> 50 years	6(11)	0	0	2(14)	0	3(33)	1(10)	NS
Gender, number(%)								
Male	25(45)	4(67)	2(18)	2(14)	4(67)	5(56)	8(80)	0.007
Female	31(55)	2(33)	9(82)	12(86)	2(33)	4(44)	2(20)	
Workplace, number(%)								
French-speaking countries outside France	12(21)	0	2(18)	4(29)	1(17)	2(22)	3(30)	NS
Hospital	23(41)	5(83)	7(64)	2(14)	6(100)	3(33)	0	<10 ⁻³
Follow-up care and rehabilitation	11(20)	1(17)	2(18)	3(21)	2(33)	2(22)	1(10)	NS
Private practice	8(14)	0	0	5(36)	0	2(22)	1(10)	0.009
Research	21(38)	0	3(27)	6(43)	0	4(44)	8(80)	NS
Number of years of practice(%)								
< 5 years	14(25)	2(33)	1(9)	3(21)	1(17)	4(44)	3(30)	NS
≥ 5 and < 10 years	15(27)	0	4(36)	6(43)	1(17)	1(12)	3(30)	NS
≥ 10 years	27(48)	4(67)	6(55)	5(36)	4(67)	4(44)	4(40)	NS

Note: ^aComparison between expert groups with the Kruskal-Wallis test.

Abbreviations: NS, non-significant; SD, standard deviation; SSR: Sport-science Researchers; PT: Physiotherapists; GER: Geriatricians; OT: Occupational Therapists; PRP: Physical and Rehabilitation Physicians; NP: neuropsychologists.

numerous among OT than Sport-Sci researchers (20% vs 86%; $p = 0.023$), in accordance with the representation of these professions in France.³³

Intensity Level Involved in Each Item

Median wPAO of the Expert Groups in the Physical, Cognitive, and Social Activity Domains

When all experts were grouped together, the median wPAO was consistently above the minimum target threshold, significantly or not, regardless of the level of intensity of the items and the component (Figure 2). Indeed, for physical component of the items, this median wPAO reached 97.3% ($p < 10^{-3}$), 87.5% ($p < 10^{-3}$), 95.8% ($p = 0.006$) and 95.5% ($p = 0.005$) ranging from the lowest to the highest intensity level. It was 83.9% ($p = 0.176$), 84.5% ($p = 0.001$), 84.6% ($p = 0.001$) and 86.3% ($p = 0.018$), respectively, for the cognitive component, and 97.6% ($p < 10^{-3}$), 83.3% (NS), 82.2% (NS) and 89.6% ($p = 0.005$), respectively, for the social component. The median wPAO by expert group and intensity level (Figure 2) was never significantly lower than the minimum target threshold for the physical and social component. For the cognitive component, the wPAO for the Sport-Sci researchers was significantly lower than the minimum target threshold (70%, $p = 0.018$) for the high intensity level. Variability of responses within groups was, however, higher or lower depending on the component and the expert group (for example, min/max = 63.3/100 and 80/93.3 for none and light activity, respectively for the cognitive component in the Sport-Sci researchers). When analyzing the data by items, the median wPAO was usually significantly above the minimum target threshold except for 2, 6, and 10 items for the physical, cognitive, and social component respectively, for which these medians were between 63.1 and 79.77% (Table 2).

Comparison between expert groups showed a few significant differences for each component. Regarding the global wPAO per component, the only significant intergroup difference was found for the cognitive component ($p = 0.002$). Post-hoc analysis indicated that the Sport-Sci researchers had significantly lower wPAO than PR physicians and

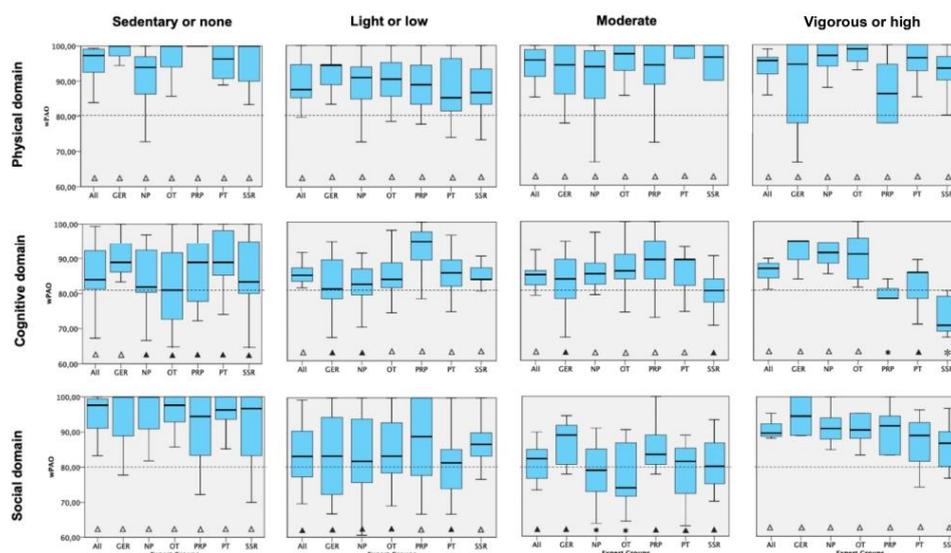


Figure 2 Median wPAO for scoring the intensity level of the items in each three domains (physical, cognitive and social) for the whole sample of experts and each expert group. None, Light, Moderate, and High correspond to the four intensity levels for the classification of the items. The horizontal dotted line indicates the minimum target threshold defined by consensus (80% of the hypothetical median). Δ , Significantly above the minimum target threshold; \blacktriangle , Above the minimum target threshold but not significantly different; \ast , Lower than the minimum target threshold but not significantly different; $\ast\ast$, Significantly lower than the minimum target threshold ($p=0.018$). **Abbreviations:** SSR, Sport-science Researchers; PT, Physiotherapists; GER, Geriatricians; OT, Occupational Therapists; PRP, Physical and Rehabilitation Physicians; NP, neuropsychologists.

physiotherapists ($81.3\pm 9.8\%$ vs $87.8\pm 8.1\%$; [$p < 10^{-3}$] and $85.6\pm 6.2\%$ [$p = 0.035$], respectively). With regard to wPAO per intensity level (Table 3), significant intergroup differences were found for sedentary and vigorous activity of the physical component ($p < 10^{-3}$ and $=0.043$, respectively), high activity of the social component ($p = 0.036$), and low, moderate and high activity of the cognitive component ($p < 10^{-3}$, $=0.027$, and $< 10^{-3}$, respectively). However, there was only one significant intergroup difference for which wPAO of an expert group was lower than the minimum target threshold. This was found for the items with high activity of the cognitive component. Post-hoc analysis indicated that wPAO of Sport-Sci researchers was significantly lower than that of OT, neuropsychologists, and geriatrics (70% vs 90.5% [$p = 0.007$], 90.9% [$p = 0.003$] and 94.4% [$p = 0.001$], respectively) (Table 3).

wPAO of the Expert Groups by ICF Categories

To assess the distribution and representativeness of the items, comparisons between wPAO of the expert groups and the minimum target threshold were made on the following ICF categories: mobility, domestic, economic life, community life, sport activities, non-sporting leisure activities, and others (environmental factors plus the single item not part of the ICF). For the physical and social components, the wPAO was not significantly different from the minimum target threshold regardless of the category considered. No significant difference was found between categories for all professionals either, regardless of the expert group considered. The same held true for the cognitive component except for the neuropsychologists (wPAO = 84.83 ; $p = 0.001$). However, the wPAO of the neuropsychologist was higher than the minimum target threshold in each category, and post-hoc tests did not reveal any significant difference between categories.

Internal Consistency

Cronbach's alpha was 0.92, 0.92, and 0.85 for the physical, cognitive, and social components, respectively, which confirmed the excellent internal consistency.

Table 2 Mean Weighted Percentage of Agreement Observed (wPAO) of All Professionals for the Physical, Cognitive and Social Components, and All Three Components for the 50 Items of the Online Survey

	Physical Component %	Cognitive Component %	Social Component %	All three Components %
Sitting and doing nothing for more than 15 minutes (except naps)	99,4	99,4	100	99,6
Lying down without doing anything for more than 15 minutes (except naps)	99,4	99,4	100	99,6
Doing major repairs (carpentry, car.)	95,83	94,63	99,4	96,62
Watching the news on TV	98,8	89,37	99,4	95,86
Watching a film or documentary on TV (excluding background noise)	99,4	84	100	94,47
Doing gentle exercise (yoga, stretching, ...)	100	91,07	91,07	94,05
Doing household activities (food preparation, washing dishes, ironing.)	100	81,53	100	93,84
Doing DIY work requiring moderate effort (painting, wallpapering, etc.)	98,2	83,33	99,4	93,64
Watching variety or game shows on TV without trying to answer them	98,8	79,17	99,4	92,46
Using the internet	98,2	85,63	92,27	92,03
Making small home repairs	97,13	80,93	97,63	91,9
Taking care of one's parents or grandchildren	97,6	88,1	88,77	91,49
Doing one's accounting	94,63	80,37	99,4	91,47
Playing brain games on paper or on the internet (crosswords, sudoku.)	96,43	79,17	98,8	91,47
Playing the stock market	92,83	86,97	94,03	91,28
Cycling at a moderate pace	98,2	80,9	94,03	91,04
Doing handicrafts (drawing, painting, sewing, knitting, etc.)	83,93	91,73	96,43	90,7
Gardening	92,87	83,4	94,03	90,1
Being involved in a club or in associative activities	89,87	84,6	95,23	89,9
Going to the museum with friends or in organized groups	94,57	85,13	89,87	89,86
Jogging	94,63	83,4	90,47	89,5
Swimming	92,87	86,9	87,5	89,09
Leafing through a magazine	99,4	67,27	100	88,89
Reading (novels, newspapers, etc.)	98,2	69,03	99,4	88,88
Entertaining (family, friends, etc.) at home	89,37	86,9	89,87	88,71
Fast ballroom dancing (for example, disco and country)	99,4	81,6	82,17	87,72
Walking around one's neighborhood	88,7	83,4	89,87	87,32
Singing in a choir	85,7	83,33	92,27	87,1
Walking one's dog	85,7	85,1	90,47	87,09
Being invited by family, friends, etc.	87,5	84,5	89,27	87,09
Going to the museum alone	97,1	85,7	78,03	86,94
Going to a show (cinema, theatre, concert.) or conference with friends	85,7	85,7	88,67	86,69
Playing in an orchestra	82,73	84,5	92,27	86,5
Practicing a sport (tennis, etc.)	96,43	78,63	84	86,35
Doing aerobics	96,43	84,5	77,37	86,1
Living with one's spouse	87,5	84,53	85,63	85,89
Going for a bike ride	89,37	85,7	82,13	85,73
Playing board games (scrabble, bridge, belote, etc.)	92,27	82,73	79,83	84,94
Living in an institution	80,37	83,93	89,79	84,7
Walking to the shops	79,7	86,23	88,17	84,7
Playing a musical instrument	87,57	82,67	83,33	84,52

(Continued)

Table 2 (Continued).

	Physical Component %	Cognitive Component %	Social Component %	All three Components %
Organizing an event (wedding, trip, action in an association...)	81,53	88,67	82,13	84,11
Managing real estate	89,87	86,33	75,6	83,93
Living with one's children or grandchildren	82,73	79,77	88,1	83,53
Doing water aerobics	85,7	86,3	77,4	83,13
Going alone to a show (cinema, theatre, concert.) or to a conference	85,2	84,53	76,8	82,18
Watching and actively participating in TV game shows (lingo, going for gold...)	93,43	81,6	70,23	81,75
Participating in a bingo game	88,67	82,13	73,23	81,34
Going hiking	85,2	83,93	63,1	77,41
Exercising in a health club	72,7	86,9	69,63	76,41

Note: The items are listed in descending order of the percentage of wPAO for all professionals in all three components.

Table 3 Intergroup Comparisons of the Mean Weighted Percentage of Agreement Observed (wPAO) for Each Component and Each Intensity Level

		p-value ^a	Post hoc: p-value ^b					
			GER	NP	OT	PRP	PT	SSR
Physical component	Sedentary	<10 ^{-3a}	>NP p= 0.003	<GER p= 0.003 <PRP p= 0.001	-	>NP p= 0.001	-	-
	Low	NS	-	-	-	-	-	-
	Moderate	NS	-	-	-	-	-	-
	Vigorous	0.043 ^a	-	-	>PRP p=0.033	<OT p=0.033	-	-
Cognitive component	Very Low	NS	-	-	-	-	-	-
	Low	<10 ^{-3a}	<PRP p=0.001	>PRP p<10 ⁻³	<PRP p= 0.033 <PRP p= 0.011	>OT p= 0.033 <NP p<10 ⁻³ >GER p= 0.001 >OT p= 0.011 >SSR p= 0.014	-	<PRP p= 0.014
	Moderate	0.027 ^a	-	-	-	>SSR p= 0.033	>SSR p=0.044	<PT p=0.044 >PRP p= 0.033
	High	<10 ^{-3a}	>SSR p=0.001 >PRP p=0.046	>SSR p 0.003	>SSR p= 0.007	<GER p=0.046	-	<OT p= 0.007 <NP p= 0.003 <GER p=0.001
Social component	None	NS	-	-	-	-	-	-
	Low	NS	-	-	-	-	-	-
	Moderate	NS	-	-	-	-	-	-
	High	0.036 ^a	>SSR p= 0.021	-	-	-	-	<GER p= 0.021

Notes: ^aComparison between expert groups with the Kruskal-Wallis test; ^bNemenyi post-hoc test.

Abbreviations: NS, non-significant; GER, Geriatricians; NP, Neuropsychologists; OT, Occupational therapists; PRP, Physical and rehabilitation physicians; PT, Physiotherapists; SSR, Sport science researchers.

Discussion

This research presents the first questionnaire allowing the precise and separate quantification of the cognitive and social components of a number of activities. More importantly, it allows assessment of lifetime engagement in activities with separate quantification of their physical, cognitive, and social components. This 75-item PAPA questionnaire covers a wide range of activities and gives rise to 4 scores (a sedentary lifestyle score, a physical activity score, a cognitive activity score, and a social activity score), each weighted by the intensity level of the component as well as its duration and frequency. It is the result of a thorough investigation using both a representative group of adults aged 55 years and over and professional experts from different backgrounds. The PAPA questionnaire thus developed should add more information to the existing measures of engagement in activities and deepen knowledge about cognitive reserve.

The selected items encompass a very wide range of representative life activities that adults may be engaged in, as shown by the categories of the ICF classification²⁹ they cover (mainly in the “activities and participation” category). This is in line with most CR questionnaires (for example, CRIQ,⁵ the LEQ⁶ or the CRS⁷) but at variance with questionnaires that mainly focus on a single activity domain, such as the physical activity questionnaires (PASE, IPAQ-SF, PASB-Q). Nevertheless, a major difference between the CR questionnaires and the PAPA questionnaire is the classification we used that separately targets the three activity domains highlighted in the CR model (physical, cognitive, and social activities) while giving an equivalent load to each domain. Yet, practicing activities that stimulates both physical, cognitive and social components contributes to the development of CR and can thus prolong healthy aging¹⁻³ and be efficiently used to reduce the risk of dementia.^{4,8} In the few studies that have assessed social participation⁴ or cognitive stimulating activities,^{4,23,24} the number of items was generally low (8 at most). Regarding the physical component, although several existing physical activity questionnaires have been proved to be very useful,³⁴ the PAPA questionnaire evaluates more diverse areas. Indeed, in addition to questions about sport activities, mobility, and conventional leisure activities (for example, gardening, DIY), it often asks questions about neglected items such as caring for grandchildren or going to the museum.

The PAPA questionnaire also provides new advantages over the existing questionnaires regarding the duration of the activities. It is assessed here in terms of duration of the activity itself (from < 15 min to > 4 h) which is not included in the CR questionnaires. Participation is also assessed over the past years, as in the CR questionnaires, but in contrast to physical activity questionnaires that often focus on one to four weeks only (for example, PASE, IPAQ-SF, and CHAMPS). The PAPA questionnaire also takes into account recent disengagement in the activities (within the previous 5 years) as in the CR measures, but not in the physical activity questionnaires. Such disengagement may frequently occur in older adults, and is very useful when studying cognitive reserve. Indeed, knowing both the activity practiced over the recent years as well as those practiced until recently is crucial. As stated by Stern et al,¹ cognitive reserve depends largely on lifelong experiences. This has been specifically confirmed by a larger gray matter volume in late-life in physically active versus sedentary persons in midlife.³⁵ The frequency classes of the activities practiced are very similar to those of most questionnaires (for example, CHAMPS, IPAQ-SF, PASB-Q, PASE).

The level of intensity involved in the activities is also a crucial element to which particular attention had been paid in developing the PAPA questionnaire. WHO’s recommendations on physical activity for adults¹⁴ are indeed given in terms of both duration and intensity level. This notion of intensity has therefore been integrated into the PAPA questionnaire, not only for the physical component of the activities, as has been done for many years in the physical activity questionnaires, but also for social and cognitive components which, to our knowledge, has been done only in a single study on cognitive activities.²⁴ The intensity level is not included in the CR measures either. For instance, a CRIQ item pertains to both “gardening” and ‘knitting’.⁵ However, gardening involves physical activity at a low to vigorous level of intensity according to the compendium of physical activities,¹⁹ whereas knitting is most often a sedentary activity since performed while sitting. Separating items such as gardening and knitting to have a distinct score for each seems therefore more relevant.

The intensity level involved in each item of the PAPA questionnaire was validated by professional experts. Our results showed that, whether the experts are grouped together or considered separately, the median wPAO was consistently higher than the minimum target threshold for each three components except for the high intensity level of the cognitive component in the Sport-Sci researchers who are not specialized in cognition. This indicates that the intensity level of the items initially identified was globally accurate. This was expected for the physical component since the notion of intensity is well-known in the physical activity domain, as illustrated by the WHO recommendations on physical

activity.¹⁴ This was, however, less expected for the cognitive and social components, the notion of intensity level being less often used in these domains. Several professional groups in the present study usually have little expertise in these areas (for example, physiotherapists and Sport-Sci researchers). The significantly lower wPAO among Sport-Sci researchers versus OTs, neuropsychologists, and geriatricians (70% vs $\geq 90\%$) for items with a high cognitive load can be easily explained by the fact that the Sport-Sci researchers are not experts in cognition unlike the neuropsychologists, and, to a lesser degree, the OTs and geriatricians. It is important to note that there was often high heterogeneity in wPAO within groups, which would mainly be explained by the variability in the value judgment of the experts, likely reflecting variability between each professional's expertise.

Finally, the scores obtained from the PAPA questionnaire, that take into account the different elements mentioned above (number of activities, frequency, duration, lifespan, and level of intensity), also have several advantages. The originality and main strength of the questionnaire is to provide a physical, cognitive, and social activity score for each item. Such a multimodal approach would be particularly relevant because an item described as purely physical often shows an implicit social or cognitive dimension as well, and vice versa. For instance, the item "dancing", an undeniably physical activity, also has a social dimension since it is mainly practised with others and requires various cognitive processes such as learning of complex motor sequences, procedural memory, attention, visuomotor integration, and synchronization in space and time.^{36,37} In addition, by providing a distinct score for each component, the PAPA questionnaire offers an opportunity to isolate their respective involvement. Another strength is to allow the calculation of two distinct scores for the physical component: a physical activity and a sedentary behavior score. A few questionnaires such as the WHO Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) questionnaire³⁸ and the recent National Observatory for Physical Activity and Sedentaryness-Physical Activity Questionnaire (ONAPS-PAQ)³⁹ assessed both sedentary behavior and physical activity. However, most questionnaires, such as the IPAQ-SF and CHAMPS, were not designed to assess sedentary behavior. Yet, a sedentary lifetime measurement facilitates the identification of persons with major risk factors for chronic diseases⁴⁰ or dementia⁴¹ that can lead to premature death and heavy social burden.^{34,42} This is a major issue, especially in the elderly for whom the prevention of sedentary behavior and promotion of physical activity is essential.^{42,43}

The high Cronbach's alpha coefficient favors excellent internal consistency, highlighting the excellent coherence of the PAPA questionnaire. Although this supports accurate determination of the activity level for each of the three components of each item, a median wPAO lower than the minimum target threshold for some individual items requires specific attention. Because this might affect the quality of the questionnaire, the following decisions were made regarding the intensity levels of the 17 items whose wPAO of the experts was lower than the minimum target threshold. First, the intensity level identified by the experts was not retained only for the two items concerned in the physical component because we prefer to refer to the physical activity level determined in the compendium¹⁹ since it is well-recognized. Second, for 8 items ($n=2$ and 6 items of the cognitive and social component, respectively), no adjustment was required since the activity level that was predetermined by consensus for these components obtained the highest wPAO from the experts. Finally, for the remaining 7 items, the intensity level was adjusted to the expert's assessment that was above the minimum target threshold for each of the 7 items. This included 4 items of the cognitive component (playing brain games; leafing through a magazine; reading a novel, and watching variety shows on TV without answering) and 3 items of the social component (going to the museum and shows alone, and watching and actively participating in TV game shows). These changes from the intensity levels initially proposed by consensus were consistent with the choice of intensity level for similar items in the cognitive domain²⁴ and the social domain.⁴⁴

Following these adjustments, we now have a ready-made and easy-to-use questionnaire to assess the engagement in activities, with separate quantification of their physical, cognitive, and social components. This PAPA questionnaire, which lasts about 15 min, gives rise to automatic calculation of 4 scores (sedentary lifestyle and physical, cognitive, and social activity scores). Its French version can be accessed at: <https://www.sphinx.univ-tours.fr/v4/s/roflhtf>. It can also be available for use on request from the authors. An English version of the PAPA questionnaire is in progress (in collaboration with the Centre for interdisciplinary research in rehabilitation and social integration (Cirris), Quebec, Canada).

Some limitations can be addressed. First, determination of the intensity level of the items was assessed on only 50 of the 75 items. However, as justified in the Methods section, most on the non-included items were considered as redundant. Second, this PAPA questionnaire was primarily designed for older adults because participation in physical, cognitive and

social activities provides extensive health benefits in this population. Yet, involvement in these activities is a major public health challenge at all ages.⁴⁵ Moreover, because we selected items from the multiple categories included in the physical activity compendium and our senior population was fairly active, this questionnaire should also be relevant for younger adults. If the high education of our population surely had a positive impact on their numerous activities, the high percentage of women may have masked some specifically male activities. Third, although the physical activity score is less objective than classic accelerometer measurements,⁴⁶ it is more informative and reflects more cognitive reserve since it covers much longer periods and can include the limbs as well as the head (for example, singing). Fourth, sample size differed between expert groups and was rather small for some groups. Nevertheless, altogether, 56 experts were included. Six groups, each with a different professional expertise, were intentionally constituted to highlight different putative perceptions in evaluating the intensity level of each component of the activities according to expert groups. We however found that regardless of the expert group and with rare exceptions, the results were all above or equal to the minimum target threshold. Finally, further studies on a larger sample of specific populations that include comparisons with widely recognized questionnaires and test-retest would be helpful to confirm the usefulness of the PAPA questionnaire. Assessment of other psychometric properties of the questionnaire such as the construct validity would also improve of the quality of the PAPA questionnaire.

Conclusion

The main strength of the present study is that it fills a gap in the assessment of engagement in activities by taking into account their physical, cognitive, and social components, and thus in the assessment of CR. This is the first questionnaire to assess these three components using data from the same items which cover a wide range of activities. In addition, it gives rise to 4 scores (a sedentary lifestyle score, a physical activity score, a cognitive activity score, and a social activity score), each weighted by the intensity level of the component considered, as well as the frequency and duration of each activity, including lifespan. This ready-made and easy-to-use questionnaire is able to assess three components of the activities at the same time and should save time, especially when assessing elderly persons. This would allow users to easily identifying the most frail, isolated, or sedentary persons and help to promote healthy aging and reduce the risk of dementia. This PAPA questionnaire should thus be very useful for a large number of both clinicians and researchers working with elderly individuals, but it can also apply to young and middle-aged adults.

Acknowledgments

The authors would like to thank Valérie Constans for the English proofreading.

Funding

This work was supported by the French Ministry of Health (PHRC, Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011 no. 2011-A00534-37).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):1006–1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6
2. Krivaneck TJ, Gale SA, McFeeley BM, Nicastrì CM, Daffner KR. Promoting Successful Cognitive Aging: a Ten-Year Update. *J Alzheimer's Dis.* 2021;81(3):871–920. doi:10.3233/JAD-201462
3. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:1. doi:10.1007/s11910-019-0917-z
4. Ruthirakuhan M, Luedke AC, Tam A, Goel A, Kuji A, Garcia A. Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: a review. *J Aging Res.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/384875
5. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24(3):218–226. doi:10.3275/7800

6. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med*. 2007;37(7):1015–1025. doi:10.1017/S003329170600938X
7. Leon I, Garcia J, Roldan-Tapia L. Development of the scale of cognitive reserve in Spanish population: a pilot study. *Rev Neurol*. 2011;52(11):653–660.
8. Fratiglioni L, Marseglia A, Dekhtyar S. Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference? *Lancet Neurol*. 2020;19(6):533–543. doi:10.1016/S1474-4422(20)30039-9
9. Sattler MC, Jaunig J, Tösch C, et al. Current evidence of measurement properties of physical activity questionnaires for older adults: an updated systematic review. *Sports Med*. 2020;50(7):1271–1315. doi:10.1007/s40279-020-01268-x
10. Fowles JR, O'Brien MW, Wojcik WR, d'Entremont L, Shields CA. A pilot study: validity and reliability of the CSEP-PATH PASB-Q and a new leisure time physical activity questionnaire to assess physical activity and sedentary behaviours. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(6):677–680. doi:10.1139/apnm-2016-0412
11. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(2):153–162. doi:10.1016/0895-4356(93)
12. Grimm EK, Swartz AM, Hart T, Miller NE, Strath SJ. Comparison of the IPAQ-Short Form and accelerometry predictions of physical activity in older adults. *J Aging Phys Act*. 2012;20(1):64–79. doi:10.1123/japa.20.1.64
13. Colbert LH, Matthews CE, Havighurst TC, Kim K, Schoeller DA. Comparative Validity of Physical Activity Measures in Older Adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(5):867–876. doi:10.1249/MSS.0b013e3181fc7162
14. World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>. Accessed February 7, 2022.
15. Yan S, Fu W, Wang C, et al. Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2020;10:1. doi:10.1038/s41398-020-0799-5
16. Byrom B, Stratton G, McCarthy M, Muehlhausen W. Objective measurement of sedentary behaviour using accelerometers. *Int J Obes*. 2016;40(11):1809–1812. doi:10.1038/ijo.2016.136
17. Dohm IM, Kwak L, Oja P, Sjöström M, Hagströmer M. Replacing sedentary time with physical activity: a 15-year follow-up of mortality in a national cohort. *Clin Epidemiol*. 2018;10:179–186. doi:10.2147/CLEP.S151613
18. Amardottir NY, Koster A, van Domelen DR, et al. Association of change in brain structure to objectively measured physical activity and sedentary behavior in older adults: age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Behav Brain Res*. 2016;296:118–124. doi:10.1016/j.bbr.2015.09.005
19. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(Supplement):S498–S516. doi:10.1097/00005768-200009001-00009
20. Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. The Lifetime Total Physical Activity Questionnaire: development and reliability. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:2.
21. de Vera MA, Ratzlaff C, Doerfling P, Kopec J. Reliability and validity of an internet-based questionnaire measuring lifetime physical activity. *Am J Epidemiol*. 2010;172(10):1190–1198. doi:10.1093/aje/kwq273
22. Vuillemin A, Guillemin F, Denis G, Huot J, Jeandel C. A computer-assisted assessment of lifetime physical activity: reliability and validity of the QUANTAP software. *Rev Epidemiol Sante Pub*. 2000;48:157–167.
23. Helzlsouer EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1749. doi:10.1001/archneur.64.12.1749
24. Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, et al. Cognitive activity in older persons from a geographically defined population. *J Gerontol B Psychol Soc Sci*. 1999;54B(3):P155–P160. doi:10.1093/geronb/54B.3.P155
25. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res*. 2010;19(4):539–549. doi:10.1007/s11136-010-9606-8
26. Vuillemin A, Speyer E, Simon C, Ainsworth B, Pameau D. Critical review of the physical activity questionnaires directed at the French population and development perspectives. *Cah Nutr Diet*. 2012;47(5):234–241. doi:10.1016/j.cnd.2012.04.002
27. Attoh-Mensah E, Loggia G, Schumann-Bard P, et al. Adverse effects of anticholinergic drugs on cognition and mobility: cutoff for impairment in a cross-sectional study in young-old and old-old adults. *Drugs Aging*. 2020. doi:10.1007/s40266-019-00743-z
28. Loggia G, Attoh-mensah E, Pothier K, et al. Psychotropic polypharmacy in adults 55 years or older: a risk for impaired global cognition, executive function, and mobility. *Front Pharmacol*. 2020;10:1–9. doi:10.3389/fphar.2019.01659
29. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO; 2001. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>. Accessed February 7, 2022.
30. Newman TB, Kohn MA. *Evidence-Based Diagnosis*. Cambridge University Press; 2009; doi:10.1017/CBO9780511759512
31. Gwet KL. *Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring the Extent of Agreement Among Raters*. Advanced Analytics, LLC; 2014.
32. Thorndike RM. Book Review: psychometric Theory. *Appl Psychol Meas*. 1995;19(3):303–305. doi:10.1177/014662169501900308
33. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. La Démographie Des Professions de Santé, Hors Médecins. DRESS; 2015. Available from: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/les_professions_de_sante_au_1er_janvier_-_sources.pdf. Accessed May 21, 2021.
34. Falck RS, McDonald SM, Beets MW, Brazendale K, Liu-Ambrose T. Measurement of physical activity in older adult interventions: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2016;50(8):464–470. doi:10.1136/bjsports-2014-094413
35. Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ, et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiol Aging*. 2010;31(11):1927–1936. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.007
36. Brown S, Martinez MJ, Parsons LM. The Neural Basis of Human Dance. *Cereb Cortex*. 2006;16(8):1157–1167. doi:10.1093/cercor/bhj057
37. Predovan D, Julien A, Esmail A, Bherer L. Effects of Dancing on Cognition in Healthy Older Adults: a Systematic Review. *J Cogn Dev*. 2019;3(2):161–167. doi:10.1007/s41465-018-0103-2
38. Cleland CL, Hunter RF, Kee F, Cupples ME, Sallis JF, Tully MA. Validity of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) in assessing levels and change in moderate-vigorous physical activity and sedentary behaviour. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1255. doi:10.1186/1471-2458-14-1255
39. Charles M, Thivel D, Vemey J, et al. Reliability and validity of the ONAPS physical activity questionnaire in assessing physical activity and sedentary behavior in French adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:11. doi:10.3390/ijerph18115643

40. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25:1–72. doi:10.1111/sms.12581
41. Yan S, Fu W, Wang C, et al. Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):112. doi:10.1038/s41398-020-0799-5
42. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, 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. doi:10.1136/bmj.14570
43. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res.* 2019;124(5):799–815. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312669
44. Krueger KR, Wilson RS, Kamensky JM, Barnes LL, Bienias JL, Bennett DA. Social engagement and cognitive function in old age. *Exp Aging Res.* 2009;35(1):45–60. doi:10.1080/03610730802545028
45. World Health Organization. Global Action Plan on Physical Activity 2018–2030: more Active People for a Healthier World. WHO; 2018. Available from: <https://apps.who.int/ins/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed February 8, 2022.
46. Koolhaas CM, van Rooij FJA, Cepeda M, Tiemeier H, Franco OH, Schoufour JD. Physical activity derived from questionnaires and wrist-worn accelerometers: comparability and the role of demographic, lifestyle, and health factors among a population-based sample of older adults. *Clin Epidemiol.* 2018;10:1–16. doi:10.2147/CLEP.S147613

Clinical Interventions in Aging

Dovepress

Publish your work in this journal

Clinical Interventions in Aging is an international, peer-reviewed journal focusing on evidence-based reports on the value or lack thereof of treatments intended to prevent or delay the onset of maladaptive correlates of aging in human beings. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine, CAS, Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-interventions-in-aging-journal>

B. Étude 5. Mise en place d'un programme de prévention des chutes chez le sujet âgé par une activité cognitivo-motrice ludique : pratiquer le vélo dans des environnements virtuels

a) Résumé de l'étude

- **Objectif**

Dans une optique de prévention de la diminution des performances cognitives et de la perte de mobilité lors du vieillissement, l'objectif de l'**étude 5** était de pouvoir disposer d'un outil facilement acceptable par les personnes âgées et efficace pour stimuler et favoriser l'engagement dans la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales. Dans ce but, nous avons créé un programme de prévention sur 8 semaines se voulant attrayant, le plus écologique possible, et stimulant à la fois les capacités physiques, cognitives et les interactions sociales.

Cette étude a fait l'objet d'un chapitre d'ouvrage publié dans « Actualités en Ergothérapie » :

Philibert S, **Loggia G**, Jamin A, Cosse B, Chavoix C (2021). Mise en place d'un programme de prévention des chutes chez le sujet âgé par une activité cognitivo-motrice ludique : pratiquer le vélo en réalité virtuelle. Dans « La recherche en ergothérapie : comprendre et dynamiser les pratiques », Chapitre 2 « Prévention et ergothérapie », p 99-118, Collection « Actualités en ergothérapie », M André, C Chavoix, L Rouault et M Salomon (Coordination et reviewing), ANFE, Paris.

Elle a été réalisée en partie dans le cadre d'un cofinancement de 24 900 € obtenu par la conférence des financeurs de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie du Calvados et un financement de 39 000 € d'un appel à projet recherche interne médical (APRIM) du CHU de Caen obtenu en 2019 dont je suis l'investigateur principal.

- **Méthodologie**

Population. Les personnes âgées fragiles étant celles ayant le plus de risque de voir leurs capacités cognitives et de mobilité se dégrader, nous avons choisi de créer et de tester notre outil de prévention chez des résidents en EHPAD. Deux résidents, âgés respectivement de 69 et 78 ans, sans trouble moteur ni cognitif sévère (MMSE > 10), ont participé à la création de ce programme.

Programme de prévention. Le choix de l’outil de prévention devait répondre aux critères suivants : i) pouvoir stimuler au mieux les capacités physiques, cognitives, sociales, ii) favoriser l’aspect attrayant et écologique pour une meilleure adhésion des personnes âgées, iii) permettre une progression adaptée à chaque personne, et iii) pouvoir quantifier les performances dans chacun des 3 domaines. Dans ce but, nous avons choisi de proposer des « balades à vélo » dans des environnements virtuels variés sur le CycléoONE[®] (Figure 7), dans le cadre de séances bihebdomadaires réparties en 3 balades de 10 mn chacune, en accord avec les recommandations de l’OMS (OMS, 2010b).



Figure 7 : Vélo CycléoONE[®]

Figure représentant le vélo CycléoONE[®] composé de son dispositif fixe et de son parcours vidéoprojeté sur un écran dédié

- **Résultats**

Chaque séance est constituée de 3 balades, stimulant respectivement les capacités physiques, cognitives et les interactions sociales, et incluant des doubles-tâches. La difficulté des balades peut être modulée en faisant varier différents paramètres, notamment en augmentant la puissance du pédalage pour les balades physiques, en complexifiant les consignes lors des balades cognitives mis en exergue par diverses situations de vie quotidienne spécifiquement créées et en stimulant les échanges verbaux lors des balades sociales. Un bilan pré- et post-entraînement à vélo a par ailleurs été élaboré. Ce bilan, portant

notamment sur les performances cognitives et de mobilité, permet d'identifier la difficulté maximale du sujet pour réaliser chacune des 3 balades, tout en restant dans la zone de confort du participant, grâce à la quantification de différents paramètres. Au bout de 5 séances, les 2 participants, qui ont tous deux appréciés ces balades à vélo, avaient déjà amélioré leurs performances.

- **Conclusion**

Les données préliminaires montrent l'intérêt de ce programme de prévention, basé sur la pratique combinée d'activités physiques, cognitives et sociales, et qui est en outre à la fois attrayant, individualisé et progressif, pour améliorer les capacités de personnes âgées fragiles. Il reste toutefois à évaluer si ce programme est efficace pour prévenir la perte de mobilité et limiter le déclin cognitif, et ceci, chez les personnes âgées avec et sans trouble cognitif.

b) **Article (avec l'autorisation de l'éditeur ANFE)**

Mise en place d'un programme de prévention des chutes chez le sujet âgé par une activité cognitivo-motrice ludique : pratiquer le vélo en réalité virtuelle

Implementation of a falls prevention program for seniors through a playful cognitive-motor activity: cycling in virtual reality

Sophie PHILIBERT¹, Loggia GILLES^{1,2}, Benjamin COSSE³,
Antoine JAMIN³, Chantal CHAVOIX¹

¹ Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, 14000 Caen, France

² Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie,
Département Filière Gériatrique, 14000 Caen, France

³ COTTOS Médical, Allée du 9 novembre 1989, 49240 Avrillé

Auteur correspondant

Chantal Chavoix : INSERM-UniCaen U1075, COMETE, PFRS,
3 rue des Rochambelles, 140320 Caen Cedex, France ; Tel : +33 2 31 56 81 31,
E-mail : chantal.chavoix@inserm.fr

Résumé

Contexte : L'activité physique, notamment en double-tâche, est préconisée pour prévenir les chutes des personnes âgées mais son manque d'attrait limite son adhésion.

Objectif de la recherche : Créer un programme de prévention attrayant, sur 8 semaines, via des « balades à vélo » en réalité virtuelle, sur le vélo CycléoONE®.

Méthodologie : Nos critères étaient : 1) des séances bihebdomadaires comportant 3 balades de 10 min chacune, dans des environnements

variés, stimulant respectivement les capacités physiques, cognitives et les interactions sociales, et incluant diverses double-tâches ; 2) des balades écologiques avec augmentation progressive des différentes capacités. Deux résidents d'un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ont participé à la création de ce programme : bilans sur le vélo, suivi de 5 séances d'entraînement en binôme.

Résultats : Les capacités physiques ont été stimulées en variant notamment la puissance du pédalage, et les interactions sociales via des échanges lors des balades. Pour les balades cognitives, diverses situations de vie quotidienne ont été spécifiquement créées. L'activité vélo en réalité virtuelle a été très appréciée. Les deux participants ont déjà amélioré différentes capacités visées au bout de 5 séances.

Discussion/conclusion : Au vu de ces données prometteuses, l'efficacité de ce programme pour prévenir les chutes des personnes âgées sera prochainement testée.

Mots-clés : Personne âgée ; activité physique ; cognition ; environnement virtuel ; prévention des chutes ; participation sociale

Abstract

Context: Physical activity is recommended to prevent fall in older adults, in particular in dual-task condition. However, its lack of attractiveness limits its adherence.

Objective: Create an attractive falls prevention program for older adults, over 8 weeks, via « bike rides » in virtual reality using the CycléoONE® device.

Methods: Our criteria were: 1) bi-weekly sessions divided into 3 rides of 10 minutes each, in various environments that stimulate physical capabilities, cognitive abilities and social interactions, respectively, and that include dual-tasking; 2) ecological rides with gradual increase of the different capacities. Two residents of an EHPAD were involved in the creation of this program: assessment on the bike, followed by 5 training sessions in tandem.

Results: Physical capabilities were stimulated by varying in particular the pedaling power, and social interactions by verbal exchanges during the rides. Regarding cognitive rides, various situations of daily life were specially created. The virtual reality cycling activity was very much appreciated. Both participants have already improved various targeted skills after 5 sessions.

Discussion/conclusion: In view of these promising data, the efficacy of this program in preventing falls in older adults will soon be tested.

Keywords: older adults; physical activity; cognition; virtual environment; falls prevention; social participation

IDÉES ESSENTIELLES DE L'ARTICLE

1. La prévention des chutes constitue un enjeu majeur pour le maintien de l'autonomie des seniors
2. Faire du vélo dans un environnement virtuel pourrait stimuler les diverses habilités requises, de manière attrayante
3. Un programme de prévention des chutes sur le vélo CycleoONE® a donc été créé
4. Des balades de 10 min d'activités physiques, cognitives dont en double-tâche ou d'interactions sociales ont été créées
5. Proposées à des résidents en EHPAD, les données préliminaires sont très prometteuses

Introduction

Les chutes des personnes âgées sont graves et fréquentes. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2018), 646 000 chutes mortelles ont lieu chaque année dans le monde, les trois quarts de ces décès survenant chez des personnes de plus de 75 ans (Davison, Bond, Dawson, Steen, & Kenny, 2005). En France, ces chutes mortelles sont de plus de 9 300 par an. Avec le vieillissement de la population, les chutes représentent donc un enjeu majeur de santé publique (HAS, 2009).

Les chutes des personnes âgées sont multifactorielles. Elles sont souvent dues à des troubles de l'équilibre, lesquels résultent du déclin avec l'âge des fonctions sensori-motrices (force musculaire, proprioception, acuité visuelle, système vestibulaire, ...). De nombreux autres facteurs sont également impliqués comme la prise de médicaments, les troubles cognitifs, en particulier de l'attention et des fonctions exécutives, ainsi que les facteurs extrinsèques (chaussures inadaptées, facteurs environnementaux...).

De nombreuses données scientifiques montrent que l'activité physique régulière a des effets bénéfiques importants et prolongés sur la santé des personnes âgées. Elle est considérée comme un réel enjeu dans le cadre de la prévention des chutes (HAS, 2009). L'OMS souligne le bien-fondé d'exercices physiques d'intensité modérée pratiqués trois fois par semaine (OMS, 2010). L'activité physique régulière serait également associée à un meilleur état fonctionnel et à une amélioration des fonctions cognitives (HAS, 2018). Elle est par ailleurs un déterminant majeur du maintien de l'autonomie avec l'avancée en âge (HAS, 2018).

Cependant, l'attrait pour les activités physiques s'estompe au fil des années. Les raisons évoquées par les personnes âgées sont multiples (Muller, 2006). Une des raisons principales est leur état de santé. La peur de chuter, qui est à risque de perte d'autonomie, est également associée négativement à l'engagement dans une activité physique (Deshpande et al., 2008).

Plusieurs types d'approches non conventionnelles ont déjà montré leur efficacité sur la prévention des chutes chez la personne âgée comme le Tai Chi, le yoga ou des ateliers d'équilibre (Choi, Guo, Kang, & Xiong, 2017) mais le manque d'adhésion à ces pratiques limite leur utilisation. De nouvelles technologies, de réalité virtuelle et de jeu, comme les exergames, sont aujourd'hui utilisées comme outils de prévention du risque de chute et d'amélioration de la mobilité (Skjæret et al., 2016). Les interventions basées sur des interactions cognitivo-motrices seraient particulièrement efficaces (Montero-Odasso & Speechley, 2018).

Le vélo, connu pour être une activité physique très complète, semble répondre à de nombreux critères d'intérêt en tant qu'outil de prévention des chutes chez le sujet âgé. Faire des balades à vélo est considéré comme une activité motivante et attrayante pour la plupart. Faire du vélo permet en outre d'améliorer la force musculaire et la coordination motrice, de travailler l'équilibre, de stimuler les fonctions cognitives et de réaliser des doubles-tâches cognitivo-motrices (ex : pédaler tout en étant attentif à l'environnement). Faire du vélo peut cependant s'avérer difficile, voire dangereux, pour les personnes âgées, avec notamment un risque de perte d'équilibre et des difficultés à gérer l'environnement et la charge cognitive élevée (liée au trafic, à la prise d'informations multiples, ...). Le vélo cognitif et le vélo en réalité virtuelle sont deux alternatives pouvant pallier les inconvénients du vélo traditionnel.

Le CycléoONE® (Figure 1) nous a paru particulièrement adapté pour être utilisé dans le cadre d'un programme de prévention des chutes. Il s'agit d'un vélo en réalité virtuelle, très motivant par l'évasion que procurent des balades dans des paysages variés. Il permet d'associer activité physique (via l'activité de pédalage notamment), sollicitation des systèmes sensoriels (prise d'informations visuelles notamment) et activité cognitive (attention, prise de décision pour choisir un chemin, ...). Dans une étude préliminaire, nous avons pu confirmer l'attractivité de ces balades virtuelles avec le CycléoONE® pour des personnes âgées résidant en EHPAD, même en cas de faible niveau physique ou cognitif (Dahi & Lerenard, 2018).

Si pratiquer le vélo face à un environnement virtuel est d'un intérêt certain pour favoriser l'activité physique des personnes âgées (Bruun-Pedersen, Pedersen, Serafin, & Kofoed, 2014), les systèmes proposés ne sont actuellement pas adaptés pour être utilisés tels quels dans le cadre d'un programme de prévention des chutes. Ne sont notamment peu ou pas prévus : la notion de programme centré sur la personne, une stimulation progressive des capacités au fur et à mesure des séances, avec la quantification des évolutions observées, et la stimulation parallèle des capacités physiques et cognitives comme lors de balades en situation réelle.

Le but de la présente étude est donc de créer un programme de prévention des chutes pour les personnes âgées, en leur faisant pratiquer de l'activité physique de manière ludique. Notre choix s'est porté sur des « balades à vélo » en réalité virtuelle, à l'aide du CycléoONE®. Deux exigences ont été émises : 1) rendre les balades à vélo le plus écologique possible, avec des tâches de la vie quotidienne à effectuer ; 2) créer un programme d'entraînement ludique permettant d'augmenter progressivement le niveau des activités physiques, cognitives et les interactions sociales sollicitées, et de quantifier les effets observés.

Méthodes

1. Participants

Notre programme de prévention des chutes visant une population pour laquelle ce programme pourrait avoir le plus d'effets bénéfiques, les critères d'inclusion étaient : personnes âgées de plus de 60 ans, vivant en EHPAD ou foyer-résidence ; pratique d'une activité physique légère à modérée ou activité sédentaire (soit une dépense énergétique < 6 équivalents métaboliques [METs] selon l'HAS, 2019), telle qu'évaluée par un questionnaire en cours de validation où la dépense énergétique des activités a été cotée à partir du compendium des activités physiques (Ainsworth et al., 2011) ; marche sur 15 mètres sans aide, absence de troubles cognitifs sévères (Mini-Mental State Examination [MMSE] > 10/30) pouvant altérer la compréhension des consignes ou la communication, absence de troubles visuels importants limitant l'immersion dans l'environnement virtuel (acuité visuelle aux deux yeux > 6/10), Les participants sont également questionnés sur leur pratique du vélo, passée et actuelle.

Les critères d'exclusions étaient : présence de troubles moteurs (ex : syndrome parkinsonien), atteinte du motoneurone, douleurs pouvant limiter la pratique d'une activité physique, modification récente (de moins de 3 mois) de la prise de médicaments psychotropes, pratique régulière d'une activité physique élevée (≥ 6 METs), et obésité morbide limitant l'installation sur l'assise du CycléoONE®.

2. Matériels

Le CycléoONE® (COTTOS médical) utilisé est un vélo fixe permettant de se balader en suivant le chemin qui serpente dans des environnements virtuels projetés sur un grand écran (2 m × 3 m) (Figure 1). Le mécanisme d'inertie du vélo, inspiré de celle d'un vélo d'appartement, est adapté à l'usage des personnes à mobilité réduite. Le siège est confortable, avec dossier, et deux accoudoirs amovibles facilitant l'installation de l'utilisateur. Le siège et le guidon sont réglables en hauteur, et le vélo est muni de freins et d'un guidon dirigeable simulant une utilisation écologique.

Les environnements virtuels sont variés : campagne boisée, montagne, littoral, village, rivière (avec, pour chacun d'eux, des animaux et des personnages adaptés à l'environnement, et des paysages adaptés à la saison sélectionnée) ou environnements « à thèmes » (halloween, Tour Cycléo® France, Noël et fête de la musique). On peut simuler la collecte d'objets qui apparaissent au sol en surbrillance (fleurs, panier de légumes, coquillages, ... en fonction de l'environnement) en roulant dessus.



Figure 1 : Vue Générale du CycléoONE® (extrait d'une vidéo de COTTOS Médical disponible sur Youtube). Le CycléoONE® permet de pratiquer le vélo en toute sécurité sur un vélo fixe tout en se promenant dans des environnements virtuels projetés sur grand écran, procurant ainsi une bonne immersion dans les paysages.

Chaque balade et environnement virtuel sont personnalisables par l'intermédiaire d'une interface de gestion dédiée. Il est ainsi possible de moduler le niveau d'activité physique par la durée ou la distance de la balade (respectivement, 30 min et 10 km maximum), la résistance de pédalage (4 niveaux, de nulle à élevée) et la sensibilité du guidon (5 niveaux, de très faible à élevée). En faisant varier le nombre de virages lors du parcours (3 niveaux : aucun, peu ou beaucoup), on peut moduler à la fois les niveaux d'activité physique et la charge cognitive. Il est également possible de moduler le niveau des stimulations sensori-motrices en jouant sur la présence d'éléments visuels (se balader en compagnie d'un chien, ...) ou sonores (chants d'oiseaux, ...). Enfin, le CycléoONE® dispose d'une tablette tactile au niveau du guidon permettant, si on le souhaite, des activités cognitives sous forme de jeux (exercices de mémoire et de suite logique) lors de pauses au cours de la promenade. Ces jeux cognitifs n'ont pas été retenus pour notre programme d'entraînements étant donné le caractère peu écologique de ces activités.

Critères sélectionnés en vue de développer un programme d'entraînement de prévention des chutes

Au vu de ces caractéristiques intéressantes, le CycléoONE® peut être utilisé tel quel pour stimuler les capacités physiques et cognitives des personnes âgées. Pour un programme de prévention des chutes, il est néanmoins utile :
 i) de déterminer la durée et le rythme des séances, ii) de pouvoir stimuler aussi

bien les capacités physiques, cognitives, sociales et de doubles-tâches, iii) de permettre une progression adaptée à chaque personne, iv) de pouvoir quantifier les performances, et tout ceci en favorisant l'aspect attrayant et écologique pour une meilleure adhésion des personnes âgées.

Dans ce but, nous avons sélectionné un certain nombre de critères, à savoir : 1) des séances bihebdomadaires réparties en 3 balades de 10 mn chacune, en accord avec les recommandations de l'OMS (OMS, 2010) ; 2) des balades dans des environnements variés comprenant : une 1^{re} balade visant à stimuler les capacités physiques, une 2^e incluant diverses situations de vie quotidienne pour stimuler les capacités cognitives et cognitivo-motrices, et la 3^e visant à favoriser les interactions sociales ; 3) une augmentation de l'intensité de l'activité physique et de la complexité des tâches au fur et à mesure des séances ; et 4) la quantification des performances physiques, cognitives et interactions sociales.

Résultats

À ce jour, seulement deux messieurs ont pu participer à la mise en place du programme d'entraînement : Mrs J et O, âgés respectivement de 69 et 78 ans.

1. Bilan pré-entraînement

Ce bilan, réalisé par l'ergothérapeute, avait pour but d'adapter le programme aux capacités individuelles de chaque personne, en identifiant, pour chaque paramètre (physique, cognitif et social), un niveau de difficulté des balades modéré à utiliser lors des premières séances d'entraînement. Ce bilan a porté successivement sur les capacités physiques (1^{er} jour), cognitives et sociales (2^e jour). À la fin de chacun de ces 3 bilans, une balade test de 10 min était réalisée avec les réglages du vélo correspondant au niveau de difficulté modérée identifié, tout en restant dans la zone de confort du participant, comme détaillé ci-dessous.

Capacités physiques. Elles ont été évaluées sur le CycléoONE® en utilisant l'environnement « littoral ». Trois paramètres ont été pris en compte : la résistance du pédalage, la sensibilité du guidon et le nombre de virages. L'évaluation a été réalisée selon une progression prédéterminée, avec 2 min de balade par niveau de difficulté, telle que détaillée dans la figure 2. Après chaque balade, le participant a été questionné sur la difficulté du paramètre en cours d'évaluation et le niveau de confort de la balade. L'évaluation du paramètre considéré a été arrêtée lorsque le sujet renvoyait un ressenti « très difficile » ou « pas confortable », et que l'ergothérapeute observait parallèlement d'importantes difficultés ; le niveau de difficulté était alors réduit pour la suite

Chapitre 2 – Prévention et ergothérapie

A. Exemple pour un participant ayant des capacités physiques > à des capacités minimales

Niveau de difficulté de la balade	Réglages du CycléoOne			Ressenti du participant		Perception du thérapeute
	Résistance du pédalage	Sensibilité du guidon	Nombre de virages	Difficulté ^a	Confort ^b	Difficulté ^c
Niveau 1	Faible	Faible	Aucun	Très facile	Confortable	Très facile
Niveau 2	Moyenne	Faible	Aucun	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
Niveau 3	Élevée	Faible	Aucun	Très difficile	Pas confortable	Très difficile
Niveau 4	Moyenne	Intermédiaire	Aucun	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
Niveau 5	Moyenne	Normale	Aucun	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
Niveau 6	Moyenne	Élevée	Aucun	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
Niveau 7	Moyenne	Élevée	Peu	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
Niveau 8	Moyenne	Élevée	Beaucoup	Très difficile	Pas confortable	Très difficile
Balade test de 10 min	Moyenne	Élevée	Peu	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
				+ score de 2 à l'échelle de Borg modifiée ^d		
1 ^{re} séance d'entraînement	Moyenne	Élevée	Peu			

a. Très facile, un peu difficile ou très difficile

b. Confortable (pas fatigante, pas douloureuse et agréable) ou pas confortable (si un ressenti < 0)

c. Très facile, un peu difficile ou très difficile pour : difficulté de pédalage et de suivi de la trajectoire, pauses, essoufflement,...

d. Borg et al., 1982 : perception de l'effort, côtée de 0 à 10

Paramètre évalué

B. Exemple pour un participant ayant de très faibles capacités physiques

Niveau de difficulté de la balade	Réglages du CycléoOne			Ressenti du participant		Perception du thérapeute
	Résistance du pédalage	Sensibilité du guidon	Nombre de virages	Difficulté ^a	Confort ^b	Difficulté ^c
Niveau 1	Faible	Faible	Aucun	Très difficile	Pas confortable	Très difficile
Niveau 2	Null	Faible	Aucun	Très facile	Confortable	Très facile
Niveau 3	Null	Intermédiaire	Aucun	Très facile	Confortable	Un peu difficile
Niveau 4	Null	Normale	Aucun	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
Niveau 5	Null	Élevée	Aucun	Un peu difficile	Pas confortable	Très difficile
Niveau 6	Null	Normale	Peu	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
Niveau 7	Null	Normale	Beaucoup	Très difficile	Pas confortable	Très difficile
Balade test de 10 min	Null	Normal	Peu	Un peu difficile	Confortable	Un peu difficile
				+ score de 3 à l'échelle de Borg modifiée ^d		
1 ^{re} séance d'entraînement	Null	Normal	Peu			

Figure 2 : Mode d'évaluation des capacités physiques sur le CycléoONE®. Pour la 1^{re} balade, les 3 paramètres sont fixés à un faible niveau de difficulté. Si cette 1^{re} balade est ressentie par le participant et perçue par le thérapeute comme très facile ou un peu difficile (3.A), la résistance de pédalage est augmentée progressivement pour les balades suivantes jusqu'à un niveau très difficile ou pas confortable, puis elle est réduite d'un niveau pour la suite de l'évaluation ; les niveaux de difficulté des 2 autres paramètres sont ensuite testés successivement, de la même manière. Si, en revanche, la 1^{re} balade est ressentie comme très difficile (3.B), la résistance au pédalage est réduite avant de tester les 2 autres paramètres. Les réglages utilisés ensuite pour la balade test sont ceux correspondant à un niveau confortable et de difficulté modérée pour le participant et l'ergothérapeute. Après validation ou ajustement, les réglages à utiliser pour la 1^{re} séance d'entraînement sont alors déterminés.

des évaluations. Après la balade de 10 min, la perception de l'effort du participant était évaluée à l'aide de l'échelle de Borg modifiée (Borg, 1982), afin de confirmer le bon choix des paramètres pour le début des entraînements, soit un score de 2 ou 3 /10 pour un effort modéré. En cas d'effort trop important, le niveau de difficulté du paramètre en cause était diminué. Les valeurs de référence retenues pour les entraînements physiques ainsi que pour la 1^{re} balade des bilans cognitif et d'interactions sociales étaient alors le niveau de réglage de chaque paramètre, ainsi que la vitesse moyenne, la distance parcourue, le nombre de sorties du chemin et le nombre et la durée des pauses lors de cette balade test.

L'activité physique de Mr O, auparavant élevée, était de niveau faible en raison de ses troubles de l'équilibre et d'une certaine fatigue. Au vu de ses capacités, les valeurs retenues étaient une résistance de pédalage élevée, une sensibilité du guidon intermédiaire et beaucoup de virages. Quant à Mr J, il n'était jamais parvenu à faire du vélo dans sa jeunesse, ce qui a nécessité plusieurs séances pour pouvoir coordonner le pédalage avec le contrôle du guidon. En accord avec son niveau d'activité au sein de la résidence, les réglages finalement retenus étaient une résistance de pédalage élevée, mais une sensibilité du guidon normale et peu de virages.

Capacités cognitives. Les performances globales ont été évaluées à l'aide du MMSE et du Montreal Cognitive Assessment (MoCA), les capacités attentionnelles et mnésiques, à partir des sous-scores correspondants au MMSE et au MoCA et des empans de chiffres de la WAIS (WAIS IV, Weschler, 2008) et les fonctions exécutives, à partir du sous-score exécutif du MoCA et des performances au Trail Making Test (TMT) A et B. Les scores déficitaires ont également été considérés [< 24 pour le MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), < 26 pour le MoCA, (Nasreddine et al., 2005), et utilisation des normes stratifiées par l'âge et le niveau socio-culturel pour le score « TMT B-A » (Senior, Piovesana, & Beaumont, 2018)]. Les capacités cognitives ont ensuite été testées sur le vélo, sur des balades préprogrammées de 2 min dans la campagne boisée. Le choix de la difficulté des consignes et des actions à réaliser étaient basés sur les scores obtenus aux tests cognitifs. Chaque action mettait en jeu des fonctions mnésiques, attentionnelles et exécutives, à des niveaux de complexité variée (Figure 3). Le niveau de difficulté des balades était augmenté progressivement, en fonction du ressenti du participant et de la cotation du thérapeute (erreurs cognitives et performances physiques), comme détaillés dans la figure 3. En cas de performances physiques très diminuées, signe de charge cognitive importante, associés à un ressenti « très difficile », un nouveau test de 2 min était réalisé en baissant les réglages du vélo (résistance de pédalage, nombre de virages, ... selon les observations) tout en augmentant la difficulté cognitive. À la fin de la

Chapitre 2 – Prévention et ergothérapie

balade test de 10 min, les valeurs de référence retenues pour les entraînements étaient alors les valeurs éventuellement ré-ajustées pour l'activité physique et le niveau de difficulté cognitive (Figure 3).

Niveau de difficulté de la balade	Principales fonctions cognitives impliquées	Consigne ^a	Ressenti du participant	Cotation du thérapeute	
			Difficulté ^b	Nombre d'erreurs cognitives ^c	Performances physiques ^d
Niveau 1	Légère attention visuo-spatiale	Dire « banc » quand voit un banc ou un groupe de bancs			
Niveau 2		Compter les bancs à haute voix			
Niveau 3	Légère mémorisation, attention visuo-spatiale et inhibition	Compter les bancs à droite du chemin à haute voix	Très facile	Aucune	Un peu diminuées
Niveau 4	+ fonctions exécutives de plus en plus sollicitées	Dire « banc » quand voit un banc ou un groupe de bancs et « table » quand voit une table ou un groupe de tables de pique-nique	Un peu difficile	Aucune	Un peu diminuées
Niveau 5		Compter les bancs qui sont près d'une poubelle	Très difficile	Peu	Très diminuées
Niveau 6		Compter les bancs et les tables entre le 2 ^e panneau et le carif			
Balade test de 10 min	Légère mémorisation, attention visuo-spatiale et inhibition	Dire « banc » quand voit un banc ou un groupe de bancs et « table » quand voit une table ou un groupe de tables de pique-nique, avec conservation des niveaux de réglages du vélo	Un peu difficile	Aucune	Un peu diminuées
1 ^{re} séance d'entraînement	Consigne sollicitant légèrement la mémoire et l'attention mais très peu les fonctions exécutives, avec conservation des niveaux de réglages du vélo				

a. À noter qu'il y a 16 bancs, 14 tables de pique-nique, 3 cerfs et 6 panneaux sur le trajet préprogrammé de 900 m

b. Action cognitive et activité vélo très facile, un peu difficile ou très difficile

c. Aucune, peu ou beaucoup d'erreurs

d. Vitesse de pédalage, distance parcourue ou nombre de sorties du chemin pas diminué, un peu diminué, fortement diminué par rapport aux références identifiées lors du bilan des capacités physiques, ou nombre de pauses parallèlement augmenté

Figure 3. Mode d'évaluation des capacités cognitives sur le CycléoONE®. En cas, par exemple, de performances mnésiques et attentionnelles peu affectées mais de très faibles performances exécutives, le choix se portera sur la balade de niveau 3. Les balades suivantes sont ensuite testées successivement jusqu'à ce que le ressenti du participant soit « très difficile » et que l'ergothérapeute observe de nombreuses erreurs cognitives et/ou des performances physiques très diminuées. Dans notre exemple où les performances physiques sont très affectées au niveau 5, le niveau de difficulté retenu pour la balade test est de niveau 4. Après validation ou ajustement, les valeurs de référence pour les entraînements sont les niveaux de performances cognitives (ressentis par le participant et observés par le thérapeute) et physiques (réglages du vélo et performances).

Le niveau de difficulté de la balade test a été de 3 pour Mr J et de 2 pour Mr O qui avait un faible niveau cognitif, sans modification des réglages du vélo.

Interactions sociales. À partir de l'interrogatoire du participant et des soignants (temps passé/sem dans des pièces collectives, participation aux activités proposées par l'établissement, communication avec ses proches et les autres résidents, ...), du type de réponse du participant (oui/non, phrases courtes ou longues, ...) et des scores de fluences au MMSE et au MoCA, le thérapeute déterminait son niveau d'interactions sociales sur une échelle à 5 points (de très faible à très important). L'importance des échanges possibles du participant était ensuite testée sur le vélo, sur des balades préprogrammées de 2 min dans l'environnement « village » facilement sujet à des échanges. Le choix de l'importance des échanges à solliciter pour la 1^{re} balade (Figure 4) était basé sur le score obtenu au bilan ci-dessus. Le niveau de difficulté des balades était augmenté progressivement, en fonction du ressenti du participant et de la cotation du thérapeute (quantité et difficulté de la production, et performances physiques), comme détaillés dans la figure 4. En cas de performances physiques diminuées, signe de charge cognitive trop importante, les réglages du vélo étaient diminués. Les paramètres étaient ensuite ré-ajustés si besoin pour la balade test de 10 min, et les valeurs de référence retenues pour les entraînements étaient alors les valeurs de référence pour l'activité physique et le niveau des échanges (Figure 4).

Au vu du niveau de participation sociale de nos deux participants (faible pour Mr O qui avait des difficultés de langage, élevée pour Mr J), associé pour chacun d'eux à des échanges verbaux réduits, les balades tests retenues ont été de niveau 1 pour Mr O et de niveau 2 pour Mr J.

Pour s'assurer que les 3 balades sélectionnées pour les entraînements (physique, cognitive et sociale) restaient ludiques pour le participant, son ressenti en termes d'agrément (pas du tout, plutôt ou très agréable) lui était demandé à la fin de chaque balade test. Au vu des réponses positives de Mrs J et O, aucun réajustement n'a été nécessaire, y compris pour les réglages du vélo des balades cognitives et d'interactions sociales.

Chapitre 2 – Prévention et ergothérapie

Niveau de difficulté de la balade ^a	Importance des échanges en relation avec l'environnement	Ressenti du participant	Cotation du thérapeute		
		Difficulté ^b	Quantité des échanges	Difficulté de la production ^b	Performances physiques ^c
Niveau 1	questions fermées : répondre par oui/non		Nombre de réponses		
Niveau 2	Questions ouvertes nécessitant une réponse simple	Très facile	Nombre de mots isolés ; nombre de phrases simples ou complexes ; durée des productions ^d	Un peu difficile	Pas diminuées
Niveau 3	Questions ouvertes nécessitant une réponse complexe	Un peu difficile	Nombre de phrases simples ou complexes ; durée des productions ^d	Un peu difficile	Un peu diminuées
Niveau 4	Commentaires et échanges avec le thérapeute initiés par le participant		Nombre de phrases et de thématiques abordées ; phrases simples ou complexes ; durée des productions ^d		
Balade test de 10 min	Questions ouvertes nécessitant une réponse complexe	Très facile	Nombre de phrases simples ou complexes ; durée des productions ^d	Un peu difficile	Pas diminuées
1 ^{re} séance d'entraînement	Questions ouvertes nécessitant une réponse complexe				

a. Les balades de niveau 1, 2 et 4 sont utilisées pour un score d'interactions sociales de respectivement 1, 2 et 5, et la balade de niveau 3 pour un score de 3 ou 4.

b. Très facile, un peu difficile ou très difficile

c. Vitesse de pédalage, distance parcourue ou nombre de sorties du chemin pas diminué, un peu diminué, fortement diminué par rapport aux références identifiées lors du bilan des capacités physiques, ou nombre de pauses parallèlement augmenté

d. À partir du chronométrage des productions du participant

Figure 4. Mode d'évaluation des interactions sociales sur le CycléoONE®. Après chaque balade, le participant est questionné sur la difficulté ressentie, et la production du participant est notée par le thérapeute. L'importance des échanges sollicités est augmentée progressivement jusqu'à un ressenti « très difficile » de la part du participant ou à une production jugée « très difficile » par le thérapeute, ou bien que les performances physiques soient diminuées. Par exemple, pour un score d'interactions sociales de 2 (« faible ») sur l'échelle à 5 points, le choix se portera sur la balade de niveau 2 et le test sera arrêté dès le niveau 3 car les performances physiques y sont déjà diminuées. Pour la balade test, on diminue alors les réglages du vélo tout en conservant le même niveau d'échanges. Après validation ou ajustement, les valeurs de référence pour les entraînements sont les niveaux de participation sociale (ressenti par le participant et observé par le thérapeute) et les données d'activité physique (réglages du vélo et performances).

2. Le programme d'entraînement

Le programme a été créé pour 8 semaines d'entraînement, à raison de deux séances hebdomadaires d'une heure. Cette durée par séance résulte : 1) du choix de réaliser ces séances en binôme afin de stimuler les interactions sociales et de favoriser la participation de chacun, et 2) de la nécessité d'avoir des temps de repos entre les balades (10 min de repos entre chaque balade de 10 min, permettant une permutation entre les 2 membres du binôme).

La première séance d'entraînement est réalisée en utilisant les réglages déterminés à la fin des balades tests. Les séances suivantes sont adaptées en fonction des données recueillies à la fin de chaque balade : ressenti du participant (difficulté, confort), perception et cotation de l'ergothérapeute. Une cotation « très facile », 2 séances de suite, par à la fois le participant et le thérapeute (dont un score à 1 sur l'échelle de Borg modifiée pour la balade physique), entraîne le passage à un niveau de difficulté supérieure pour l'un des paramètres, dans le domaine en cours d'entraînement (physique, cognitif ou social), comme lors du bilan pré-entraînement. Une cotation « un peu difficile » est conservée pendant 4 séances avant de tenter un niveau de difficulté supérieure.

Les balades, de 10 min chacune, ont été élaborées et organisées de la manière suivante.

- La première balade est une balade où les conditions physiques sont privilégiées. Elle se déroule dans la campagne ou le long du littoral, ou bien encore en montagne lorsque le participant a atteint un niveau élevé pour la résistance de pédalage. Le participant réalise le parcours avec comme seules consignes de rester au maximum sur le chemin et de ne pas parler afin de rester concentré sur l'activité, pour stimuler au mieux et uniquement le caractère physique de la balade.
- la deuxième balade, qui vise à stimuler les capacités cognitives, est une balade dite « écologique », réalisée dans les environnements village et campagne. Dans ce but, nous avons développé un certain nombre de circuits dans le village, visant à reproduire des conditions de balade à vélo existant classiquement dans la vie quotidienne. Cela a nécessité la création ex nihilo d'environnements types que la société COTTOS a ensuite intégrés dans leurs environnements virtuels : nouveaux parcours (nombres de virages, carrefours, ...), nouveaux décors (boulangerie, épicerie, restaurant, ...) et scènes virtuelles se déclenchant lors de certaines actions, parfois associées à des dialogues sonores. Par exemple, quand on s'arrête devant la boulangerie, une boulangère virtuelle apparaît et demande ce que l'on désire. Un grand nombre d'actions cognitives, de complexité variée au niveau attentionnel, mnésique et exécutif sont dorénavant disponibles, comme : s'arrêter devant la maison en ruine, ramasser 10 objets au sol (en roulant dessus), prendre à droite au 1^{er} carrefour et aller acheter une baguette de pain après le carrefour, etc. Le choix des environnements, actions demandées et fonctions cognitives sollicitées est fonction de l'évolution des performances du participant et de son ressenti. Un parcours à vélo différent et une action

différente sont proposés à chaque membre d'un même binôme afin d'éviter les effets d'apprentissage pendant le parcours de l'autre.

- La troisième balade a pour but de stimuler les interactions sociales. C'est une balade conviviale et d'échanges où, pendant que l'un des participants fait la balade sur le vélo, l'autre se trouve à côté de lui. Pour cette troisième balade, on utilise les différents environnements à thème ainsi que la rivière, sur laquelle on se déplace à pédalo et non plus à vélo, des environnements particulièrement propices à des échanges. Chaque participant choisit l'environnement dans lequel il souhaite se promener (thème, lieu, saison). Les participants ont pour consigne de discuter librement entre eux au sujet de ces environnements (observations, souvenirs suscités, ...), consigne adaptée ensuite par l'ergothérapeute pour permettre une évolution progressive des échanges, en fonction des difficultés des participants, évaluées comme lors du bilan. En cas d'absence ou d'insuffisance d'échanges, l'ergothérapeute initie des questionnements, simple ou complexe, et suscite des thèmes de discussion.

À ce jour, Mr J et O ont pu bénéficier de 5 séances d'1 h d'entraînement en binôme. Tous deux ont beaucoup apprécié les balades et étaient contents et de se retrouver à chaque séance. Aucun n'a eu le mal des transports. Au bout de seulement 5 séances, la vitesse moyenne de pédalage de Mr J et O pour les balades physiques avait augmenté respectivement de 3 et 6 km/h, et le nombre de virages de Mr J était passé de peu à beaucoup. Mr O avait toutefois des difficultés à contrôler son énergie : démarrage très rapide puis arrêt avec épuisement au bout de 5 min. On notera néanmoins que, comme attendu, leur vitesse moyenne diminuait lors des balades cognitives et d'interactions sociales, de 2 km/h pour chaque type de balade pour Mr J, et de respectivement 3 et 1 km/h pour Mr O. Pour les balades cognitives, la difficulté a pu être augmentée pour Mr O (du niveau 2 au niveau 4). Quant aux balades d'interactions sociales, bien que le niveau de difficulté ait été inchangé, une augmentation de la production a été observée pour Mr J lors de la description des paysages (de mots isolés à des phrases simples).

3. Bilan post-entraînement

À la fin des 8 semaines d'entraînement, afin d'évaluer l'évolution des capacités physiques, cognitives et d'interactions sociales des participants, une comparaison sera effectuée entre les balades test de 10 min du pré-entraînement et les 3 balades de la dernière séance d'entraînement, en termes de ressenti du participant, des réglages du vélo et de la perception et des cotations du thérapeute. Par ailleurs, une enquête de satisfaction portant

sur l'activité vélo proposée (notion de plaisir, ...), les améliorations perçues (santé générale, équilibre, marche, peur de tomber, cognition, participation et interactions au sein de la résidence, ...) sera proposée aux participants, sur une échelle à 4 points.

Discussion

Malgré le peu de personnes ayant pu être testé sur ce programme d'entraînement spécialement créé à l'aide du CycléoONE® en vue de prévenir les chutes des personnes âgées, les données préliminaires sont très encourageantes. Plusieurs points positifs ont en effet été observés concernant son caractère attrayant, son aspect évolutif et les différentes fonctions qu'il permet de stimuler.

Réaliser des balades dans des environnements virtuels, en pouvant interagir avec ces environnements, a été un réel plaisir pour les participants. Le caractère écologique des balades nouvellement intégré dans les balades cognitives a été très apprécié, de même que les échanges lors des balades d'interactions sociales. La satisfaction des participants, toujours renouvelée, confirme que ces aspects conviviaux et ludiques facilitent l'adhésion et l'assiduité aux séances, favorisant ainsi la pratique d'activité physique des personnes âgées (Skjæret et al., 2016). Stable au sol, le vélo virtuel permet des balades à « vélo » en toute sécurité, évitant à la fois les accidents et la surcharge cognitive liée à l'environnement extérieur, et ceci, avec peu ou pas de contraintes d'horaires et de météo. Par ailleurs, il est à noter que l'immersion dans l'environnement virtuel n'a pas provoqué de mal des transports, contrairement à de nombreux outils de réalité virtuelle (simulateurs de conduite, fauteuil roulant électrique, ...).

Le vélo virtuel a permis de travailler l'équilibre et la force musculaire en toute sécurité. L'absence de peur de tomber ressentie par les participants lors de cette activité devrait favoriser l'activité physique et la confiance en soi, limitant ainsi la perte d'autonomie, comme suggéré précédemment (Deshpande et al., 2008).

Outre l'activité physique, ces balades à vélo permettent de stimuler les systèmes cognitif et sensoriels, reconnu comme crucial dans une optique de prévention des chutes (HAS, 2018). Les balades écologiques que nous avons créées ont en effet l'avantage de stimuler des fonctions cognitives variées : mémoire (pour la mémorisation des consignes), vigilance (pour surveiller constamment les éléments de l'environnement), attention visuo-spatiale (pour sélectionner les éléments pertinents), inhibition (pour ne pas tourner à

gauche, ne pas s'arrêter devant le café, ...), flexibilité mentale (en cas de plusieurs consignes), prise de décision, ... Elles stimulent également les fonctions cognitivo-motrices au travers de doubles-tâches qui sont particulièrement efficaces dans le cadre de la prévention des chutes (Montero-Odasso & Speechley, 2018) : utiliser le guidon pour suivre une direction ou dialoguer avec une tierce personne lors du pédalage, ... En accord avec les nombreuses données de littérature montrant un ralentissement ou un arrêt de l'une des deux tâches chez les personnes âgées dû à une charge cognitive élevée (Beauchet et al., 2009), nous avons observé une diminution ou un arrêt du pédalage lorsqu'un participant se préoccupait de la direction du vélo, recherchait des items dans l'environnement ou dialoguait avec un tiers. Grâce au vélo virtuel, ces doubles-tâches, très similaires à des situations de vie quotidienne mais à fort risque de chute, peuvent être réalisées ici en toute sécurité. Les échanges verbaux lors du pédalage sont un autre atout de cette activité « vélo ». Cela permet de stimuler les interactions sociales et de créer des liens entre participants.

La collaboration avec la société COTTOS a été déterminante pour la construction des balades écologiques qui nous semblent d'un intérêt certain. Ce programme d'entraînement n'aurait en effet jamais pu voir le jour sans cette collaboration fructueuse.

S'il est trop tôt pour évaluer la pertinence de la progression du programme proposé, les données préliminaires du pré-entraînement et de l'entraînement semblent néanmoins de bon augure. Les différents niveaux de difficulté de balades créés pour le pré-entraînement se sont avérés faciles à tester et très appropriés pour débiter les entraînements. Ils ont aussi l'intérêt de pouvoir servir de références pour la progression des entraînements. Quant à l'effet des entraînements sur les capacités physiques, cognitives et les interactions sociales, les améliorations observées en seulement 5 séances semblent très prometteuses.

Implications pour la pratique. Pouvoir disposer d'un programme de prévention des chutes basé sur des balades à vélo dans des environnements virtuels et adaptable à chaque personne serait certainement d'un intérêt majeur pour les ergothérapeutes. Pouvoir stimuler indépendamment ou simultanément les capacités physiques, cognitives et sociales, et ceci au travers d'activités significatives, donc proches de la vie quotidienne, est en adéquation avec la place de l'ergothérapie dans les sciences de l'occupation. Ce vélo interactif devrait également être bénéfique pour la prise en charge d'autres pathologies où l'activité physique est préconisée et où les fonctions cognitives et/ou sociales sont partiellement altérées (démence, traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, certains troubles psychiatriques, ...). Son aspect motivant et les mises en situation en toute sécurité grâce à la réalité virtuelle

est également un véritable atout. Cette étude montre en outre l'intérêt qu'ont les ergothérapeutes à solliciter des entreprises et à créer des partenariats pour développer des outils innovants les plus adaptés à leur pratique.

Limites. Le faible nombre de personnes âgées qui a pu actuellement être testé et le faible nombre de séances réalisées sont malheureusement insuffisants pour affirmer que le programme que nous avons développé sera pertinent dans le cadre d'un programme de prévention des chutes. Des améliorations pourront néanmoins être apportées ultérieurement si nécessaire.

Conclusion. Nos données préliminaires confirment l'intérêt du vélo CycléoONE® pour favoriser la pratique d'activité physique chez les personnes âgées. Les modifications apportées, en y insérant des tâches cognitivo-motrices écologiques, paraissent pertinentes et sont très appréciées par les participants, favorisant ainsi la pratique régulière d'activité physique. Grâce au questionnaire de satisfaction, le programme pourra être amélioré, notamment en développant de nouveaux parcours basés sur les balades préférées des participants. Dès que l'intérêt et la faisabilité du programme présenté ici auront pu être testés chez un plus grand nombre de personnes âgées résidant en EHPAD ou en foyer-résidence, nous étudierons l'efficacité de ce programme pour prévenir les chutes du sujet âgé, dans la cadre du projet GATE (pour « **GA**it Training Elderly »), pour lequel la demande de CPP a déjà reçu un avis favorable.

Financements

Ce travail a reçu le soutien financier de la conférence des financeurs pour la prévention de la perte d'autonomie du Calvados au travers d'un appel à projet de 2019.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Mrs J et O pour leur participation volontaire et leur enthousiasme qui ont été essentiels à la création de ce programme d'entraînement.

Références bibliographiques

Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett, D. R. J., Tudor-Locke, C., ... Leon, A. S. (2011). 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(8), 1575–1581. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821e12>

- Beauchet, O., Annweiler, C., Dubost, V., Allali, G., Kressig, R. W., Bridenbaugh, S., ... Herrmann, F. R. (2009). Stops walking when talking: A predictor of falls in older adults? *European Journal of Neurology*, *16*(7), 786–795. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02612.x>
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *14*(5), 377–381.
- Bruun-Pedersen, J. R., Pedersen, K. S., Serafin, S., & Kofoed, L. B. (2014). Augmented exercise biking with virtual environments for elderly users: A preliminary study for retirement home physical therapy. *2014 2nd Workshop on Virtual and Augmented Assistive Technology, VAAT 2014; Proceedings*, 23–27. <https://doi.org/10.1109/VAAT.2014.6799464>
- Choi, S. D., Guo, L., Kang, D., & Xiong, S. (2017). Exergame technology and interactive interventions for elderly fall prevention: A systematic literature review. *Applied Ergonomics*, *65*, 570–581. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2016.10.013>
- Dahi, M., & Lerenard, J. (2018). *Analyse ergonomique du vélo COTTOS pour une utilisation chez le sujet âgé*. UNICAEN.
- Davison, J., Bond, J., Dawson, P., Steen, I. N., & Kenny, R. A. (2005). Patients with recurrent falls attending Accident & Emergency benefit from multifactorial intervention - A randomised controlled trial. *Age and Ageing*, *34*(2), 162–168. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi053>
- Deshpande, N., Metter, E. J., Bandinelli, S., Lauretani, F., Windham, B. G., & Ferrucci, L. (2008). Psychological, physical, and sensory correlates of fear of falling and consequent activity restriction in the elderly: the InCHIANTI study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *87*(5), 354–362. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31815e6e9b>
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). “Mini-mental”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189–198.
- HAS. (2009). *Évaluation Et Prise En Charge Des Personnes Âgées Faisant Des Chutes Répétées*.
- HAS. (2018). *Guide de promotion, consultation et prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé chez les adultes*.
- Montero-Odasso, M., & Speechley, M. (2018). Falls in Cognitively Impaired Older Adults: Implications for Risk Assessment And Prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(2), 367–375. <https://doi.org/10.1111/jgs.15219>
- Muller, L. (2006). *La pratique sportive en France, reflet du milieu social*. (INSEE, Ed.), *Données sociales – La société française*.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, L., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*, *53*(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

La recherche en ergothérapie : comprendre et dynamiser les pratiques

- OMS. (2010). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva.
- OMS. (2018). Falls. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>
- Purnamasari, N., Bachtiar, F., & Puspitha R, A. (2020). The effectiveness of motor-cognitive dual-task training in reducing risk falls on elderly. *Enfermeria Clinica*, 30 Suppl 2, 317–321. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2019.07.110>
- Senior, G., Piovesana, A., & Beaumont, P. (2018). Discrepancy analysis and Australian norms for the Trail Making Test. *Clin Neuropsychol*, 32(3), 510–523. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1357756>
- Skjæret, N., Nawaz, A., Morat, T., Schoene, D., Helbostad, J. L., & Vereijken, B. (2016). Exercise and rehabilitation delivered through exergames in older adults: An integrative review of technologies, safety and efficacy. *International Journal of Medical Informatics*, 85(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2015.10.008>
- Weschler, D. (2008). *Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS-IV)*. San Antonio.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le vieillissement est physiologique et résulte d'une réduction progressive des réserves fonctionnelles de l'individu. Il peut cependant être accéléré par la survenue des maladies chroniques et la polymédication qui en découle, ou bien ralenti par certaines habitudes de vie comme la pratique régulière d'activités.

La cognition et la mobilité, sont impactés par ce vieillissement inéluctable. Ces deux fonctions, qui sont essentielles dans notre vie de tous les jours, peuvent aussi être influencées par certains de ces facteurs modulateurs. Les travaux de cette thèse se sont attachés à mieux comprendre le rôle de deux de ces facteurs, l'un délétère et l'autre préventif, ainsi que leurs interactions, en vue de pouvoir proposer différentes stratégies pour « bien vieillir », ou du moins pour mieux vieillir.

La 1^{ère} partie de ce travail de thèse, qui comprenait trois études, a ainsi été consacrée à étudier les effets néfastes, sur la cognition et sur la mobilité, de certaines catégories de médicaments (les médicaments psychotropes et les médicaments à propriétés Anti-ACh de type anti-muscarinique) tandis que la 2^{ème} partie a été consacrée aux aspects protecteurs de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales, au travers de deux études.

Les résultats obtenus pour chacun de ces facteurs, respectivement délétères et préventifs, seront discutés successivement. Une attention toute particulière sera portée sur le rôle de ces facteurs modulateurs dans les interactions entre la cognition et la mobilité qui sont maintenant bien connus et qui peuvent être à l'origine de chute lorsque l'on vieillit. Enfin, nous discuterons des limites et perspectives de ce travail de thèse.

I. Effets délétères de la polymédication de psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques muscariniques sur la cognition et sur la mobilité au cours du vieillissement

Trois études ont été menées pour tenter de mieux comprendre ces effets délétères.

Les deux premières études, réalisées sur une population de personnes âgées de 55 ans et plus, dans le cadre d'un PHRC, ont révélé que la consommation quotidienne d'au moins 2 médicaments psychotropes ou d'un seul médicament Anti-ACh, quelle que soit la charge Anti-ACh, augmentait le risque de troubles de la marche et des fonctions cognitives, les fonctions exécutives étant particulièrement affectées. Dans la 1^{ère} étude, les relations entre le nombre de psychotropes consommés et les performances cognitives et de mobilité étaient indépendantes de l'âge mais nous n'avions pas comparé les seniors jeunes et âgés.

Dans la 2^{ème} étude, nous avons observé que les personnes âgées de 75 ans ou plus étaient plus touchées par les effets néfastes des médicaments Anti-ACh sur la marche et la cognition que celles âgées de 55 à 74 ans. Par ailleurs, de manière intéressante, nous avons montré que la polymédication de 2 psychotropes ou un Anti-ACh affecterait la marche via leur action sur la cognition, en particulier sur les fonctions exécutives.

Enfin, la troisième étude est partie d'un constat observé lors de l'étude 2, à savoir que la consommation de tramadol, un antalgique de palier 2, était la plus associée aux effets néfastes sur la marche et la cognition parmi les médicaments Anti-ACh les plus prescrits chez notre population de personnes âgées de 55 ans ou plus. Pour déterminer si ces effets pouvaient être imputables à la seule consommation de tramadol, nous avons étudié les effets de l'administration chronique du tramadol chez la souris, à dose équivalente à celle prescrite aux participants de notre cohorte. Nos résultats ont montré que cette administration de tramadol était associée à une altération de la flexibilité mentale telle qu'évaluée par l'apprentissage inversé d'un test de discrimination visuelle. Les résultats ont également révélé que ces effets étaient similaires à ceux induits par la scopolamine, un antagoniste des récepteurs muscariniques, suggérant que les propriétés Anti-ACh muscariniques du tramadol seraient, au moins partiellement, impliquées dans les déficits observés.

A. Les risques de troubles cognitifs induits par la consommation de médicaments psychotropes et anticholinergiques chez les séniors

Les résultats issus des 3 premières études de ce travail de thèse ont montré que les personnes de 55 ans et plus étaient à risque de troubles cognitifs, et plus spécifiquement de troubles des fonctions exécutives, si elles consommaient 2 psychotropes et plus par jour, un seul Anti-ACh par jour dès une charge cognitive de 1 ou bien encore du tramadol de manière chronique.

De nombreuses études avaient déjà montré que la consommation de certains psychotropes ou d'Anti-ACh était associée à une diminution des performances cognitives, dont les fonctions exécutives (Brooks & Hoblyn, 2007 ; Kashyap et al., 2014 ; Papenberg et al., 2017 ; Shah et al., 2013 ; Stein & Strickland, 1998). De manière intéressante, Brooks & Hoblyn (2007) suggéraient que les déficits cognitifs associés à certains psychotropes reflétaient très probablement la combinaison de leur activité Anti-ACh et d'une autre activité neurochimique, par exemple de la combinaison d'une activité Anti-ACh et antihistaminique pour les antidépresseurs tricycliques. Cela va dans le sens de ce que nous avons observé pour le tramadol qui a à la fois une activité psychotropique opioïde, qui est déjà amnésiante par elle-même (Chavant et al., 2011) et une activité Anti-ACh de faible charge (score Anti-ACh de 1 à l'échelle

ADS). Nous sommes toutefois les premiers à démontrer, grâce à une approche translationnelle partant de la recherche clinique vers la recherche expérimentale, que l'administration chronique de cet antalgique chez la souris affecte les fonctions exécutives et qu'au moins une partie de ces effets délétères est due à son activité Anti-ACh. Pour rappel, le tramadol était l'un des 4 médicaments Anti-ACh les plus prescrits dans notre population de séniors (avec le furosémide, la codéine et le prednisone/prednisolone). C'est par ailleurs uniquement chez les séniors consommant du tramadol que le nombre de participants ayant un score d'efficience globale déficitaire, tel qu'évalué par le MMSE, était significativement plus élevé que chez ceux ne consommant pas de médicaments Anti-ACh (voir étude 2). Comme il n'était pas possible d'affirmer que ces déficits cognitifs étaient dus uniquement au tramadol, étant donné la polypharmacie fréquente chez les séniors, nous avons mené une étude expérimentale chez le rongeur pour tester cette hypothèse. Nos résultats obtenus chez la souris ont donc confirmé le fait que cet antalgique, administré de manière chronique, contribue de manière significative aux altérations cognitives induites par les médicaments Anti-ACh observés dans notre population de séniors. La complémentarité des résultats obtenus lors des études 2 et 3 montre donc qu'il est crucial de bien suivre les recommandations récentes de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM, 2019) qui préconise de limiter à 3 mois la durée de prescription des médicaments contenant du tramadol.

Si nos effets néfastes des médicaments psychotropes ou Anti-ACh ont été observés chez des séniors relativement sains cognitivement (seuls 8% de notre population avaient un MMSE déficitaire), il faut aussi garder à l'esprit que la consommation de ces médicaments est associée à une augmentation du risque de MCI ou de TNC majeur, notamment de MA (pour revues, Campbell et al., 2009 ; Chatterjee et al., 2020) Il faut toutefois rester prudent sur les liens de cause à effet entre la consommation de ces médicaments et le risque de développer une MA en raison de biais protopathique possible, ces médicaments pouvant en effet être prescrits pour traiter certains symptômes de la maladie et donc suite à la survenue de la maladie. L'existence d'un tel biais a cependant été écarté pour certains psychotropes, en particulier pour les benzodiazépines (Billioti de Gage et al., 2015).

B. Les risques de troubles de la mobilité induits par la consommation de médicaments psychotropes et anticholinergiques chez les séniors

Nos études ont montré qu'une combinaison de deux médicaments psychotropes et d'un seul médicament ant-ACh, avec une charge Anti-ACh minimale, peut augmenter le risque de troubles de la marche chez les participants âgés de 55 ans ou plus, évalués par le TUG.

Diverses études ont déjà établi les effets négatifs des médicaments psychotropes ou Anti-ACh sur la marche (pour revues, Cardwell et al., 2015 ; Osman et al., 2022 ; Stewart et al., 2021). Toutefois, notre étude a permis d'identifier le nombre de médicaments à partir duquel des troubles de la marche complexe peuvent être observés. En outre, notre étude est la première à avoir évalué les effets de ces médicaments sur les performances déficitaires dans un test d'évaluation de la marche, en utilisant des valeurs normatives, ce qui apporte une contribution significative à la littérature scientifique sur le sujet.

Concernant la charge des médicaments Anti-ACh, une revue systématique et méta-analyse récente, incluant nos propres travaux, va dans le sens de nos résultats (pour revue, Phutietsile et al., 2023). Quinze des seize études incluses montrent une association significative négative entre la charge Anti-ACh et les performances de mobilité. Les cinq études qui se sont intéressées à la vitesse de marche montrent que plus la charge Anti-ACh est élevée, plus la vitesse de marche est réduite. Cette méta-analyse met par ailleurs en exergue l'impact de la charge Anti-ACh sur la vie quotidienne, les quatre études s'y étant intéressées montrant que plus la charge Anti-ACh cholinergique est élevée, plus les performances aux activités instrumentales de la vie quotidienne, telles qu'évaluées par l'échelle de l'Instrumental Activities of Daily Living (IADL) ou l'une de ses variantes, sont faibles. Si ces relations significatives entre charge Anti-ACh et performances fonctionnelles et de mobilité sont des données importantes à connaître, nous sommes à nouveau les seuls à avoir montré qu'il existait un risque de diminution de la mobilité dès une charge Anti-ACh de 1.

Comme pour la cognition, dans notre population de séniors, le tramadol était le médicament Anti-ACh qui entraînait le plus d'effets néfastes sur la marche et c'était uniquement chez les séniors consommant cet Anti-ACh que le nombre de participants ayant un score de mobilité déficitaire, tel qu'évalué par le TUG, était significativement plus élevé que chez ceux ne consommant pas de médicaments Anti-ACh (voir étude 2). La seule étude qui, à notre connaissance, a étudié les effets du tramadol sur la marche (Henriksen et al., 2019) n'a pas observé qu'il augmentait plus la variabilité du pas qu'un placebo lors de la marche sur tapis roulant, contrairement à un autre opioïde (le tapentadol). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour préciser les effets réels du tramadol sur la marche, ce qui est en cours dans notre laboratoire. En effet, notre étude chez la souris a été poursuivie par Elpidio Attoh-Mensah qui a développé une épreuve de double-tâche chez la souris, combinant une marche sur tapis roulant avec l'épreuve de discrimination visuelle inversée sur écran tactile. Il s'agit d'une première car aucune épreuve de DT de ce type n'existe actuellement chez le rongeur. Les données concernant les effets de l'administration chronique du tramadol sur cette double-tâche, en comparaison avec une marche simple sur tapis roulant, sont en cours d'analyse.

C. Relations entre cognition et mobilité

Les études 1 et 2 ont donc montré que la consommation d'au moins deux médicaments psychotropes ou celle d'un seul Anti-ACh à charge minimale était à risque à la fois de troubles cognitifs et de la marche. De manière particulièrement intéressante, ces études ont également révélé que ces effets délétères sur la marche seraient liés, aussi bien pour les psychotropes que pour un médicament Anti-ACh, à leurs effets sur la cognition, et plus précisément sur les fonctions exécutives.

Le rôle important de la cognition, notamment celui des ressources attentionnelles et des fonctions exécutives, dans la marche, en particulier dans les situations de marche complexe, est maintenant bien connu (Lundin-Olsson et al., 1997). On savait déjà par ailleurs que le déclin parallèle de la marche et de ces fonctions cognitives lors du vieillissement rend la marche plus difficile, ce qui est à l'origine de risque élevé de chute (pour revues, Hermann et al., 2010 ; Hsu et al., 2012 ; Segev-Jacobovski et al., 2011). Il semblerait donc que la consommation d'au moins deux médicaments psychotropes ou celle d'un seul Anti-ACh ait un effet similaire au vieillissement et que ces effets soient additifs, voire peut-être même synergiques.

Si cette hypothèse reste à confirmer, plusieurs arguments sont en faveur de ces effets au moins additifs. Notamment, comme largement documenté dans la littérature scientifique, les médicaments psychotropes et Anti-ACh sont tous deux à risque de chute chez les personnes âgées (pour revues, Bloch et al., 2011 ; Collamati et al., 2016 ; Diaz-Gutierrez et al., 2017 ; Leipzig et al., 1999 ; Stewart et al., 2019). La consommation de tramadol est également associée à une augmentation du risque de chute (Soderberg et al., 2013 ; Costas Dias et al., 2014 ; Moller et al., 2015). Le fait que ce médicament aux propriétés Anti-ACh était celui qui présentait la plus forte association avec à la fois les troubles de la marche et de la cognition chez nos séniors, pourrait expliquer cette augmentation du risque de chute.

Par ailleurs, alors que les dysfonctionnements exécutifs sont courants dans les TNC majeurs comme la MA, que ces patients sont des forts consommateurs de psychotropes et d'Anti-ACh (pour revues, Billioti de Gage et al., 2015; Zheng et al., 2021) et qu'ils ont un risque élevé de chutes (pour revue, Montero-Odasso et al., 2012), une étude récente a montré que la consommation de plusieurs psychotropes, comme celles d'Anti-ACh, est corrélée à l'incidence des chutes chez les personnes atteintes de TNC majeurs (Tan et al., 2021). L'incidence des chutes était en outre 120 fois plus importante chez les patients déments consommant un Anti-ACh que chez ceux n'en consommant pas, et 220 fois plus importante chez ceux consommant 5 psychotropes par jour.

Un 3^{ème} argument en faveur de notre hypothèse est lié au test de marche que nous avons utilisé dans nos études. Le TUG est connu pour être un outil de prédiction de la chute chez les personnes âgées (HAS, 2006). Le fait que la consommation de 2 psychotropes par jour, comme celle d'un seul Anti-ACh,

augmente le risque d'avoir un score déficitaire au TUG, pourrait suggérer que ces participants seraient plus à risque de chute. Cette hypothèse nécessite toutefois d'être confirmée. Nos données concernant le tramadol vont aussi dans ce sens puisque le pourcentage de participants ayant un score au TUG déficitaire était significativement plus élevé chez ceux consommant du tramadol que chez ceux ne consommant pas de médicaments Anti-ACh.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse, notamment en étudiant les effets cognitifs et de mobilité des médicaments psychotropes et des Anti-ACh chez de jeunes adultes et en évaluant les effets des médicaments sur la marche lors de tâches cognitives simultanées chez des adultes jeunes et âgés.

D. Seuil de consommation de médicaments psychotropes ou de médicaments anticholinergiques à risque de troubles de la marche et de troubles cognitifs chez les séniors

L'utilisation de courbes ROC pour déterminer un seuil de consommations de médicaments psychotropes ou de médicaments Anti-ACh à risque d'effets délétères est une approche originale qui a permis de mettre en lumière l'importance de prendre en compte les effets potentiels de ces médicaments lors de leur prescription chez les séniors afin de minimiser les risques de dégradation de la qualité de vie et d'indépendance fonctionnelle.

En effet, nos études sont les premières à avoir identifié une valeur seuil spécifique pour ce type de médicament en utilisant la méthode statistique de la courbe ROC et donc non choisie de manière arbitraire (Johnell et al., 2017). Cette méthode avait déjà été utilisée par notre équipe pour identifier un seuil de polypharmacie à risque de ces mêmes déficits et cette étude avait montré que ce seuil était de 5 médicaments par jour, toutes classes thérapeutiques confondues, aussi bien pour les troubles cognitifs que pour les troubles de la marche (Langeard et al., 2016). Il est intéressant d'observer que les seuils que nous avons identifiés dans le cadre de ce travail de thèse sont à nouveau les mêmes pour des troubles cognitifs et pour des troubles de la mobilité. Ceci suggère que les psychotropes et les médicaments Anti-ACh contribuent de manière non négligeable aux effets délétères induits par la polypharmacie, ce qui corrobore les données de la littérature (pour revues, Bloch et al., 2011 ; Campbell et al., 2009 ; Chatterjee et al., 2020 ; Huang et al., 2012).

Il est également intéressant de noter que le seuil délétère de deux molécules psychotropes a été trouvé ici dans une population relativement jeune (≥ 55 ans) et saine, et que le risque d'altération cognitive et

de la mobilité était indépendant des facteurs de confusion, y compris les comorbidités. On peut se demander si cela s'applique aussi à des adultes plus jeunes. En ce qui concerne les médicaments Anti-ACh, le seuil critique d'un seul médicament par jour à risque d'effets indésirables chez les personnes âgées de 75 ans et plus est encore plus restrictif. Bien qu'aucun seuil n'ait été identifié chez les jeunes seniors (55-74 ans), les altérations cognitives étaient significativement plus nombreuses chez les utilisateurs que chez les non-utilisateurs de médicaments Anti-ACh. Etant donné le nombre très élevé de personnes âgées de plus de 65 ans qui consomment au moins un médicament Anti-ACh (ex : 20 à 50% aux États-Unis) (pour revue, Campbell et al., 2009), ce seuil de 1 seul médicament Anti-ACh que nous avons identifié comme étant à risque de troubles cognitifs et de mobilité chez les personnes de 75 personnes et plus doit vraiment alerter les prescripteurs.

Certains médicaments potentiellement inappropriés, tels que les médicaments psychotropes et Anti-ACh, doivent être supprimés pour réduire les risques associés non seulement chez les personnes âgées mais également chez les jeunes seniors. Des guides de prescription existent pour identifier les médicaments à éviter, notamment en gériatrie. Des protocoles de réduction de la consommation de médicaments Anti-ACh et/ou sédatifs ont permis une diminution significative des chutes chez les patients âgés (Ailabouni et al., 2021). Des outils tels que, en France, le Bilan Partagé de Médication (BPM), permettent d'analyser de manière critique les médicaments qui ont été prescrits à un patient et d'améliorer la prescription médicamenteuse en collaboration avec le médecin traitant.

Certains médicaments ne peuvent cependant pas être supprimés en raison de leurs effets thérapeutiques recherchés. Dans ces cas-là, il est recommandé d'envisager des approches alternatives ayant potentiellement moins d'effets indésirables. Plusieurs guides proposent des approches alternatives à la prescription de certains médicaments, y compris à celle de médicaments psychotropes et Anti-ACh, afin de les éviter chez les personnes âgées (American Geriatrics Society, 2019 ; Laroche et al., 2009 ; O'Mahony, 2020). La même approche pourrait donc être utilisée chez les jeunes seniors. Pour les médicaments psychotropes, il est proposé d'utiliser les doses thérapeutiques les plus faibles, de limiter l'interaction entre plusieurs médicaments psychotropes et de privilégier des interventions non pharmacologiques si possible. Pour les médicaments Anti-ACh, il est conseillé d'opter pour des médicaments ayant une charge Anti-ACh faible. Au vu de nos données, cela serait cependant encore insuffisant puisque nous observons des effets délétères dès la consommation d'un seul médicament Anti-ACh ayant une charge Anti-ACh minimale, c'est-à-dire de 1. Pour éviter les effets indésirables des médicaments Anti-ACh sur la marche et sur la cognition, en particulier chez les personnes vulnérables, il serait toutefois possible, dans certains cas, de prescrire un médicament ayant les mêmes effets thérapeutiques que le médicament Anti-ACh initialement envisagé mais n'ayant pas d'activité Anti-ACh, comme par exemple la Warfarine ou l'Aténolol. Cela nécessite que les prescripteurs aient une

bonne connaissance des médicaments ayant une activité Anti-ACh, ce qui est rarement le cas. Une meilleure formation des médecins dans ce domaine semble donc nécessaire.

La consommation inappropriée de certains médicaments peut aussi résulter de certaines mauvaises habitudes de vie. En effet, un certain nombre de patients sont demandeurs de médicaments et se font prescrire des médicaments dont ils n'ont pas nécessairement besoin. Ces patients n'ayant généralement pas connaissance des effets secondaires des médicaments, mieux sensibiliser le grand public aux effets néfastes des médicaments serait primordial. Par exemple, si certaines personnes ont connaissance des effets délétères de la consommation à long-terme de certaines benzodiazépines sur la mémoire, peu connaissent leur impact sur l'augmentation du risque de développer une MA et sur les chutes. Malgré l'avancée des connaissances sur les effets délétères de certains médicaments et les différentes solutions alternatives qui ont déjà été proposées, prescrire les médicaments nécessaires aux patients tout en évitant leurs effets néfastes reste difficile. Cela nécessite une attention permanente, chronophage et de bonnes connaissances scientifiques. Il serait utile de continuer à travailler sur diverses solutions alternatives comme le développement dans les services hospitaliers de la collaboration entre les médecins et les pharmaciens concernant les revues de médications, l'utilisation de logiciel d'aide à la prescription ou encore dans un futur proche le développement de l'intelligence artificiel orienté sur l'optimisation médicamenteuse. Il est également important de sensibiliser les professionnels de la santé, comme les médecins en tant que prescripteurs, notamment en dehors des services de gériatrie souvent peu sensibilisés aux effets néfastes des médicaments ayant une charge Anti-ACh faible et à la nécessité de diminuer le nombre de psychotropes dès que possible. Il est important de sensibiliser les pharmaciens délivrant les médicaments qui peuvent se rendre compte de la polypharmacie psychotropiques ou Anti-ACh mais aussi les patients eux-mêmes qui informé du risque sur leur mobilité et leur cognition pourraient être vigilants à leurs traitements.

II. Développement d'outils permettant d'étudier le rôle préventif de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales combinées sur la dégradation des fonctions cognitives et de la mobilité lors du vieillissement

Dans une deuxième partie de ce travail de thèse, deux études ont été menées afin de développer des outils permettant ensuite de mieux comprendre les effets préventifs de l'engagement dans des activités physiques, cognitives et sociales sur la cognition et la mobilité, en contraste avec les effets négatifs des médicaments psychotropes et Anti-ACh : la première étude visait à développer un questionnaire permettant d'évaluer l'engagement à long terme dans ces trois types d'activités, tandis que la deuxième

étude avait pour objectif de développer une approche préventive des troubles cognitifs et de la mobilité en utilisant ces trois types d'activités.

A. Développement d'un questionnaire permettant d'évaluer l'engagement à long terme dans des activités, en distinguant les composantes physiques, cognitives et sociales de chaque activité

L'élaboration d'un tel questionnaire nous a paru utile pour pouvoir i) disposer d'un bon index de la réserve cognitive liée à cette pratique d'activités multimodales et ii) utiliser cette évaluation quantitative pour mieux comprendre par la suite le rôle de chaque type d'activité et identifier celles qui seraient à développer dans un optique de meilleure prévention des effets délétères du vieillissement. Nous avons donc élaboré un questionnaire, appelé PAPA (pour « pertinent activities practice in adults »), qui mesure l'engagement, au cours des dernières années, dans un large éventail d'activités (n=75), en distinguant les composantes physiques, cognitives et sociales de chaque activité. Par ailleurs, le questionnaire PAPA évalue la fréquence, la durée et l'intensité des activités, ce qui est une autre originalité de ce travail.

Il était tout d'abord pertinent de déterminer des activités représentatives de la vie adulte, comme représentées par la classification internationale du fonctionnement (CIF) (OMS, 2001), souvent utilisée pour la mesure de la participation d'un individu dans les situations de la vie, principalement en se basant sur la catégorie « activités et participation ». C'est ce que nous avons fait en questionnant des personnes âgées de 55 et plus sur les activités qu'elles avaient pratiquées au cours des 5 dernières années. L'utilisation de la CIF nous a permis de cibler des activités diversifiées, aussi bien dans les domaines d'AP que dans les domaines d'activités cognitives et sociales. Il est important de noter que si ce questionnaire a été initialement conçu pour des seniors, en raison de son intérêt majeur dans cette population où des actions préventives sont à mettre en place chez ceux identifiés comme peu actifs, il est également utilisable chez de jeunes adultes, ce qui est d'ailleurs en cours dans le cadre d'une thèse de doctorat dont l'étudiant et le directeur de thèse sont co-auteurs de notre article (IM et KP).

Si les scores d'activités obtenus grâce au questionnaire PAPA tiennent compte de la durée des activités, ils prennent également en compte l'étendue de la période pendant laquelle ces activités ont été pratiquées puisque ce questionnaire interroge à la fois sur la participation sur les cinq dernières années et sur le désengagement récent dans les activités, ce qui est crucial pour l'étude de la réserve cognitive (Cowansage et al., 2010 ; Curlik & Shors, 2013 ; Hatta et al., 2013 ; Wheeler et al., 2017). Cette notion de désengagement est en effet importante car, avec l'âge, non seulement la diminution des capacités sensori-motrices et cognitives restreint les activités mais aussi, l'attrait pour les activités diminue. Cette

notion d'attrait pour les activités est d'ailleurs un enjeu majeur dans les établissements médico-sociaux recevant des personnes âgées. Dans les projets de vie qui sont établis à l'entrée des résidents, l'un des objectifs est en effet de maintenir au mieux les activités de la personne afin d'infléchir la trajectoire du vieillissement pour l'orienter vers celle d'un « bien vieillir ». Avoir un questionnaire permettant d'identifier les personnes à risque de désengagement dans les activités et donc à risque de sédentarité, est primordial afin de les encourager et de les accompagner vers la pratique d'activités, si possible physiques, cognitives et sociales.

Les recommandations de l'OMS en matière d'AP pour les adultes sont données en termes de durée et d'intensité (OMS, 2020). La plupart des questionnaires d'AP permettent bien d'évaluer ces deux notions mais ils ne permettent jamais d'évaluer le niveau d'intensité des composantes cognitives et sociales des activités. Or, si la réserve cognitive se nourrit d'activités physiques, cognitives et sociales, l'intensité des activités conditionne les stimulations cérébrales qu'elles induisent et par suite, les changements neuronaux qui auront un rôle protecteur sur le cerveau, en prolongeant le vieillissement en bonne santé (Pettigrew & Soldan, 2019 ; Stern, 2012) et en réduisant le risque de démence (Fratiglioni et al., 2020 ; Ruthirakuhan et al., 2012). Dans le domaine cognitif et social, cette notion d'intensité est malheureusement largement méconnue. Seuls Karp et ses collaborateurs (Karp et al., 2006) ont proposé une cotation de ces composantes mais sur un nombre restreint d'items. Nous avons donc fait appel à des experts professionnels dans le domaine cognitif et social (neuropsychologues, gériatres, ergothérapeutes et médecins de médecine physique et de réadaptation) pour valider le niveau d'intensité de chaque item du questionnaire PAPA dans ces deux domaines. Nous avons souhaité confirmer la pertinence de cette approche en incluant des experts professionnels de l'AP (masseurs-kinésithérapeutes et enseignants-chercheurs en STAPS) et en faisant également évaluer le niveau d'intensité de la composante d'AP des items afin de vérifier que cela était concordant avec les données issues du compendium des AP (Ainsworth et al., 2011). Grâce à cette approche, nous avons pu valider le niveau d'intensité des différents items dans chacun des trois domaines, et ceci de manière fiable et satisfaisante.

Le questionnaire PAPA que nous avons élaboré et qui comprend 75 items donnent donc lieu à 4 scores (comportement sédentaire et scores d'activité physique, cognitive et sociale) qui sont chacun pondéré par la fréquence, la durée et le niveau d'intensité de l'activité. Outre le fait de tenir compte du niveau d'intensité de chacune des composantes, une caractéristique unique et importante du questionnaire est qu'il fournit un score distinct pour chaque composante (physique, cognitive et sociale) de chaque item. Cette approche multimodale est particulièrement pertinente car nombre de nos activités implique au moins deux voire trois de ces dimensions.

Les 4 scores que l'on peut obtenir grâce au questionnaire PAPA devraient offrir aux professionnels de santé et aux chercheurs la possibilité d'identifier facilement les individus qui sont sédentaires et ont

donc une faible mobilité ainsi que ceux qui sont considérés comme fragiles. En outre, le fait de pouvoir disposer de scores distincts pour les activités sédentaires, physiques, cognitives et sociales devrait permettre d'étudier les aspects du mode de vie qui ont le plus d'effets bénéfiques ou délétères sur la santé. Par ailleurs, baser les stratégies de prévention individuelles sur les résultats obtenus au questionnaire PAPA pourrait contribuer à promouvoir un vieillissement sain et à réduire le risque de TNC.

B. Développement d'un outil de prévention combinant plusieurs domaines d'activités au sein de doubles-tâches

Afin de prévenir la baisse des performances cognitives et de la mobilité des séniors, nous voulions pouvoir disposer d'un outil à la fois facilement acceptable et efficace pour encourager les activités physiques, cognitives et sociales, mais aussi attrayant pour stimuler la pratique d'activité régulière, notamment en institution. Dans ce but, nous avons opté pour des « balades à vélo » dans des environnements virtuels en utilisant un vélo fixe sécuritaire (le vélo CycléoONE®) et avons développé 3 types de balades (physiques, cognitives et sociales) faisant intervenir des DT qui peuvent être utilisées de manière bi-hebdomadaire dans le cadre d'un programme de prévention individualisé et progressif.

De telles balades à vélo sont plus écologiques que certaines approches de prévention des chutes telles que des ateliers d'équilibre, le Tai Chi ou le yoga qui ont cependant déjà montré leur efficacité (Choi et al., 2017). Grâce à notre partenariat avec la société COTTOS MEDICAL, nous avons en outre pu créer des balades incluant des tâches de la vie quotidienne à accomplir (ex : aller acheter une baguette de pain à la boulangerie). Tout en étant écologique, grâce à son aspect virtuel, il n'y a pas de contraintes météorologiques qui peuvent être un frein à la pratique du vélo. De part leur aspect ludique et convivial, ces balades permettent aussi une meilleure adhésion. Nos balades virtuelles dans des environnements interactifs ont en effet été très appréciées des participants qui ont particulièrement aimé l'aspect écologique de ces balades. En ce sens, elles nous semblent assez comparables aux nouvelles technologies de prévention des chutes et d'amélioration de la mobilité comme la réalité virtuelle et les exergames (Choi et al., 2017 ; Gallou-Guyot et al., 2023 ; Loggia et al., 2021). En outre, nous avons déjà confirmé que l'utilisation de notre vélo CycléoOne® favorisait l'adhésion et l'assiduité à la pratique d'AP pour les personnes âgées avec un ressenti de l'effort qui est moindre que de faire du vélo sur un ergocycle classique (Loggia et al., 2021). Un autre avantage de notre outil de prévention est que l'immersion de notre vélo dans des environnements virtuels n'a pas provoqué de mal des transports, ce qui semble être le cas de la plupart des exergames utilisés chez les séniors ou les personnes âgées

(pour revue, Xu and Zhong, 2022). Enfin, le fait d'utiliser un vélo fixe ajoute un aspect sécuritaire, sans la peur de tomber, tout en favorisant la confiance en soi, ce qui est non négligeable pour des séniors. Dans le cadre de l'utilisation ultérieure de cet outil chez d'autres résidents, il a même permis à un monsieur de 70 ans n'ayant encore jamais fait de vélo de pouvoir enfin en faire avec grand plaisir.

Le vélo est en outre une AP complète qui implique des interactions cognitivo-motrices, lesquelles sont considérées comme particulièrement efficaces pour prévenir la perte de mobilité (pour revues, Gallou-Guyot et al., 2020 ; Gavelin et al., 2021 ; Gheysen et al., 2018 ; Karssemeijer et al., 2017). Faire du vélo permet non seulement de travailler l'équilibre et la force musculaire mais également de stimuler les fonctions cognitives et sensorielles. En outre, les balades à vélo cognitives et sociales que nous avons créées sont en fait des DT cognitivo-motrices et socio-motrices. Elles permettant donc de stimuler encore davantage les interactions cognitivo-motrices puisqu'au vu des consignes données, elles nécessitent à la fois de pédaler en suivant un sentier sinueux et de stimuler des fonctions cognitives variées, telles que la mémoire, la vigilance, l'attention visuo-spatiale, l'inhibition ou la flexibilité mentale. Quant aux interactions sociales lors des balades à vélo, elles ont été suscitées par les échanges entre deux participants, l'un sur le vélo et l'autre l'accompagnant à proximité. Peu d'études intègrent cette caractéristique sociale dans les exergames alors que la participation sociale est associée à des améliorations cognitives (pour revue, Zuelsdorff et al., 2019), à un déclin plus lent des fonctions motrices chez les personnes âgées résidant en maison de retraite (Buchman et al., 2009) et à une diminution des chutes chez des sujets MCI (Quach et al., 2019). De part ses caractéristiques multimodales et les DT variées lors des 3 types de balades à vélo, notre programme de prévention devrait être particulièrement efficace pour réduire la perte de mobilité et la perte d'autonomie chez les séniors. En effet, c'est la combinaison d'activités physiques, cognitives et sociales qui est la plus à même d'alimenter la réserve cognitive (pour revue, Opdebeeck et al., 2016), d'être bénéfique du point de vue cognitif et de la mobilité (pour revues, Gallou-Guyot et al., 2020 ; Gavelin et al., 2021) et de réduire le risque de développer une MA (Karp et al., 2006). L'amélioration des fonctions cognitives et de la plasticité fonctionnelle associée induites par l'AP (Liu-Ambrose et al., 2013) permettrait ainsi d'améliorer la mobilité et de réduire les chutes.

Le programme d'entraînement proposé par notre outil suit également les recommandations pour les seniors en termes de durée et de fréquence (HAS, 2018 ; Piercy et al., 2018), à savoir des séances de 30 min au moins 2 fois par semaine (Albinet et al., 2016 ; Maillot et al., 2012).

Enfin, notre programme d'entraînement est l'un des rares à être centré sur la personne, en proposant un programme individualisé, et progressif, en tenant compte des capacités initiales des sujets et de leur progression au cours des séances.

Pour toutes ces raisons, ce nouveau programme de prévention via des balades à vélo physiques, cognitives et sociales, dans des environnements virtuels, devraient s'avérer efficace pour prévenir la perte de mobilité des séniors. Si cette approche multimodale améliore les fonctions et DT stimulées, il sera également important de vérifier que les gains peuvent aussi être transférer à d'autres activités de la vie quotidienne.

III. Limites de ce travail de thèse

En ce qui concerne les effets délétères des médicaments sur la cognition et sur la mobilité, une première limite de notre travail concerne les études que nous avons menées sur l'être humain qui sont toutes transversales, ce qui signifie qu'elles ne permettent pas de confirmer les effets à long terme des médicaments. Pour renforcer nos résultats, des études longitudinales doivent donc être menées.

Une seconde limite concerne notre population d'étude. En effet, on pourrait soutenir que les résultats actuels ne s'appliquent pas à la population générale car tous les participants avaient chuté l'année précédente. Cependant, étant donné que 30% des personnes âgées de plus de 65 ans tombent chaque année (Hopewell et al., 2018), et que nous avons spécifiquement recherché des personnes ayant chuté l'année précédente, au bout des 3 années d'inclusion nous avons probablement inclus une proportion significative de la population générale. De plus, notre échantillon ne comporte qu'un faible nombre d'hommes (16%), ce qui s'expliquerait en partie par la prédominance des fractures provoquées par une chute à faible énergie chez les femmes, sachant que seules les personnes ayant été victimes de ce type de chute ont été sollicitées lors du recrutement. En effet, lors de la création de la cohorte ostéoporose du CHU de Caen, 21% des patients admis à l'hôpital pour une fracture consécutive à une chute à faible énergie étaient des hommes (Levasseur et al., 2007). En outre, il est bien connu que les hommes sont moins susceptibles d'accepter de participer à des recherches dans un domaine peu valorisant pour eux (ici, les chutes) (Markanday et al., 2013), contrairement à des recherches sur la conduite automobile par exemple où la participation des hommes peut monter à 63% (Paire-Ficout et al., 2021). De plus, le recrutement des participants a impliqué l'application de nombreux critères d'exclusion permettant de sélectionner une population relativement peu à risque de chute et autonome. Malgré ces différentes limites, la population incluse dans nos études possède des performances cognitives (MMSE) et de marche (TUG) représentatives de la population générale puisqu'elles se situent dans les normes pour leur âge.

Concernant les outils que nous avons développés pour étudier le rôle de la pratique d'activité dans les capacités cognitives et de marche, on peut noter deux principales limites concernant le

développement du questionnaire PAPA. La première limite concerne l'absence de comparaisons des données obtenus avec le questionnaire PAPA et d'autres questionnaires, notamment pour les scores d'AP, avec des questionnaires tels que le PASB-Q, le PASE, l'IPAQ-SF ou le CHAMPS. Cela permettrait aussi d'identifier des seuils de sédentarité qui seraient ensuite à confirmer sur une plus grande population. La seconde limite concerne l'absence de comparaison des réponses obtenues auprès des répondants par la réalisation d'un test de fiabilité du questionnaire notamment par la méthode du Test-retest.

Concernant le vélo utilisé, on retrouve comme limite, d'un point de vue ergonomique, que le réglage limité du bloc pédalier et du guidon rend le vélo peu confortable et difficilement utilisable par des personnes de taille extrêmes (<1,5 ou > 1,80m), ce qui ne permet donc pas actuellement de proposer cet outil de prévention à de telles personnes. De plus, il serait souhaitable de continuer à apporter des améliorations aux environnements virtuel, notamment en intégrant plus d'informations visuelles et auditives similaires à celles rencontrées lors de balades à vélo, comme la présence d'autres usagers de la route ou des klaxons ou bruits d'oiseaux qui sollicitent notamment davantage l'attention et la prise de décision.

IV. Les perspectives

En ce qui concerne les médicaments et pour répondre à la 1^{ère} limite ci-dessus, nous pourrions utiliser les données longitudinales du PHRC, avec les 2 années de suivi pendant lesquelles étaient recueillies les consommations de médicaments et le nombre de chutes tous les 2 mois, pour déterminer les relations entre la consommation chronique de psychotropes ou d'antiACh et les chutes.

En ce qui concerne l'engagement à long-terme dans des activités multimodales, nous sommes en train de calculer les scores de sédentarité et ceux d'activités physiques, cognitives et sociales de notre population de séniors du protocole CFC, à l'aide de la cotation élaborée avec le questionnaire PAPA, pour étudier le rôle spécifique de chaque domaine d'activité, ainsi que celui de la combinaison de plusieurs types d'activités dans les capacités cognitives et de mobilité de nos participants. Cette nouvelle étude devrait permettre d'identifier certaines stratégies de prévention à privilégier pour réduire la perte de mobilité et lutter contre la sédentarité des séniors. Par ailleurs, afin de permettre la diffusion la plus large possible de ce questionnaire, un travail de traduction en anglais a été débuté récemment, en collaboration avec une équipe canadienne.

En ce qui concerne notre programme de prévention des chutes avec le vélo CyléoOne[®], son intérêt est en cours d'évaluation chez des personnes âgées de plus 60 ans résidant en EHPAD, dans le cadre

d'un appel à projet PRIM du CHU de Caen dont je suis l'investigateur principal, qui nous a permis d'obtenir un financement de 39 000 € et pour lequel nous avons obtenu un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) en mars 2020.

Ce projet, dénommé GATE (pour « GAit Training in the Elderly ») a pour objectif principal d'étudier l'impact de notre programme d'entraînement conçu avec le vélo CyléoOne® sur la mobilité et sur la cognition de ces résidents en EHPAD, en nous focalisant sur ceux présentant une activité sédentaire ou pratiquant une AP uniquement légère à modérée, telle qu'évaluée par notre questionnaire PAPA. L'impact de ce programme de 8 semaines d'entraînement sur le risque de chutes incidentes dans les 6 mois suivants sera également évalué, de même que la satisfaction des personnes âgées à utiliser cet outil écologique et ludique comme moyen de prévention des chutes. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé monocentrique. Le plan expérimental est constitué de deux groupes parallèles de 15 participants (contrôle versus entraînement), avec un bilan pré et post-entraînement/contrôle portant notamment sur diverses fonctions cognitives (efficacité cognitive globale, mémoire de travail, fonctions exécutives, ...) et divers tests de marche (TUG, marche en simple et double tâche, ...). Ces bilans ainsi que les séances d'entraînement sont réalisés et encadrés par l'ergothérapeute qui a développé le programme de prévention sur le vélo CycléoONE®. A ce jour, 20 participants ont été inclus.

Les données obtenues dans le cadre de cette étude devraient permettre de préciser l'intérêt de la pratique régulière d'activités multimodales, à l'aide de notre programme d'entraînement, pour ralentir la diminution des capacités cognitives et de mobilité, tout en limitant le risque de chute, chez des résidents en EHPAD.

CONCLUSION

En vue de pouvoir disposer de nouvelles stratégies efficaces pour limiter la perte de mobilité et le dysfonctionnement cognitif lors du vieillissement, ce travail de thèse a consisté à étudier deux facteurs qui peuvent affecter ou améliorer ces altérations fonctionnelles liées à l'âge : les effets délétères des médicaments psychotropes et des médicaments aux propriétés Anti-ACh et ceux préventifs de l'engagement dans des activités multimodales (physiques, cognitives et sociales).

Nos 3 études réalisées sur les médicaments ont révélé l'importance des effets délétères des psychotropes et des Anti-ACh, et en particulier du tramadol, sur la cognition et sur la mobilité. En effet, nous avons montré que les seniors âgés de 55 ans et plus étaient à risque de troubles de la marche et des fonctions cognitives dès la consommation de deux médicaments psychotropes ou d'un seul médicament Anti-ACh, en particulier chez les plus de 75 ans. De manière intéressante, nous avons observé que c'est via un dysfonctionnement exécutif que ces médicaments affecteraient la mobilité, ce qui apporte de nouvelles connaissances sur le mode d'action de ces médicaments et ce qui renforce les relations déjà bien connues entre cognition et mobilités. En outre, le tramadol, un antalgique opioïde de palier 2 dont les propriétés Anti-ACh sont souvent méconnues, était l'un des médicaments Anti-ACh les plus prescrits dans notre population de seniors et celui le plus associé aux effets néfastes sur la marche et sur la cognition. Nous avons ensuite confirmé, chez la souris, que les propriétés Anti-ACh du tramadol était au moins en partie responsable du dysfonctionnement exécutif observé chez nos seniors. Ces différents résultats nous engagent à poursuivre nos travaux avec comme objectif à court terme d'analyser les effets de la consommation chronique de psychotropes ou d'Anti-ACh sur les chutes, dans le cadre des données longitudinales obtenues lors du suivi de notre cohorte.

Ces données ont d'importantes implications cliniques. Les effets secondaires néfastes de ces 2 types de médicaments devraient non seulement alerter les médecins lorsqu'ils les prescrivent chez des seniors mais aussi lorsqu'ils prescrivent des médicaments psychotropes chez des adultes jeunes et relativement en bonne santé car notamment nombre d'entre eux ont des propriétés Anti-ACh. En outre, il est recommandé d'éviter les médicaments Anti-ACh et de les remplacer par des thérapies alternatives chaque fois que cela est possible, en particulier chez les adultes âgés de 75 ans et plus, qui sont plus vulnérables aux effets toxiques de ces médicaments. Tous les professionnels de la santé devraient surveiller les signes de troubles cognitifs et de mobilité chez les patients prenant ces médicaments, afin de prévenir le déclin fonctionnel et d'améliorer la santé de la population vieillissante.

La 2^{ème} partie de ce travail de thèse a consisté à développer deux outils, pour mieux comprendre les effets préventifs de la pratique d'activités multimodales (physiques, cognitives et sociales) sur la cognition et sur la mobilité. Nous avons ainsi créé un questionnaire innovant, dénommé questionnaire PAPA, qui permet d'évaluer l'engagement à long terme dans ce type d'activités, en distinguant les trois composantes de chaque activité, et qui donne lieu à 4 scores (score de sédentarité et scores physique, cognitif et social) qui tiennent compte chacun de la fréquence, de la durée et de l'intensité de l'activité.

En utilisant maintenant ce questionnaire PAPA dans notre population de séniors, nous allons pouvoir préciser le rôle de chaque domaine d'activité et de leurs interactions dans leurs capacités cognitives et de mobilité, ce qui devrait permettre de mieux adapter les actions de prévention de la perte de mobilité.

Nous avons par ailleurs développé une approche préventive des troubles cognitifs et de la mobilité, à l'aide de balades à vélo (physiques, cognitives et sociales) réalisées dans des environnements virtuels que nous avons pu commencer à utiliser dans le cadre d'une étude contrôlée randomisée chez des résidents en EHPAD. Ce projet GATE nous permettra d'étudier l'impact de notre programme d'entraînement multimodal sur la mobilité et sur la cognition de ces résidents fragiles, tout en évaluant leur satisfaction à utiliser cet outil écologique et ludique.

A plus long terme, nous espérons que le questionnaire PAPA et notre approche de prévention multimodale pourront être intégrés dans de futurs projets de recherche, aussi bien chez des personnes âgées que chez de jeunes séniors.

Dans ce cadre de mes activités de gériatre, je tiens à donner une dimension clinique à mes résultats de recherche. Je suis particulièrement intéressé par les techniques de prévention et de rééducation des troubles de la marche via des activités physiques, cognitives et sociales et par leur impact sur les fonctions cognitives. Il me semble essentiel de travailler sur la prévention par la stimulation simultanée de ces activités. Cela pourrait offrir une perspective stimulante pour améliorer les techniques de prévention des troubles de la marche et des risques de chute. Toujours dans cette optique de prévention, Il est également nécessaire de mieux former les internes et les étudiants que nous encadrons mais également nos collègues prescripteurs sur les médicaments psychotropes et ceux ayant des propriétés Anti-ACh trop souvent méconnus, afin de limiter les risques potentiels sur la cognition et sur les mobilités.

ANNEXES

Annexe 1A : Échelle des médicaments anticholinergiques (*Anticholinergic Drug Scale [ADS]* ; (Carnahan et al., 2006))

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Acide valproïque	Carbamazépine	Amitriptyline
Alprazolam	Cimétidine	Atropine
Amantadine	Cyclobenzaprine	Benztropine
Ampicilline	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Azathioprine	Disopyramide	Chlorphéniramine
Bromocriptine	Loxapine	Chlorpromazine
Captopril	Mépéridine	Clémastine
Cefoxitine	Méthotriméprazine	Clomipramine
Céphalotine	Oxcarbazépine	Clozapine
Chlordiazépoxyde	Pimozide	Désipramine
Chlorthalidone	Ranitidine	Dicyclomine
Clindamycine		Dimenhydrinate
Clonazépan		Doxépine
Clorazépane		Hydroxyzine
Codéine		Hyoscyamine
Cortisone		Imipramine
Cyclosporine		Méclizine
Déxaméthasone		Nortriptyline
Diazépan		Orphénadrine
Digoxine		Oxybutynine
Diltiazem		Procyclidine
Digoxine		Prométhazine
Diltiazem		Propanthéline
Dipyridamole		Pyrilamine
Divalproex		Scopolamine
Famotidine		Toltérodine
Fentanyl		Trihexyphénidyl
Fluoxétine		Trimipramine

Fluphénazine		
Flurazépam		
Fluvoxamine		
Furosémide		
Gentamicine		
Hydralazine		
Hydrocortisone		
Isosorbide		
Lopéramide		
Lorazépam		
Méthylprednisolone		
Midazolam		
Morphine		
Nifédipine		
Nizatidine		
Olanzapine		
Oxazépam		
Oxycodone		
Pancuronium		
Paroxétine		
Perphénazine		
Phénelzine		
Pipéracilline		
Prednisolone		
Prochlorpérazine		
Sertraline		
Témazépam		
Théophylline		
Thiothixène		
Tramadol		
Triamcinolone		
Triamtérène		
Vancomycine		
Warfarine		

Annexe 1B : Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB] ; (Boustani et al., 2008))

Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépéridine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimétidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazepate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Desipramine
Diazépam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhhydrinate
Dipyridamole		Diphényndramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutinine
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/prednisolone		Procyclidine

Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Rispéridone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamterène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyl
		Trimipramine

Annexe 1C : Échelle du risque anticholinergique (*Anticholinergic Risk Scale [ARS]* ; (Rudolph, 2008))

Score 1	Score 2	Score 3
Carbidopa-Levodopa	Amantadine	Amitriptyline
Entacapone	Baclofène	Atropine
Halopéridol	Cétirizine	Benztropine mésylate
Méthocarbamol	Cimétidine	Chlorphéniramine
Métoclopramide	Clozapine	Chlorpromazine
Mirtazapine	Cyclobenzaprine	Cyproheptadine
Paroxétine	Désipramine	Dicyclomine
Pramipexole	Lopéramide	Diphenhydramine
Quétiapine	Loratadine	Fluphénazine
Ranitidine	Nortriptyline	Hydroxyzine
Risperidone	Olanzapine	Hyocyamine
Sélégiline	Prochlorphédrine	Imipramine
Trazodone	Pseudoéphédrine	Méclizine
Ziprazidone	Tripolodine	Oxybutynine
	Toltérodine	Perphénazine
		Prométhazine
		Thioridazine
		Thiothixène
		Tizanidine
		Trifluopérazine

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abernethy, B. (1988). Dual-task methodology and motor skills research: Some applications and methodological constraints. *Journal of Human Movement Studies*, 14(3), 101-132.
- Agmon, M., Belza, B., Nguyen, H. Q., Logsdon, R. G., & Kelly, V. E. (2014). A systematic review of interventions conducted in clinical or community settings to improve dual-task postural control in older adults. *Clinical interventions in aging*, 9, 477-492. <https://doi.org/10.2147/CIA.S54978>
- Aguirre, E., Woods, R. T., Spector, A., & Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 253-262. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.07.001>
- Ailabouni, N. J., Marcum, Z. A., Schmader, K. E., & Gray, S. L. (2021). Medication Use Quality and Safety in Older Adults: 2019 Update. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(2), 336-341. <https://doi.org/10.1111/jgs.17018>
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett, D. R., Tudor-Locke, C., Greer, J. L., Vezina, J., Whitt-Glover, M. C., & Leon, A. S. (2011). 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(8), 1575-1581. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821ece12>
- Albinet, C. T., Abou-Dest, A., André, N., & Audiffren, M. (2016). Executive functions improvement following a 5-month aquaerobics program in older adults: Role of cardiac vagal control in inhibition performance. *Biological Psychology*, 115, 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.01.010>
- Alizadeh Pahlavani, H. (2022). Exercise Therapy for People With Sarcopenic Obesity: Myokines and Adipokines as Effective Actors. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.811751>
- Allali, G., & Verghese, J. (2017). Management of Gait Changes and Fall Risk in MCI and Dementia. In *Current Treatment Options in Neurology* (Vol. 19, Numéro 9). Current Science Inc. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0466-1>
- Al-Yahya, E., Dawes, H., Smith, L., Dennis, A., Howells, K., & Cockburn, J. (2011). Cognitive motor interference while walking: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 715-728. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.08.008>
- Alzheimer's Disease International. (2022). *World Alzheimer Report 2022*. <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2022.pdf>
- Amanollahi, M., Amanollahi, S., Anjomshoa, A., & Dolatshahi, M. (2021). Mitigating the negative impacts of aging on cognitive function; modifiable factors associated with increasing cognitive reserve. In *European Journal of Neuroscience* (Vol. 53, Numéro 9, p. 3109-3124). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ejn.15183>
- Amboni, M., Barone, P., & Hausdorff, J. M. (2013). Cognitive contributions to gait and falls: Evidence and implications. *Movement Disorders*, 28(11), 1520-1533. <https://doi.org/10.1002/mds.25674>
- American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. (2019). *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674-694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Anatürk, M., Demnitz, N., Ebmeier, K. P., & Sexton, C. E. (2018). A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies investigating cognitive and social activity levels in older adults. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 93, p. 71-84). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.012>
- Anders, P., Lehmann, T., Müller, H., Grønvik, K. B., Skjæret-Maroni, N., Baumeister, J., & Vereijken, B. (2018). Exergames Inherently Contain Cognitive Elements as Indicated by Cortical Processing. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00102>
- Andre, L., Gallini, A., Montastruc, F., Montastruc, J.-L., Piau, A., Lapeyre-Mestre, M., & Gardette, V. (2019). Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(12), 1631-1644. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02744-8>
- ANSM. (2019). *État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques*. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/19/20201019-rapport-antalgiques-opioïdes-fev-2019-3-pdf-2019-03-06.pdf>

- Apolinario, D., Brucki, S. M. D., Ferretti, R. E. de L., Farfel, J. M., Magaldi, R. M., Busse, A. L., & Jacob-Filho, W. (2013). Estimating Premorbid Cognitive Abilities in Low-Educated Populations. *PLoS ONE*, *8*(3), e60084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060084>
- Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., & Chételat, G. (2015). Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00134>
- Audiffren, M., André, N., & Albinet, C. (2011). Effets positifs de l'exercice physique chronique sur les fonctions cognitives des seniors : bilan et perspectives. *Revue de neuropsychologie*, *3*(4), 207. <https://doi.org/10.3917/rne.034.0207>
- Azmy, S. M., Abd El fattah, M. A., Abd El-Rahman, S. S., Nada, S. A., Abdel Salam, O. M. E., El-Yamany, M. F., & Nassar, N. N. (2018). Does nicotine impact tramadol abuse? Insights from neurochemical and neurobehavioral changes in mice. *NeuroToxicology*, *67*, 245-258. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.06.004>
- Baghishani, F., Mohammadipour, A., Hosseinzadeh, H., Hosseini, M., & Ebrahimzadeh-bideskan, A. (2018). The effects of tramadol administration on hippocampal cell apoptosis, learning and memory in adult rats and neuroprotective effects of crocin. *Metabolic Brain Disease*, *33*(3), 907-916. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0194-6>
- Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A. M. Y., Sabates, J., & Clare, L. (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2019, Numéro 3). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2>
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., Morris, J. N., Rebok, G. W., Smith, D. M., Tennstedt, S. L., Unverzagt, F. W., Willis, S. L., & for the ACTIVE Study Group. (2002). Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults. *JAMA*, *288*(18), 2271. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2271>
- Barha, C. K., Falck, R. S., Davis, J. C., Nagamatsu, L. S., & Liu-Ambrose, T. (2017). Sex differences in aerobic exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of studies in older rodents. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Vol. 46, p. 86-105). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.06.001>
- Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Wilson, R. S., Bienias, J. L., & Evans, D. A. (2004). Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology*, *63*(12), 2322-2326. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000147473.04043.B3>
- Bassiony, M. M., Youssef, U. M., Hassan, M. S., Salah El-Deen, G. M., El-gohari, H., Abdelghani, M., Abdalla, A., & Ibrahim, D. H. (2017). Cognitive Impairment and Tramadol Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *37*(1), 61-66. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000617>
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(6), 718-726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Beauchet, O., & Berrut, G. (2006). [Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly]. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, *4*(3), 215-225.
- Beckett, M. W., Arden, C. I., & Rotondi, M. A. (2015). A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatrics*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0007-2>
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Tang, Y., Arnold, S. E., & Wilson, R. S. (2006). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology*, *5*(5), 406-412. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70417-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70417-3)
- Berkman, L. F. (2000). Social Support, Social Networks, Social Cohesion and Health. *Social Work in Health Care*, *31*(2), 3-14. https://doi.org/10.1300/J010v31n02_02
- Beuscart, J. B., Petit, S., Gautier, S., Wierre, P., Balcaen, T., Lefebvre, J. M., Kambia, N., Bertoux, E., Mascout, D., Barthélémy, C., Cuny, D., Puisieux, F., & Décaudin, B. (2019). Polypharmacy in older patients: Identifying the need for support by a community pharmacist. *BMC Geriatrics*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1276-y>
- Bherer, L. (2012). Améliorer les performances cognitives des personnes âgées à risque de déficits cognitifs : les bienfaits de la stimulation cognitive et de l'activité physique. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *55*, e311. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.07.782>

- Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: Effects of cognitive training and physical exercise. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337(1), 1-6. <https://doi.org/10.1111/nyas.12682>
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2008). Transfer Effects in Task-Set Cost and Dual-Task Cost After Dual-Task Training in Older and Younger Adults: Further Evidence for Cognitive Plasticity in Attentional Control in Late Adulthood. *Experimental Aging Research*, 34(3), 188-219. <https://doi.org/10.1080/03610730802070068>
- Billioti de Gage, S., Pariente, A., & Begaud, B. (2015). Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*, 14(5), 733-747. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1014796>
- Bin-Yin, L., Wang, Y., Tang, H. dong, & Chen, S. Di. (2017). The role of cognitive activity in cognition protection: From Bedside to Bench. In *Translational Neurodegeneration* (Vol. 6, Numéro 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0078-4>
- Blaizot, X., Meguro, K., Millien, I., Baron, J. C., & Chavoix, C. (2002). Correlations between Visual Recognition Memory and Neocortical and Hippocampal Glucose Metabolism after Bilateral Rhinal Cortex Lesions in the Baboon: Implications for Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 22(21), 9166-9170. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-21-09166.2002>
- Bleakley, C. M., Charles, D., Porter-Armstrong, A., McNeill, M. D. J., McDonough, S. M., & McCormack, B. (2015). Gaming for Health. *Journal of Applied Gerontology*, 34(3), NP166-NP189. <https://doi.org/10.1177/0733464812470747>
- Bloch, F., Thibaud, M., Dugue, B., Breque, C., Rigaud, A. S., & Kemoun, G. (2011). Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. *J Aging Health*, 23(2), 329-346. <https://doi.org/10.1177/0898264310381277>
- Bloem, B. R., Haan, J., Lagaay, A. M., van Beek, W., Wintzen, A. R., & Roos, R. A. C. (1992). Investigation of Gait in Elderly Subjects Over 88 Years of Age. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 5(2), 78-84. <https://doi.org/10.1177/002383099200500204>
- Bohannon, R. W., Larkin, P. A., Cook, A. C., Gear, J., & Singer, J. (1984). Decrease in Timed Balance Test Scores with Aging. *Physical Therapy*, 64(7), 1067-1070. <https://doi.org/10.1093/ptj/64.7.1067>
- Bohannon, R. W., & Williams Andrews, A. (2011). Normal walking speed: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*, 97(3), 182-189. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2010.12.004>
- Boots, E. A., Schultz, S. A., Almeida, R. P., Oh, J. M., Kosciak, R. L., Dowling, M. N., Gallagher, C. L., Carlsson, C. M., Rowley, H. A., Bendlin, B. B., Asthana, S., Sager, M. A., Hermann, B. P., Johnson, S. C., & Okonkwo, O. C. (2015). Occupational Complexity and Cognitive Reserve in a Middle-Aged Cohort at Risk for Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(7), 634-642. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv041>
- Borella, E., Carretti, B., Riboldi, F., & De Beni, R. (2010). Working memory training in older adults: Evidence of transfer and maintenance effects. *Psychology and Aging*, 25(4), 767-778. <https://doi.org/10.1037/a0020683>
- Bouaziz, W., Kanagaratnam, L., Vogel, T., Schmitt, E., Dramé, M., Kaltenbach, G., Geny, B., & Lang, P. O. (2018). Effect of Aerobic Training on Peak Oxygen Uptake Among Seniors Aged 70 or Older: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rejuvenation Research*, 21(4), 341-349. <https://doi.org/10.1089/rej.2017.1988>
- Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., & Fox, C. (2008). Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*, 4(3), 311-320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
- Bracco, L., Cornaro, C., Pinto-Carral, A., Koch, S. C., & Mourey, F. (2023). Tango-Therapy Intervention for Older Adults with Cognitive Impairment Living in Nursing Homes: Effects on Quality of Life, Physical Abilities and Gait. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3521. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043521>
- Brigman, J. L. (2010). Predictably irrational: assaying cognitive inflexibility in mouse models of schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.013.2010>
- Brockmole, J. R., & Logie, R. H. (2013). Age-related change in visual working memory: a study of 55,753 participants aged 8-75. *Frontiers in psychology*, 4, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00012>

- Brombo, G., Bianchi, L., Maietti, E., Malacarne, F., Corsonello, A., Cherubini, A., Ruggiero, C., Onder, G., & Volpato, S. (2018). Association of Anticholinergic Drug Burden with Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results from the CRIME Project. *Drugs & Aging*, 35(10), 917-924. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0584-9>
- Brooks, J. O., & Hoblyn, J. C. (2007). Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *J Geriatr Psych Neur*, 20(4), 199-214. <https://doi.org/10.1177/0891988707308803>
- Brown, C. J., & Flood, K. L. (2013). Mobility Limitation in the Older Patient. *JAMA*, 310(11), 1168. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.276566>
- Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., Schwartz, S., Borenstein, A. R., Wu, Y., Morgan, D., & Anderson, W. M. (2017). Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw032>
- Buchman, A. S., Boyle, P. A., Wilson, R. S., Fleischman, D. A., Leurgans, S., & Bennett, D. A. (2009). *Association Between Late-Life Social Activity and Motor Decline in Older Adults*. <http://archinte.jamanetwork.com/>
- Campbell, N., Boustani, M., Limbil, T., Ott, C., Fox, C., Maidment, I., Schubert, C. C., Munger, S., Fick, D., Miller, D., & Gulati, R. (2009). Clinical Interventions in Aging The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review Clinical scenario. In *Clinical Interventions in Aging*. www.dovepress.com
- Campbell, N.-L., Lane, K. A., Gao, S., Boustani, M. A., & Unverzagt, F. (2018). Anticholinergics Influence Transition from Normal Cognition to Mild Cognitive Impairment in Older Adults in Primary Care. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(5), 511-519. <https://doi.org/10.1002/phar.2106>
- Cancelli, I., Gigli, G. L., Piani, A., Zanchettin, B., Janes, F., Rinaldi, A., & Valente, M. (2008). Drugs With Anticholinergic Properties as a Risk Factor for Cognitive Impairment in Elderly People. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(6), 654-659. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31818ce849>
- Carapelle, E., Mundi, C., Cassano, T., & Avolio, C. (2020). Interaction between cognitive reserve and biomarkers in alzheimer disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Numéro 17, p. 1-12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21176279>
- Cardwell, K., Hughes, C. M., & Ryan, C. (2015). The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs & Aging*, 32(10), 835-848. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0310-9>
- Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J., Pollock, B. G., & Culp, K. R. (2006). The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *Journal of Clinical Pharmacology*, 46(12), 1481-1486. <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>
- Carvalho, A., Rea, I. M., Parimon, T., & Cusack, B. (2014). Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. *Clinical Interventions in Aging*, 661. <https://doi.org/10.2147/CIA.S55520>
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 100(2), 126-131.
- Charles, M., Thivel, D., Verney, J., Isacco, L., Husu, P., Vähä-Ypyä, H., Vasankari, T., Tardieu, M., Fillon, A., Genin, P., Larras, B., Chabanas, B., Pereira, B., & Duclos, M. (2021). Reliability and validity of the ONAPS physical activity questionnaire in assessing physical activity and sedentary behavior in French adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph18115643>
- Chatterjee, S., Talwar, A., & Aparasu, R. R. (2020). Anticholinergic medications and risk of dementia in older adults: Where are we now? *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(10), 1251-1267. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1811227>
- Chavant, F., Favrelière, S., Lafay-Chebassier, C., Plazanet, C., & Pérault-Pochat, M.-C. (2011). Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(6), 898-904. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04009.x>

- Chen, C.-M., Tsai, C.-C., Chung, C.-Y., Chen, C.-L., Wu, K. P., & Chen, H.-C. (2015). Potential predictors for health-related quality of life in stroke patients undergoing inpatient rehabilitation. *Health and Quality of Life Outcomes*, *13*(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0314-5>
- Chen, P. L., Lee, W. J., Sun, W. Z., Oyang, Y. J., & Fuh, J. L. (2012). Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One*, *7*(11), e49113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049113>
- Cheng, S. T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current Psychiatry Reports*, *18*(9). <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
- Choi, S. D., Guo, L., Kang, D., & Xiong, S. (2017). Exergame technology and interactive interventions for elderly fall prevention: A systematic literature review. *Applied Ergonomics*, *65*, 570-581. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2016.10.013>
- Chou, C.-H., Hwang, C.-L., & Wu, Y.-T. (2012). Effect of Exercise on Physical Function, Daily Living Activities, and Quality of Life in the Frail Older Adults: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *93*(2), 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.08.042>
- Clare, L., & Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, *14*(4), 385-401. <https://doi.org/10.1080/09602010443000074>
- Coelho, F. G. de M., Vital, T. M., Stein, A. M., Arantes, F. J., Rueda, A. V., Camarini, R., Teodorov, E., & Santos-Galduróz, R. F. (2014). Acute Aerobic Exercise Increases Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *39*(2), 401-408. <https://doi.org/10.3233/JAD-131073>
- Cohen, J. A., & Verghese, J. (2019). Gait and dementia. In S. T. Dekosky & S. Asthana (Éds.), *Geriatric Neurology* (Vol. 167, p. 419-427). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00022-4>
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science*, *14*(2), 125-130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
- Collamati, A., Martone, A. M., Poscia, A., Brandi, V., Celi, M., Marzetti, E., Cherubini, A., & Landi, F. (2016). Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clinical and Experimental Research*, *28*(1), 25-35. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0359-7>
- Collette, F. (2019). Les modifications des processus exécutifs et de leurs substrats cérébraux avec l'avancée en âge. *Rev Neuropsychol*, *11*(2), 93-99.
- Cooper, J. A., Cadogan, C. A., Patterson, S. M., Kerse, N., Bradley, M. C., Ryan, C., & Hughes, C. M. (2015). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*, *5*(12), e009235. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009235>
- Costa-Dias, M. J., Oliveira, A. S., Martins, T., Araújo, F., Santos, A. S., Moreira, C. N., & José, H. (2014). Medication fall risk in old hospitalized patients: A retrospective study. *Nurse Education Today*, *34*(2), 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2013.05.016>
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L.-A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, *30*(9), 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
- Cowansage, K., LeDoux, J., & Monfils, M.-H. (2010). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Dynamic Gatekeeper of Neural Plasticity. *Current Molecular Pharmacology*, *3*(1), 12-29. <https://doi.org/10.2174/1874467211003010012>
- Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and Cognitive Deficits. In *Aging and Cognitive Processes* (p. 191-211). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9_11
- Crooks, V. C., Lubben, J., Petitti, D. B., Little, D., & Chiu, V. (2008). Social Network, Cognitive Function, and Dementia Incidence Among Elderly Women. *American Journal of Public Health*, *98*(7), 1221-1227. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.115923>
- Csajka, C., Bremond, C., & Lang, P. O. (2017). Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques. *Revue Médicale Suisse*, *13*(582), 1931-1937. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2017.13.582.1931>

- Curlik, D. M., & Shors, T. J. (2013). Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*, *64*, 506-514. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.027>
- de Groot, M. H., van Campen, J. P. C. M., Moek, M. A., Tulner, L. R., Beijnen, J. H., & Lamoth, C. J. C. (2013). The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review. *Drug Aging*, *30*(11), 901-920. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0113-9>
- de Vries, N. M., van Ravensberg, C. D., Hobbelen, J. S. M., Olde Rikkert, M. G. M., Staal, J. B., & Nijhuis-van der Sanden, M. W. G. (2012). Effects of physical exercise therapy on mobility, physical functioning, physical activity and quality of life in community-dwelling older adults with impaired mobility, physical disability and/or multi-morbidity: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, *11*(1), 136-149. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.11.002>
- Dehail, P., Delleci, C., Cugy, E., & Nozeres, A. (2012). Vieillesse physiologique et pathologique de la fonction d'équilibration et de la marche. *La Lettre de médecine physique et de réadaptation*, *28*(3), 153-157. <https://doi.org/10.1007/s11659-012-0312-5>
- DeJong, N. R., Jansen, J. F. A., van Boxtel, M. P. J., Schram, M. T., Stehouwer, C. D. A., Dagnelie, P. C., van der Kallen, C. J. H., Kroon, A. A., Wesselius, A., Koster, A., Backes, W. H., & Köhler, S. (2023). Cognitive resilience depends on white matter connectivity: The Maastricht Study. *Alzheimer's & Dementia*, *19*(4), 1164-1174. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/alz.12758>
- Delacour, H., Servonnet, A., Perrot, A., Vigezzi, J. F., & Ramirez, J. M. (2005). [ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology]. *Ann Biol Clin*, *63*(2), 145-154.
- Delay, J., & Deniker, P. (1957). [Psycho-pharmacology and psychiatric medications]. *Acquisitions médicales recentes, 1957*, 195-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13532178>
- Dias, J. G. M., Silva, P. R. A. da, & Alvez, T. C. de T. F. (2015). Cognitive reserve in elderly: neuropsychological aspects and the education role in the latest findings. *Revista de Medicina*, *94*(3), 136. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v94i3p136-146>
- Diaz-Gutierrez, M. J., Martinez-Cengotitabengoa, M., Saez de Adana, E., Cano, A. I., Martinez-Cengotitabengoa, M. T., Besga, A., Segarra, R., & Gonzalez-Pinto, A. (2017). Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. *Maturitas*, *101*, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.002>
- Dickinson, W. J., Potter, G. G., Hybels, C. F., McQuoid, D. R., & Steffens, D. C. (2011). Change in stress and social support as predictors of cognitive decline in older adults with and without depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(12), 1267-1274. <https://doi.org/10.1002/gps.2676>
- Dijkers, M. (1997). Measuring the Long-Term Outcomes of Traumatic Brain Injury: A Review of the Community Integration Questionnaire. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *12*(6), 74-91. <https://doi.org/10.1097/00001199-199712000-00007>
- Donath, L., Rössler, R., & Faude, O. (2016). Effects of Virtual Reality Training (Exergaming) Compared to Alternative Exercise Training and Passive Control on Standing Balance and Functional Mobility in Healthy Community-Dwelling Seniors: A Meta-Analytical Review. *Sports Medicine*, *46*(9), 1293-1309. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0485-1>
- Erdő, F., Denes, L., & de Lange, E. (2017). Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *37*(1), 4-24. <https://doi.org/10.1177/0271678X16679420>
- Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., Macko, R., Marquez, D. X., Petruzzello, S. J., & Powell, K. E. (2019). Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. In *Medicine and Science in Sports and Exercise* (Vol. 51, Numéro 6, p. 1242-1251). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936>
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3017-3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>

- Falck, R. S., Davis, J. C., Best, J. R., Crockett, R. A., & Liu-Ambrose, T. (2019). Impact of exercise training on physical and cognitive function among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, *79*, 119-130. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.007>
- Fallahpour, M., Borell, L., Luborsky, M., & Nygård, L. (2016). Leisure-activity participation to prevent later-life cognitive decline: a systematic review. *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*, *23*(3), 162-197. <https://doi.org/10.3109/11038128.2015.1102320>
- Fleg, J. L. (2012). Aerobic exercise in the elderly: a key to successful aging. *Discovery medicine*, *13*(70), 223-228.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, *41*(7), 1006-1006. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.7.1006>
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). « Mini-mental ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>
- Fratiglioni, L., Marseglia, A., & Dekhtyar, S. (2020). Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference? In *The Lancet Neurology* (Vol. 19, Numéro 6, p. 533-543). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30039-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30039-9)
- Fratiglioni, L., Wang, H.-X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *The Lancet*, *355*(9212), 1315-1319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02113-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02113-9)
- Freeman, A., Tyrovolas, S., Koyanagi, A., Chatterji, S., Leonardi, M., Ayuso-Mateos, J. L., Tobiasz-Adamczyk, B., Koskinen, S., Rummel-Kluge, C., & Haro, J. M. (2016). The role of socio-economic status in depression: results from the COURAGE (aging survey in Europe). *BMC Public Health*, *16*(1), 1098. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3638-0>
- Gallou-Guyot, M., Mandigout, S., Combourieu-Donnezan, L., Bherer, L., & Perrochon, A. (2020). Cognitive and physical impact of cognitive-motor dual-task training in cognitively impaired older adults: An overview. *Neurophysiologie Clinique*, *50*(6), 441-453. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.10.010>
- Gallou-Guyot, M., Mandigout, S., Marie, R., Robin, L., Daviet, J.-C., & Perrochon, A. (2023). Feasibility and potential cognitive impact of a cognitive-motor dual-task training program using a custom exergame in older adults: A pilot study. *Front. Aging Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1046676>
- Gard, T., Noggle, J. J., Park, C. L., Vago, D. R., & Wilson, A. (2014). Potential self-regulatory mechanisms of yoga for psychological health. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00770>
- Gavelin, H. M., Dong, C., Minkov, R., Bahar-Fuchs, A., Ellis, K. A., Lautenschlager, N. T., Mellow, M. L., Wade, A. T., Smith, A. E., Finke, C., Krohn, S., & Lampit, A. (2021). Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Research Reviews*, *66*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101232>
- Germay, S., Rueter, M., Montastruc, F., Rousseau, V., Lapeyre-Mestre, M., & Montastruc, J. (2019). Trends of atropinic (anticholinergic) exposure in the elderly: a 10-year analysis in the French EGB database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, *33*(4), 471-478. <https://doi.org/10.1111/fcp.12450>
- Gheysen, F., Poppe, L., DeSmet, A., Swinnen, S., Cardon, G., De Bourdeaudhuij, I., Chastin, S., & Fias, W. (2018). Physical activity to improve cognition in older adults: can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *15*(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12966-018-0697-x>
- Gnjidic, D., Hilmer, S. N., Blyth, F. M., Naganathan, V., Waite, L., Seibel, M. J., McLachlan, A. J., Cumming, R. G., Handelsman, D. J., & le Couteur, D. G. (2012). Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*, *65*(9), 989-995. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.02.018>

- Gow, A. J., & Mortensen, E. L. (2016). Social resources and cognitive ageing across 30 years: the Glostrup 1914 Cohort. *Age and Ageing*, 45(4), 480-486. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw070>
- Gray, D. B., Hollingsworth, H. H., Stark, S. L., & Morgan, K. A. (2006). Participation Survey/Mobility: Psychometric Properties of a Measure of Participation for People With Mobility Impairments and Limitations. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(2), 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.09.014>
- Green, A. R., Reifler, L. M., Bayliss, E. A., Weffald, L. A., & Boyd, C. M. (2019). Drugs Contributing to Anticholinergic Burden and Risk of Fall or Fall-Related Injury among Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Dementia and Multiple Chronic Conditions: A Retrospective Cohort Study. *Drugs and Aging*, 36(3), 289-297. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-00630-z>
- Gu, Y., & Scarmeas, N. (2011). Dietary Patterns in Alzheimers Disease and Cognitive Aging. *Current Alzheimer Research*, 8(5), 510-519. <https://doi.org/10.2174/156720511796391836>
- Guo, W., Zang, M., Klich, S., Kawczyński, A., Smoter, M., & Wang, B. (2020). Effect of Combined Physical and Cognitive Interventions on Executive Functions in Older Adults: A Meta-Analysis of Outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6166. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176166>
- Guo, X., Pei, J., Ma, Y., Cui, Y., Guo, J., Wei, Y., & Han, L. (2023). Cognitive Frailty as a Predictor of Future Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 24(1), 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.10.011>
- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A., & Wallace, R. B. (1994). A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *Journal of Gerontology*, 49(2), M85-M94. <https://doi.org/10.1093/geronj/49.2.M85>
- Hamzat, T. K., & Kobiri, A. (2008). Effects of walking with a cane on balance and social participation among community-dwelling post-stroke individuals. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 44(2), 121-126.
- Hanyu, H., Sato, T., Shimizu, S., Kanetaka, H., Iwamoto, T., & Koizumi, K. (2008). The effect of education on rCBF changes in Alzheimer's disease: A longitudinal SPECT study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(12), 2182-2190. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0848-4>
- Harwood, R. H., Rogers, A., Dickinson, E., & Ebrahim, S. (1994). Measuring handicap: the London Handicap Scale, a new outcome measure for chronic disease. *Quality and Safety in Health Care*, 3(1), 11-16. <https://doi.org/10.1136/qshc.3.1.11>
- HAS. (2006). *Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf
- HAS. (2018). *Guide de promotion, consultation et prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé chez les adultes*. www.has-sante.fr
- Hashidate, H., Shimada, H., Fujisawa, Y., & Yatsunami, M. (2021). An Overview of Social Participation in Older Adults: Concepts and Assessments. *Physical Therapy Research*, 24(2), 85-97. <https://doi.org/10.1298/ptr.r0013>
- Hatta, T., Hatta, T., Hotta, C., Ito, E., Iwahara, A., Nagahara, N., Hatta, J., Fujiwara, K., & Hamajima, N. (2013). Easy detecting signal of cognitive decline in healthy community-dwelling elderly people. *Health*, 05(12), 19-23. <https://doi.org/10.4236/health.2013.512A003>
- Hazo, J.-B., Costemalle, V., Rouquette, A., & Bajos, N. (2021). *Une dégradation de la santé mentale chez les jeunes en 2020. Résultats issus de la 2e vague de l'enquête EpiCov. DREES, Études et Résultats*, 1210.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(2), 87-96. <https://doi.org/10.1038/nrn1323>
- Henriksen, M., Alkjær, T., Raffalt, P. C., Jørgensen, L., Bartholdy, C., Hansen, S. H., & Bliddal, H. (2019). Opioid-Induced Reductions in Gait Variability in Healthy Volunteers and Individuals with Knee Osteoarthritis. *Pain Medicine*, 20(11), 2106-2114. <https://doi.org/10.1093/pm/pny286>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Hermann, B., Meador, K. J., Gaillard, W. D., & Cramer, J. A. (2010). Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy & Behavior*, *17*(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.019>
- Holgado, D., Zandonai, T., Zabala, M., Hopker, J., Perakakis, P., Luque-Casado, A., Ciria, L., Guerra-Hernandez, E., & Sanabria, D. (2018). Tramadol effects on physical performance and sustained attention during a 20-min indoor cycling time-trial: A randomised controlled trial. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *21*(7), 654-660. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.10.032>
- Holtzer, R., Epstein, N., Mahoney, J. R., Izzetoglu, M., & Blumen, H. M. (2014). Neuroimaging of Mobility in Aging: A Targeted Review. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *69*(11), 1375-1388. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu052>
- Hopewell, S., Adedire, O., Copsey, B. J., Boniface, G. J., Sherrington, C., Clemson, L., Close, J. C., & Lamb, S. E. (2018). Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst. Rev*, *7*, CD012221. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012221.pub2>
- Hsu, C. L., Nagamatsu, L. S., Davis, J. C., & Liu-Ambrose, T. (2012). Examining the relationship between specific cognitive processes and falls risk in older adults: A systematic review. *Osteoporos Int*, *23*(10), 2409-2424. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1992-z>
- Huang, A. R., Mallet, L., Rochefort, C. M., Eguale, T., Buckeridge, D. L., & Tamblyn, R. (2012). Medication-Related Falls in the Elderly. *Drugs & Aging*, *29*(5), 359-376. <https://doi.org/10.2165/11599460-000000000-00000>
- Hultsch, D. F., Hammer, M., & Small, B. J. (1993). Age Differences in Cognitive Performance in Later Life: Relationships to Self-Reported Health and Activity Life Style. *Journal of Gerontology*, *48*(1), P1-P11. <https://doi.org/10.1093/geronj/48.1.P1>
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: Engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and Aging*, *14*(2), 245-263. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.14.2.245>
- Hunter, G. R., McCarthy, J. P., & Bamman, M. M. (2004). Effects of Resistance Training on Older Adults. *Sports Medicine*, *34*(5), 329-348. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434050-00005>
- Ince, P. (2001). *Dementia with Lewy Bodies* (p. 135-145). https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1249-3_12
- INSEE. (2020a). *Tableaux de l'économie française*. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
- INSEE. (2020b, décembre 1). *Les seniors, plus nombreux et beaucoup plus souvent en emploi*. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4985478#:~:text=Note%20%3A%20les%20seniors%20sont%20âgés,2006%20et%202016%2C%20exploitation%20complémentaire>
- INSERM. (2017). *Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées*. https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/media/entity_documents/inserm-ec-2015-chutespersonnesagees-synthese.pdf
- Izquierdo, A., Brigman, J. L., Radke, A. K., Rudebeck, P. H., & Holmes, A. (2017). The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*, *345*, 12-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.021>
- James, B. D., Wilson, R. S., Barnes, L. L., & Bennett, D. A. (2011). Late-Life Social Activity and Cognitive Decline in Old Age. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(6), 998-1005. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000531>
- Jean-Bart, E., Moutet, C., Dauphinot, V., Krolak-Salmon, P., & Mouchoux, C. (2017). Exposure to anticholinergic and sedative medicines as indicators of high-risk prescriptions in the elderly. *International Journal of Clinical Pharmacy*, *39*(6), 1237-1247. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0533-4>
- Jeandel, C. (2005). Les différents parcours du vieillissement. *Les Tribunes de la santé*, *7*(2), 25. <https://doi.org/10.3917/seve.007.35>
- Johnell, K., Bergman, G. J., Fastbom, J., Danielsson, B., Borg, N., & Salmi, P. (2017). *Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults*. *32*(4), 414-420. <https://doi.org/10.1002/gps.4483>
- Kahya, M., Moon, S., Ranchet, M., Vukas, R. R., Lyons, K. E., Pahwa, R., Akinwuntan, A., & Devos, H. (2019). Brain activity during dual task gait and balance in aging and age-related

- neurodegenerative conditions: A systematic review. In *Experimental Gerontology* (Vol. 128, p. 110756). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110756>
- Kaplan, M. H., & Feinstein, A. R. (1974). The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*, 27(7-8), 387-404.
- Kappen, D. L., Mirza-Babaei, P., & Nacke, L. E. (2019). Older Adults' Physical Activity and Exergames: A Systematic Review. *International Journal of Human-Computer Interaction*, 35(2), 140-167. <https://doi.org/10.1080/10447318.2018.1441253>
- Karp, A., Paillard-Borg, S., Wang, H. X., Silverstein, M., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(2), 65-73. <https://doi.org/10.1159/000089919>
- Karssemeijer, E. G. A. (Esther), Aaronson, J. A. (Justine), Bossers, W. J. (Willem), Smits, T. (Tara), Olde Rikkert, M. G. M. (Marcel), & Kessels, R. P. C. (Roy). (2017). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 40, 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>
- Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., & Lacruz, M. E. (2019). Measuring Cognitive Reserve (CR) – A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PLoS ONE*, 14(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219851>
- Kashyap, M., Belleville, S., Mulsant, B. H., Hilmer, S. N., Paquette, A., Tu, L. M., & Tannenbaum, C. (2014). Methodological Challenges in Determining Longitudinal Associations Between Anticholinergic Drug Use and Incident Cognitive Decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 336-341. <https://doi.org/10.1111/jgs.12632>
- Kelly, M. E., Duff, H., Kelly, S., McHugh Power, J. E., Brennan, S., Lawlor, B. A., & Loughrey, D. G. (2017). The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Systematic Reviews*, 6(1), 259. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0632-2>
- Kessing, L. v. (2012). Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry*, 25(6), 457-461. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328356c368>
- Kessing, L. v, Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2011). Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder? *Int Clin Psychopharmacol*, 26(6), 316-322. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834ace0f>
- Khan, M. J., Kannan, P., Wong, T. W. L., Fong, K. N. K., & Winser, S. J. (2022). A Systematic Review Exploring the Theories Underlying the Improvement of Balance and Reduction in Falls Following Dual-Task Training among Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24), 16890. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416890>
- Kiper, P., Richard, M., Stefanutti, F., Pierson-Poinsignon, R., Cacciante, L., Perin, C., Mazzucchelli, M., Viganò, B., & Meroni, R. (2022). Combined Motor and Cognitive Rehabilitation: The Impact on Motor Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/jpm12020276>
- Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Oude Voshaar, R. C., Zuidema, S. U., van den Heuvel, E. R., Stolk, R. P., & Smidt, N. (2015). Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*, 22, 39-57. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.006>
- Kuptniratsaikul, V., Smerasuta, O., & Klomjaiyen, P. (2002). The perceived handicap questionnaire: a self perceived handicap measurement in patients with spinal cord injury. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 85(8), 935-939. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12403216>
- La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. (2023). *Définition et chiffres de la maladie d'alzheimer*. <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
- Lajoie, Y. (2004). Effect of computerized feedback postural training on posture and attentional demands in older adults. *Ageing Clinical and Experimental Research*, 16(5), 363-368. <https://doi.org/10.1007/BF03324565>
- Landau, S. M., Marks, S. M., Mormino, E. C., Rabinovici, G. D., Oh, H., O'Neil, J. P., Wilson, R. S., & Jagust, W. J. (2012). Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition. *Archives of Neurology*, 69(5), 623-629. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2748>

- Landenberger, T., Cardoso, N. de O., Oliveira, C. R. de, & Argimon, I. I. de L. (2019). Instruments for measuring cognitive reserve: A systematic review. *Psicologia - Teoria e Prática, 21*(2). <https://doi.org/10.5935/1980-6906/psicologia.v21n2p58-74>
- Langeard, A., Pothier, K., Chastan, N., Marcelli, C., Chavoix, C., & Bessot, N. (2019). Reduced gait and postural stability under challenging conditions in fallers with upper limb fracture. *Aging Clinical and Experimental Research, 31*(4), 483-489. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-0992-z>
- Langeard, A., Pothier, K., Morello, R., Lelong-Boulouard, V., Lescure, P., Bocca, M. L., Marcelli, C., Descatoire, P., & Chavoix, C. (2016). Polypharmacy Cut-Off for Gait and Cognitive Impairments. *Front Pharmacol, 7*, 296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00296>
- Langlois, F., Vu, T. T. M., Chasse, K., Dupuis, G., Kergoat, M.-J., & Bherer, L. (2013). Benefits of Physical Exercise Training on Cognition and Quality of Life in Frail Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 68*(3), 400-404. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbs069>
- Laroche, M.-L., Bouthier, F., Merle, L., & Charmes, J.-P. (2009). Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *La Revue de Médecine Interne, 30*(7), 592-601. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.08.010>
- Leipzig, R. M., Cumming, R. G., & Tinetti, M. E. (1999). Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc, 47*(1), 30-39. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01898.x>
- Leon, I., Garcia, J., & Roldan-Tapia, L. (2011). [Development of the scale of cognitive reserve in Spanish population: a pilot study]. *Revista de neurologia, 52*(11), 653-660.
- Leroy, V., Chen, Y., Demnitz, N., Pasquier, F., Krolak-Salmon, P., Fougère, B., & Puisieux, F. (2021). Is Fall Risk Systematically Evaluated in Memory Clinics? A National Survey of Practice in France. *Journal of Alzheimer's Disease, 81*(4), 1483-1491. <https://doi.org/10.3233/JAD-201585>
- Levasseur, R., Sabatier, J. P., Guilcher, C., Guaydier-Souquières, G., Costentin-Pignol, V., Jean-Jacques, P. Y., Hulet, C., Vielpeau, C., & Marcelli, C. (2007). Medical management of patients over 50 years admitted to orthopedic surgery for low-energy fracture. *Joint Bone Spine, 74*(2), 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.03.003>
- Liang, J. H., Li, J. Y., Jia, R. X., Wang, Y. Q., Wu, R. K., Zhang, H. B., Hang, L., Xu, Y., & Pan, C. W. (2019). Comparison of Cognitive Intervention Strategies for Older Adults With Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Bayesian Meta-analytic Review. *Journal of the American Medical Directors Association, 20*(3), 347-355. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.09.017>
- Linden, M., Brédart, S., & Beerten, A. (1994). Age-related differences in updating working memory. *British Journal of Psychology, 85*(1), 145-152. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1994.tb02514.x>
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Hsu, C. L., & Bolandzadeh, N. (2013). Emerging concept: Central benefit model of exercise in falls prevention. *British Journal of Sports Medicine, 47*(2), 115-117. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090725>
- Loggia, G., Gauthier, A., Lemiere, F., Drigny, J., Desvergee, A., Leconte, P., & Ruet, A. (2021). Cycle more with virtual reality: a proof of concept study in an institutionalised able-bodied geriatric population. *Age and Ageing, 50*(4), 1422-1425. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab040>
- Lord, S. R., & Close, J. C. T. (2018). New horizons in falls prevention. *Age and Ageing, 47*(4), 492-498. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy059>
- Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., & Gustafson, Y. (1997). "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. *Lancet, 349*(9052), 617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)24009-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)24009-2)
- Mai Ba, H., & Kim, J. (2022). The Effects of Combined Physical and Cognitive Interventions on Direct and Indirect Fall Outcomes for the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Healthcare, 10*(5), 862. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050862>
- Maillot, P., Perrot, A., & Hartley, A. (2012). The effects of video games on cognitive aging. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement, 10*(1), 83-94. <https://doi.org/10.1684/pnv.2012.0317>
- Marcelli, C., & Chavoix, C. (2023). Fractures ostéoporotiques : rôle des troubles cognitifs et prévention. In Elsevier Masson (Éd.), *L'actualité rhumatologique 2023-2024*.
- Marcum, Z. A., Wirtz, H. S., Pettinger, M., LaCroix, A. Z., Carnahan, R., Cauley, J. A., Bea, J. W., & Gray, S. L. (2016). Anticholinergic medication use and falls in postmenopausal women: findings

- from the women's health initiative cohort study. *BMC Geriatrics*, 16(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0251-0>
- Markanday, S., Brennan, S. L., Gould, H., & Pasco, J. A. (2013). Sex-differences in reasons for non-participation at recruitment: Geelong Osteoporosis Study. *BMC Research Notes*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-104>
- Marseglia, A., Kalpouzos, G., Laukka, E. J., Maddock, J., Patalay, P., Wang, H., Bäckman, L., Westman, E., Welmer, A., & Dekhtyar, S. (2023). Social Health and Cognitive Change in Old Age: Role of Brain Reserve. *Annals of Neurology*, 93, 844-855. <https://doi.org/10.1002/ana.26591>
- Marseglia, A., Wang, H. X., Rizzuto, D., Fratiglioni, L., & Xu, W. (2019). Participating in mental, social, and physical leisure activities and having a rich social network reduce the incidence of diabetes-related dementia in a cohort of Swedish older adults. *Diabetes Care*, 42(2), 232-239. <https://doi.org/10.2337/dc18-1428>
- Martin, M., Clare, L., Altgassen, A. M., Cameron, M. H., & Zehnder, F. (2011). Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006220.pub2>
- Martinčević, M., & Vranić, A. (2021). The higher, the better: Cognitive reserve contributes to lifestyle activities in older age. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1950154>
- Marusic, U., Verghese, J., & Mahoney, J. R. (2018). Cognitive-Based Interventions to Improve Mobility: A Systematic Review and Meta-analysis. In *Journal of the American Medical Directors Association* (Vol. 19, Numéro 6, p. 484-491.e3). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.02.002>
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, 17(1), 230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- McColl, M. A., Davies, D., Carlson, P., Johnston, J., & Minnes, P. (2001). The community integration measure: Development and preliminary validation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(4), 429-434. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.22195>
- McDougall, G. J., Becker, H., Pituch, K., Acee, T. W., Vaughan, P. W., & Delville, C. L. (2010). The SeniorWISE Study: Improving Everyday Memory in Older Adults. *Archives of Psychiatric Nursing*, 24(5), 291-306. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2009.11.001>
- Mebarki, S., & Trivalle, C. (2014). Évaluation de la charge anticholinergique en gériatrie à l'aide de 3 échelles. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 14(80), 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2013.10.007>
- Meguro, K., Blaizot, X., Kondoh, Y., Le Mestric, C., Baron, J. C., & Chavoix, C. (1999). Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. *Brain*, 122(8), 1519-1531. <https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1519>
- Mehdizadeh, H., Pourahmad, J., Taghizadeh, G., Vosooghi, N., Yoonessi, A., Naserzadeh, P., Behzadfar, L., Rouini, M. R., & Sharifzadeh, M. (2017). Mitochondrial impairments contribute to spatial learning and memory dysfunction induced by chronic tramadol administration in rat: Protective effect of physical exercise. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 79, 426-433. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.022>
- Mendoza-Holgado, C., Lavado-García, J., López-Espuela, F., Roncero-Martín, R., Canal-Macías, M. L., Vera, V., Aliaga, I., Rey-Sánchez, P., Pedrera-Zamorano, J. D., & Moran, J. M. (2021). Cognitive Reserve Characteristics and Occupational Performance Implications in People with Mild Cognitive Impairment. *Healthcare*, 9(10), 1266. <https://doi.org/10.3390/healthcare9101266>
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS ONE*, 7(6), e38268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
- Ministère chargé de l'autonomie. (2022). *Plan Antichute des personnes âgées*. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_plan-antichute-accessible28-02-2022.pdf
- Minogue, C., Delbaere, K., Radford, K., Broe, T., Forder, W. S., & Lah, S. (2018). Development and initial validation of the Retrospective Indigenous Childhood Enrichment scale (RICE). *International Psychogeriatrics*, 30(4), 519-526. <https://doi.org/10.1017/S104161021700179X>

- Mirelman, A., Maidan, I., Herman, T., Deutsch, J. E., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). Virtual Reality for Gait Training: Can It Induce Motor Learning to Enhance Complex Walking and Reduce Fall Risk in Patients With Parkinson's Disease? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *66A*(2), 234-240. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq201>
- Mirelman, A., Rochester, L., Maidan, I., Del Din, S., Alcock, L., Nieuwhof, F., Rikkert, M. O., Bloem, B. R., Pelosin, E., Avanzino, L., Abbruzzese, G., Dockx, K., Bekkers, E., Giladi, N., Nieuwboer, A., & Hausdorff, J. M. (2016). Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial. *The Lancet*, *388*(10050), 1170-1182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31325-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31325-3)
- Mokkink, L. B., de Vet, H. C. W., Prinsen, C. A. C., Patrick, D. L., Alonso, J., Bouter, L. M., & Terwee, C. B. (2018). COSMIN Risk of Bias checklist for systematic reviews of Patient-Reported Outcome Measures. *Quality of Life Research*, *27*(5), 1171-1179. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1765-4>
- Möller, J., Laflamme, L., & Söderberg Löfdal, K. (2015). CYP2D6-Inhibiting Drugs and the Increased Risk of Fall-Related Injuries Due to Newly Initiated Opioid Treatment - A Swedish, Register-Based Case-Crossover Study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *116*(2), 134-139. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12289>
- Montero-Odasso, M., & Speechley, M. (2018). Falls in Cognitively Impaired Older Adults: Implications for Risk Assessment And Prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(2), 367-375. <https://doi.org/10.1111/jgs.15219>
- Montero-Odasso, M., Verghese, J., Beauchet, O., & Hausdorff, J. M. (2012). Gait and Cognition: A Complementary Approach to Understanding Brain Function and the Risk of Falling. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(11), 2127-2136. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x>
- Murillo-Garcia, A., Villafaina, S., Collado-Mateo, D., Leon-Llamas, J. L., & Gusi, N. (2021). Effect of dance therapies on motor-cognitive dual-task performance in middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*, *43*(22), 3147-3158. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1735537>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*, *53*(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C., Macera, C. A., & Castaneda-Sceppa, C. (2007). Physical Activity and Public Health in Older Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *39*(8), 1435-1445. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616aa2>
- Neri, S. G., Cardoso, J. R., Cruz, L., Lima, R. M., de Oliveira, R. J., Iversen, M. D., & Carregaro, R. L. (2017). Do virtual reality games improve mobility skills and balance measurements in community-dwelling older adults? Systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, *31*(10), 1292-1304. <https://doi.org/10.1177/0269215517694677>
- Nevitt, M. C., Cummings, S. R., & Hudes, E. S. (1991). Risk Factors for Injurious Falls: a Prospective Study. *Journal of Gerontology*, *46*(5), M164-M170. <https://doi.org/10.1093/geronj/46.5.M164>
- Nguyen, L., Murphy, K., & Andrews, G. (2019). Cognitive and neural plasticity in old age: A systematic review of evidence from executive functions cognitive training. *Ageing Research Reviews*, *53*, 100912. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100912>
- Noreau, L., Desrosiers, J., Robichaud, L., Fougereyrollas, P., Rochette, A., & Viscogliosi, C. (2004). Measuring social participation: Reliability of the LIFE-H in older adults with disabilities. *Disability and Rehabilitation*, *26*(6), 346-352. <https://doi.org/10.1080/09638280410001658649>
- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pampa, K. L., Smeed, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: A systematic review with meta-Analysis. In *British Journal of Sports Medicine* (Vol. 52, Numéro 3, p. 154-160). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>
- Novaes Gomes, F. G., Fernandes, J., Vannucci Campos, D., Cassilhas, R. C., Viana, G. M., D'Almeida, V., de Moraes Rêgo, M. K., Buainain, P. I., Cavalheiro, E. A., & Arida, R. M. (2014). The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is

- impaired by anabolic androgenic steroids. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.08.009>
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3), 218-226. <https://doi.org/10.3275/7800>
- O'Mahony, D. (2020). STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(1), 15-22. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1697676>
- OMS. (2001). *World report on child injury prevention*. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/52098/retrieve>
- OMS. (2010a). *Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0)*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/52276/retrieve>
- OMS. (2010b). *Recommandations Mondiales Sur L'Activité Physique Pour La Santé*. Editions de l'OMS, 1-58. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- OMS. (2015). *International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246208/9789241549165-V3-eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- OMS. (2016). *Rapport mondial sur le vieillissement et la santé*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206556/9789240694842_fre.pdf
- OMS. (2017). *Stratégie et Plan d'action mondiaux sur le vieillissement et la santé*. (document WHA69/2016/REC/1, annexe 1, p. 84-85, https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69-REC1/A69_2016_REC1-fr.pdf)
- OMS. (2022, octobre 1). *Vieillesse et santé*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- OMS. (2023, mars 15). *Démence*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: A meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 23(1), 40-60. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>
- Organisation for Economic Cooperation and Development. (2022, juillet). *Pharmaceutical Market - Key indicators*. https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC#
- Orgeta, V., McDonald, K. R., Poliakoff, E., Hindle, J. V., Clare, L., & Leroi, I. (2020). Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011961.pub2>
- Orr, R., Raymond, J., & Fiatarone Singh, M. (2008). Efficacy of Progressive Resistance Training on Balance Performance in Older Adults. *Sports Medicine*, 38(4), 317-343. <https://doi.org/10.2165/00007256-200838040-00004>
- Osman, A., Kamkar, N., Speechley, M., Ali, S., & Montero-Odasso, M. (2022). Fall risk-increasing drugs and gait performance in community-dwelling older adults: A systematic review. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 77). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101599>
- Ostir, G. V., Granger, C. V., Black, T., Roberts, P., Burgos, L., Martinkewiz, P., & Ottenbacher, K. J. (2006). Preliminary Results for the PAR-PRO: A Measure of Home and Community Participation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(8), 1043-1051. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.04.024>
- Oudbier, S. J., Goh, J., Looijaard, S. M. L. M., Reijnierse, E. M., Meskers, C. G. M., & Maier, A. B. (2022). Pathophysiological Mechanisms Explaining the Association Between Low Skeletal Muscle Mass and Cognitive Function. *The Journals of Gerontology: Series A*, 77(10), 1959-1968. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac121>
- Ourry, V., Marchant, N. L., Schild, A. K., Coll-Padros, N., Klimecki, O. M., Krolak-Salmon, P., Goldet, K., Reyrolle, L., Bachelet, R., Sannemann, L., Meiberth, D., Demnitz-King, H., Whitfield, T., Botton, M., Lebahar, J., Gonnaud, J., de Flores, R., Molinuevo, J. L., Jessen, F., ... Arenaza-Urquijo, E. M. (2021). Harmonisation and Between-Country Differences of the Lifetime of Experiences Questionnaire in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.740005>

- Paire-Ficout, L., Lafont, S., Hay, M., Coquillat, A., Fabrigoule, C., & Chavoix, C. (2021). Relationships Between Cognitive and Driving Self-awareness in Older Drivers. *The Journals of Gerontology: Series B*, 76(6), 1077-1085. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa224>
- Pamoukdjian, F., Paillaud, E., Zelek, L., Laurent, M., Lévy, V., Landre, T., & Sebbane, G. (2015). Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*, 6(6), 484-496. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2015.08.006>
- Papenberg, G., Bäckman, L., Fratiglioni, L., Laukka, E. J., Fastbom, J., & Johnell, K. (2017). Anticholinergic drug use is associated with episodic memory decline in older adults without dementia. *Neurobiology of Aging*, 55, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.009>
- Park, D. C., Smith, A. D., Lautenschlager, G., Earles, J. L., Frieske, D., Zwahr, M., & Gaines, C. L. (1996). Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychology and Aging*, 11(4), 621-637. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.11.4.621>
- Pate, R. R. (1995). Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 273(5), 402-407. <https://doi.org/10.1001/jama.273.5.402>
- Patel, K. v., Coppin, A. K., Manini, T. M., Lauretani, F., Bandinelli, S., Ferrucci, L., & Guralnik, J. M. (2006). Midlife Physical Activity and Mobility in Older Age. The InCHIANTI Study. *American Journal of Preventive Medicine*, 31(3), 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.05.005>
- Peel, N. M., Kuys, S. S., & Klein, K. (2013). Gait Speed as a Measure in Geriatric Assessment in Clinical Settings: A Systematic Review. *The Journals of Gerontology: Series A*, 68(1), 39-46. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls174>
- Pergher, V., Wittevrongel, B., Tournoy, J., Schoenmakers, B., & Van Hulle, M. M. (2018). N-back training and transfer effects revealed by behavioral responses and EEG. *Brain and Behavior*, 8(11). <https://doi.org/10.1002/brb3.1136>
- Perneger, T., & Perrier, A. (2004). Analyse d'un test diagnostique : courbe ROC, ou « receiver operating characteristic ». *Revue des Maladies Respiratoires*, 21(2), 398-401. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(04\)71302-9](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71302-9)
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2, Dementia), 404-418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., Kokmen, E., Waring, S. C., & Kurland, L. T. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273(16), 1274-1278.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 56(3), 303. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(1). <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z>
- Phutietsile, G. O., Fotaki, N., Jamieson, H. A., & Nishtala, P. S. (2023). The association between anticholinergic burden and mobility: a systematic review and meta-analyses. *BMC Geriatrics*, 23(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03820-6>
- Pichierri, G., Coppe, Lorenzetti, Murer, & de Bruin. (2012). The effect of a cognitive-motor intervention on voluntary step execution under single and dual task conditions in older adults: a randomized controlled pilot study. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 175-184. <https://doi.org/10.2147/CIA.S32558>
- Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., George, S. M., & Olson, R. D. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(19), 2020-2028. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>
- Pillemer, S. C., & Holtzer, R. (2016). The differential relationships of dimensions of perceived social support with cognitive function among older adults. *Aging & Mental Health*, 20(7), 727-735. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1033683>

- Pirker, W., & Katzenschlager, R. (2017). Gait disorders in adults and the elderly. *Wiener klinische Wochenschrift*, *129*(3-4), 81-95. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1096-4>
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, *39*(2), 142-148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- Pothier, K., Benguigui, N., Kulpa, R., & Chavoix, C. (2015). Multiple Object Tracking While Walking: Similarities and Differences Between Young, Young-Old, and Old-Old Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *70*(6), 840-849. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu047>
- Puisieux, F., Pardessus, V., & Bombois, S. (2005). [Dementia and falls: two related syndromes in old age]. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, *3*(4), 271-279.
- Quach, L. T., Ward, R. E., Pedersen, M. M., Leveille, S. G., Grande, L., Gagnon, D. R., & Bean, J. F. (2019). The Association Between Social Engagement, Mild Cognitive Impairment, and Falls Among Older Primary Care Patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *100*(8), 1499-1505. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.01.020>
- Rajan, K. B., Barnes, L. L., Skarupski, K. A., Mendes De Leon, C. F., Wilson, R. S., & Evans, D. A. (2015). Physical and Cognitive Activities as Deterrents of Cognitive Decline in a Biracial Population Sample. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(12), 1225-1233. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.07.008>
- Rami González, L., Valls Pedret, C., Bartrés Faz, D., Caprile Elola-Olaso, C., Solé Padullés, C., Castellví Sampol, M., Olives Cladera, J., Bosch Capdevila, B., & Molinuevo Guix, J. L. (2011). Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer’s disease. *Revista de Neurología*, *52*(04), 195. <https://doi.org/10.33588/rn.5204.2010478>
- Rebok, G. W., Ball, K., Guey, L. T., Jones, R. N., Kim, H.-Y., King, J. W., Marsiske, M., Morris, J. N., Tennstedt, S. L., Unverzagt, F. W., & Willis, S. L. (2014). Ten-Year Effects of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Cognitive Training Trial on Cognition and Everyday Functioning in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *62*(1), 16-24. <https://doi.org/10.1111/jgs.12607>
- Reed, B. R., Dowling, M., Tomaszewski Farias, S., Sonnen, J., Strauss, M., Schneider, J. A., Bennett, D. A., & Mungas, D. (2011). Cognitive activities during adulthood are more important than education in building reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(4), 615-624. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000014>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271-276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Ritchie, K. (2004). Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *6*(4), 401-408. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2004.6.4/kritchie>
- Rocher, A. B., Chapon, F., Blaizot, X., Baron, J. C., & Chavoix, C. (2003). Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: A study in baboons. *NeuroImage*, *20*(3), 1894-1898. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.002>
- Rudolph, J. L. (2008). The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Archives of Internal Medicine*, *168*(5), 508. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106>
- Ruthirakuhan, M., Luedke, A. C., Tam, A., Goel, A., Kurji, A., & Garcia, A. (2012). Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: A review. *Journal of Aging Research*, *2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/384875>
- Sala, G., Tatlidil, K. S., & Gobet, F. (2021). Still no evidence that exergames improve cognitive ability: A commentary on Stanmore et al. (2017). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *123*, 352-353. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.015>
- Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, *54*(1-3), 35-54. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00052-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00052-1)
- Samuel, D., Rowe, P., Hood, V., & Nicol, A. (2012). The relationships between muscle strength, biomechanical functional moments and health-related quality of life in non-elite older adults. *Age and Ageing*, *41*(2), 224-230. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr156>
- Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J. M., Rios-Lago, M., Tirapu, J., & Barcelo, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching,

- working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc*, 15(3), 438-450. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090626>
- Sattler, M. C., Jaunig, J., Tösch, C., Watson, E. D., Morkink, L. B., Dietz, P., & van Poppel, M. N. M. (2020). Current Evidence of Measurement Properties of Physical Activity Questionnaires for Older Adults: An Updated Systematic Review. *Sports Med.*, 50(7), 1271-1315. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01268-x>
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25(5), 625-633.
- Schmolesky, M. T., Webb, D. L., & Hansen, R. A. (2013). The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. *Journal of sports science & medicine*, 12(3), 502-511.
- Schoene, D., Valenzuela, T., Lord, S. R., & de Bruin, E. D. (2014). The effect of interactive cognitive-motor training in reducing fall risk in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics*, 14(1), 107. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-107>
- Seeman, T. E., Lusignolo, T. M., Albert, M., & Berkman, L. (2001). Social relationships, social support, and patterns of cognitive aging in healthy, high-functioning older adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Health Psychology*, 20(4), 243-255. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.20.4.243>
- Segev-Jacobovski, O., Herman, T., Yogev-Seligmann, G., Mirelman, A., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). The interplay between gait, falls and cognition: can cognitive therapy reduce fall risk? *Expert Rev Neurother*, 11(7), 1057-1075. <https://doi.org/10.1586/ern.11.69>
- Shah, R. C., Janos, A. L., Kline, J. E., Yu, L., Leurgans, S. E., Wilson, R. S., Wei, P., Bennett, D. A., Heilman, K. M., & Tsao, J. W. (2013). Cognitive Decline in Older Persons Initiating Anticholinergic Medications. *PLoS ONE*, 8(5), e64111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064111>
- Sherman, D. S., Mauser, J., Nuno, M., & Sherzai, D. (2017). The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. In *Neuropsychology Review* (Vol. 27, Numéro 4, p. 440-484). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9363-3>
- Simons, D. J., Boot, W. R., Charness, N., Gathercole, S. E., Chabris, C. F., Hambrick, D. Z., & Stine-Morrow, E. A. L. (2016). Do “Brain-Training” Programs Work? *Psychological Science in the Public Interest*, 17(3), 103-186. <https://doi.org/10.1177/1529100616661983>
- Sims, R. C., Levy, S.-A., Mwendwa, D. T., Callender, C. O., & Campbell, A. L. (2011). The influence of functional social support on executive functioning in middle-aged African Americans. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(4), 414-431. <https://doi.org/10.1080/13825585.2011.567325>
- Smith-Ray, R. L., Hughes, S. L., Prohaska, T. R., Little, D. M., Jurivich, D. A., & Hedeker, D. (2015). Impact of Cognitive Training on Balance and Gait in Older Adults. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 70(3), 357-366. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbt097>
- Söderberg, K. C., Laflamme, L., & Möller, J. (2013). Newly Initiated Opioid Treatment and the Risk of Fall-Related Injuries. *CNS Drugs*, 27(2), 155-161. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0038-1>
- Sprague, B. N., Ross, L. A., & Ball, K. K. (2023). Does Cognitive Training Reduce Falls across Ten Years?: Data from the ACTIVE Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(6), 4941. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064941>
- Stahn, A. C., Gunga, H.-C., Kohlberg, E., Gallinat, J., Dinges, D. F., & Kühn, S. (2019). Brain Changes in Response to Long Antarctic Expeditions. *New England Journal of Medicine*, 381(23), 2273-2275. <https://doi.org/10.1056/nejmc1904905>
- Staiano, A. E., & Flynn, R. (2014). Therapeutic Uses of Active Videogames: A Systematic Review. *Games for Health Journal*, 3(6), 351-365. <https://doi.org/10.1089/g4h.2013.0100>
- Stein, R. A., & Strickland, T. L. (1998). A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Arch Clin Neuropsychol*, 13(3), 259-284.
- Stern, C., & Munn, Z. (2010). Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *International journal of evidence-based healthcare*, 8(1), 2-17. <https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2010.00150.x>

- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11(11), 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., & Vuoksimaa, E. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 16(9), 1305-1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging*, 83, 124-129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022>
- Stewart, C., Gallacher, K., Nakham, A., Cruickshank, M., Newlands, R., Bond, C., Myint, P. K., Bhattacharya, D., & Mair, F. S. (2019). Barriers and facilitators to reducing anticholinergic burden from the perspectives of patients, their carers, and healthcare professionals: A protocol for qualitative evidence synthesis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 12(3), 227-231. <https://doi.org/10.1111/jebm.12359>
- Stewart, C., Yrjana, K., Kishor, M., Soiza, R. L., Taylor-Rowan, M., Quinn, T. J., Loke, Y. K., & Myint, P. K. (2021). Anticholinergic Burden Measures Predict Older People's Physical Function and Quality of Life: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(1), 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.065>
- Stojan, R., & Voelcker-Rehage, C. (2019). A Systematic Review on the Cognitive Benefits and Neurophysiological Correlates of Exergaming in Healthy Older Adults. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 734. <https://doi.org/10.3390/jcm8050734>
- Suo, C., Singh, M. F., Gates, N., Wen, W., Sachdev, P., Brodaty, H., Saigal, N., Wilson, G. C., Meiklejohn, J., Singh, N., Baune, B. T., Baker, M., Foroughi, N., Wang, Y., Mavros, Y., Lampit, A., Leung, I., & Valenzuela, M. J. (2016). Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. *Molecular Psychiatry*, 21(11), 1633-1642. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.19>
- Tait, J. L., Duckham, R. L., Milte, C. M., Main, L. C., & Daly, R. M. (2017). Influence of Sequential vs. Simultaneous Dual-Task Exercise Training on Cognitive Function in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00368>
- Tan, S. X., Cameron, S. C., Sam, L. M., Eigeland, H., Hay, K., Eeles, E., & Natarajan, K. (2021). A delicate balance: Psychotropic polypharmacy and anti-cholinergic use are correlated with fall incidence in Australian inpatients with dementia. *Aging Medicine*, 4(3), 193-200. <https://doi.org/10.1002/agm2.12175>
- Tardif, S., & Simard, M. (2011). Cognitive stimulation programs in healthy elderly: A review. *International Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.4061/2011/378934>
- Taylor, L. M., Kerse, N., Frakking, T., & Maddison, R. (2018). Active Video Games for Improving Physical Performance Measures in Older People: A Meta-analysis. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 41(2), 108-123. <https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000078>
- Thomas, P. A. (2011). Trajectories of Social Engagement and Limitations in Late Life. *Journal of Health and Social Behavior*, 52(4), 430-443. <https://doi.org/10.1177/0022146511411922>
- Tinetti, M. E. (1986). Performance-Oriented Assessment of Mobility Problems in Elderly Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 34(2), 119-126. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1986.tb05480.x>
- Tommasini, E., Cipriani, E., Antonietti, A., & Galvani, C. (2022). Correlations Between Physical Activity Level, Quality of Life, and Cognitive Performance in Elderly Individuals Engaging in Multi-Year Dance Activities. *Journal of dance medicine & science : official publication of the International Association for Dance Medicine & Science*, 26(1), 34-40. <https://doi.org/10.12678/1089-313X.031522e>
- Tune, L., & Coyle, J. (1980). Serum Levels of Anticholinergic Drugs in Treatment of Acute Extrapyramidal Side Effects. *Archives of General Psychiatry*, 37(3), 293. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780160063007>

- Vainshtein, A., Slavin, M. B., Cheng, A. J., Memme, J. M., Oliveira, A. N., Perry, C. G. R., Abdul-Sater, A. A., Belcastro, A. N., Riddell, M. C., Triolo, M., Haas, T. L., Roudier, E., & Hood, D. A. (2022). Scientific meeting report: International Biochemistry of Exercise 2022. *Journal of Applied Physiology*, 133(6), 1381-1393. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00475.2022>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, 36(4), 441-454. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006264>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: Development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological Medicine*, 37(7), 1015-1025. <https://doi.org/10.1017/S003329170600938X>
- van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. . H. (1994). *The clinical neuropsychology of attention* (Oxford University Press, Éd.).
- Varela-López, B., Cruz-Gómez, Á. J., Lojo-Seoane, C., Díaz, F., Pereiro, A. X., Zurrón, M., Lindín, M., & Galdo-Álvarez, S. (2022). Cognitive reserve, neurocognitive performance, and high-order resting-state networks in cognitively unimpaired aging. *Neurobiology of Aging*, 117, 151-164. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.012>
- Vergheze, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., Ambrose, A. F., Sliwinski, M., Buschke, H., & Departments of Neurology, the J. (2003). Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly From the Einstein Aging Study. *N Engl J Med*, 25, 2508-2524. www.nejm.org
- Vergheze, J., Mahoney, J., Ambrose, A. F., Wang, C., & Holtzer, R. (2010). Effect of cognitive remediation on gait in sedentary seniors. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 65 A(12), 1338-1343. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq127>
- Verma, S., Kumar, A., Tripathi, T., & Kumar, A. (2018). Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists: current scenario in Alzheimer's disease therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(8), 985-993. <https://doi.org/10.1111/jphp.12919>
- Vuillemin, A. (2011). Le point sur les recommandations de santé publique en matière d'activité physique. *Science and Sports*, 26(4), 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2011.06.007>
- Wang, R.-Y., Huang, Y.-C., Zhou, J.-H., Cheng, S.-J., & Yang, Y.-R. (2021). Effects of Exergame-Based Dual-Task Training on Executive Function and Dual-Task Performance in Community-Dwelling Older People: A Randomized-Controlled Trial. *Games for Health Journal*. <https://doi.org/10.1089/g4h.2021.0057>
- Wang, S., Liu, H. Y., Cheng, Y. C., & Su, C. H. (2021). Exercise dosage in reducing the risk of dementia development: Mode, duration, and intensity—A narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(24). <https://doi.org/10.3390/ijerph182413331>
- Warren, M., Ganley, K. J., & Pohl, P. S. (2016). The association between social participation and lower extremity muscle strength, balance, and gait speed in US adults. *Preventive Medicine Reports*, 4, 142-147. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.06.005>
- Weill, A., Drouin, J., Desplas, D., Cuenot, F., Dray-Spira, R., & Zureik, M. (2021). *Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – Point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Epi-Phare, Rapport, 6.* https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/05/epi-phare_rapport_6_medicaments_covid_20210527.pdf
- Wheeler, M. J., Dempsey, P. C., Grace, M. S., Ellis, K. A., Gardiner, P. A., Green, D. J., & Dunstan, D. W. (2017). Sedentary behavior as a risk factor for cognitive decline? A focus on the influence of glycemic control in brain health. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(3), 291-300. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.04.001>
- WHO. (2001). *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
- WHO. (2020). *Guidelines On Physical Activity And Sedentary Behaviour*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2023). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2023*. https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
- Wilson, R. S., Barnes, L. L., & Bennett, D. A. (2003). Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 634-642. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.634.14572>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wilson, R. S., Barnes, L. L., Krueger, K. R., Hoganson, G., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2005). Early and late life cognitive activity and cognitive systems in old age. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *11*(4), 400-407. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050459>
- Wilson, R. S., Bennett, D. A., Beckett, L. A., Morris, M. C., Gilley, D. W., Bienias, J. L., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (1999). Cognitive Activity in Older Persons From a Geographically Defined Population. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *54B*(3), P155-P160. <https://doi.org/10.1093/geronb/54B.3.P155>
- Wilson, R. S., Krueger, K. R., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Kelly, J. F., Barnes, L. L., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Loneliness and Risk of Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(2), 234-240.
- Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., Anagnos, S. E., Hizek, L. P., & Bennett, D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, *27*(4), 1008-1017. <https://doi.org/10.1037/a0029857>
- Wilson, R. S., Wang, T., Yu, L., Grodstein, F., Bennett, D. A., & Boyle, P. A. (2021). Cognitive Activity and Onset Age of Incident Alzheimer Disease Dementia. *Neurology*, *97*(9), e922-e929. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012388>
- Wirth, M., Haase, C. M., Villeneuve, S., Vogel, J., & Jagust, W. J. (2014). Neuroprotective pathways: Lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiology of Aging*, *35*(8), 1873-1882. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.015>
- Wollesen, B., & Voelcker-Rehage, C. (2014). Training effects on motor-cognitive dual-task performance in older adults. *European Review of Aging and Physical Activity*, *11*(1), 5-24. <https://doi.org/10.1007/s11556-013-0122-z>
- Wollesen, B., Wildbrecht, A., van Schooten, K. S., Lim, M. L., & Delbaere, K. (2020). The effects of cognitive-motor training interventions on executive functions in older people: a systematic review and meta-analysis. *European Review of Aging and Physical Activity*, *17*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s11556-020-00240-y>
- Wood-Dauphinee, S. L., Opzoomer, M. A., Williams, J. I., Marchand, B., & Spitzer, W. O. (1988). Assessment of global function: The Reintegration to Normal Living Index. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *69*(8), 583-590.
- Woolcott, J. C., Richardson, K. J., Wiens, M. O., Patel, B., Marin, J., Khan, K. M., & Marra, C. A. (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*, *169*(21), 1952-1960. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>
- Woollacott, M., & Shumway-cook, A. (2002). Attention and the control of posture and gait : a review of an emerging area of research. *Gait and Posture*, *16*, 1-14. [https://doi.org/10.1016/s0966-6362\(01\)00156-4](https://doi.org/10.1016/s0966-6362(01)00156-4)
- Wouters, H., van der Meer, H., & Taxis, K. (2017). Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *73*(3), 257-266. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2162-6>
- Yang, Y., Wang, K., Liu, H., Qu, J., Wang, Y., Chen, P., Zhang, T., & Luo, J. (2022). The impact of Otago exercise programme on the prevention of falls in older adult: A systematic review. *Frontiers in Public Health*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.953593>
- Yen, H.-Y., & Chiu, H.-L. (2021). Virtual Reality Exergames for Improving Older Adults' Cognition and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Journal of the American Medical Directors Association*, *22*(5), 995-1002. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.03.009>
- Yogev-Seligmann, G., Giladi, N., Brozgov, M., & Hausdorff, J. M. (2012). A Training Program to Improve Gait While Dual Tasking in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *93*(1), 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.06.005>
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*, *23*(3), 329-342. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>
- Yrjana, K. R., Keevil, V. L., Soiza, R. L., Luben, R. N., Wareham, N. J., Khaw, K.-T., & Myint, P. K. (2020). Anticholinergic medication exposure predicts poor physical capability: Findings from a

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- large prospective cohort study in England. *Maturitas*, *142*, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.07.006>
- Zakaryae, H., Mollazadeh, J., Aflakseir, A., & Corresponding Author, H. (2012). Cognitive impairment in methamphetamine buprenorphin and tramadol users. *European Journal of Scientific Research*, *68*(3), 321-327.
- Zheng, Y.-B., Shi, L., Zhu, X.-M., Bao, Y.-P., Bai, L.-J., Li, J.-Q., Liu, J.-J., Han, Y., Shi, J., & Lu, L. (2021). Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *127*, 296-306. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.031>
- Zuelsdorff, M. L., Kosciak, R. L., Okonkwo, O. C., Peppard, P. E., Hermann, B. P., Sager, M. A., Johnson, S. C., & Engelman, C. D. (2018). Reliability of a Novel Social Activity Questionnaire: Perceived Social Support and Verbal Interaction in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Journal of Aging and Health*, *30*(2), 305-320. <https://doi.org/10.1177/0898264316674812>
- Zuelsdorff, M. L., Kosciak, R. L., Okonkwo, O. C., Peppard, P. E., Hermann, B. P., Sager, M. A., Johnson, S. C., & Engelman, C. D. (2019). Social support and verbal interaction are differentially associated with cognitive function in midlife and older age. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *26*(2), 144-160. <https://doi.org/10.1080/13825585.2017.1414769>

RÉSUMÉ

Titre : Relations entre mobilité et fonctionnement cognitif chez les seniors : effets contrastés, délétères de certains médicaments et préventifs de la pratique d'activités physiques, cognitives et sociales

Résumé : Cette thèse a porté sur deux facteurs qui peuvent affecter ou améliorer la mobilité et le fonctionnement cognitif des seniors. Nos résultats ont révélé un risque de troubles de la marche et des fonctions cognitives dès la consommation de deux médicaments psychotropes ou d'un seul médicament anticholinergique, en particulier chez les plus de 75 ans. C'est en outre via un dysfonctionnement exécutif que ces médicaments affecteraient la marche. Nous avons aussi confirmé, chez la souris, que les propriétés anticholinergiques du tramadol étaient en partie responsables du dysfonctionnement exécutif observé chez nos seniors où ce médicament anticholinergique était le plus prescrit et le plus néfaste sur la marche et la cognition. En vue de limiter la diminution des capacités cognitives et de mobilité des seniors, nous avons développé deux outils basés sur la pratique régulière d'activités multimodales (physiques, cognitives et sociales) : i) le questionnaire PAPA qui permet d'évaluer l'engagement à long terme dans ce type d'activités, en distinguant chaque composante et en quantifiant, pour chacune d'elles, la fréquence, la durée et le niveau d'intensité, et ii) un programme de prévention cognitivo-moteur ludique basé sur des balades à vélos dans des environnements virtuels, à la fois physiques, cognitives et sociales. Ces résultats ont des implications importantes pour la pratique clinique, soulignant la nécessité d'une meilleure connaissance des effets délétères des médicaments psychotropes et anticholinergiques et de promouvoir des approches multimodales pour prévenir les troubles cognitifs et de mobilité et favoriser ainsi un vieillissement réussi.

Mots-clés : polypharmacie, psychotropes, anticholinergiques, mobilité, cognition, fonction exécutive, cognitivo-moteur, vieillissement, activité physique, participation sociale, activité intellectuelle, multimodal, réserve cognitive

ABSTRACT

Title: Relationships between mobility and cognitive functioning in seniors: contrasting effects, deleterious of some drugs and preventive of physical, cognitive and social activities

Abstract: This thesis investigated two factors that can affect or improve mobility and cognitive functioning during aging. Our results revealed a risk of gait and cognitive impairment as soon as the use of two psychotropic drugs or a single anticholinergic drug, particularly in people over 75 years of age. Moreover, it is through executive dysfunction that these drugs would affect walking. We also confirmed, in mice, that the anticholinergic properties of tramadol were at least partly responsible for the executive dysfunctioning observed in our seniors, where this anticholinergic drug was the most prescribed and the most deleterious for walking and cognition. In order to limit the decrease of mobility and cognitive abilities in seniors, we developed two tools based on the regular practice of multimodal activities (physical, cognitive and social): i) the PAPA questionnaire, which allows to assess long-term engagement in this type of activity, distinguishing each component and quantifying, for each of them, the frequency, duration and intensity level, and ii) an attractive cognitive-motor prevention program based on bike rides in virtual environments, which are both physical, cognitive and social. These results have important implications for clinical practice, highlighting the need for a better knowledge of the deleterious effects of psychotropic and anticholinergic drugs and for promoting multimodal approaches to prevent cognitive and mobility disorders, and thus promote successful ageing.

Keywords: polypharmacy, psychotropic drugs, anticholinergics, mobility, cognitive function, executive function, cognitive-motor, aging, physical activity, social participation, intellectual activity, multimodal, cognitive reserve