



Institut Régional de Formation aux Métiers de la Rééducation et Réadaptation  
Pays de la Loire

54 rue de la Baugerie - 44230 SAINT-SEBASTIEN SUR LOIRE

Protocole d'étude de la fréquence et durée d'activité physique aérobie  
nécessaire à la réduction ou stabilisation des troubles cognitifs chez des  
patients avec de légers troubles cognitifs (MCI)

Margaux Haddad

Mémoire UE28  
Semestre 8

Année scolaire: 2019-2020

REGION DES PAYS DE LA LOIRE



### **AVERTISSEMENT**

Les mémoires des étudiants de l'Institut Régional de Formation aux Métiers de la Rééducation et de la Réadaptation sont réalisés au cours de la dernière année de formation MK. Ils réclament une lecture critique. Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs. Ces travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication, en tout ou partie, sans l'accord des auteurs et de l'IFM3R.

## Remerciements

---

Tout d'abord, je souhaite remercier l'institut de formation de Nantes (IFM3R) et toute l'équipe pédagogique pour leur soutien, leur écoute et leur bienveillance essayant de nous transmettre leur savoir et nous formant à la richesse de notre future vie professionnelle.

Je tiens aussi à remercier mon référent mémoire, pour ses conseils et le temps qu'il m'a accordé afin de mener à bien la réalisation de ce mémoire.

Une pensée à l'établissement d'accueil de mon premier stage de troisième année en gériatrie, avec un secteur d'hôpital de jour qui m'a fait prendre conscience de l'importance du dépistage des troubles cognitifs en amont d'une dégradation de l'autonomie, afin d'agir au plus tôt et d'aider les personnes à rester indépendant.

Merci à ma famille sans qui les moments de pauses et de répit n'auraient pas été ce qu'ils sont.

Je voudrais aussi rendre grâce à ma promotion constituée de si belles personnes que cela me conforte dans le choix de ma voie et de mon futur métier.

Evidemment des remerciements tout particuliers à mes amies proches pour cette motivation débordante malgré des moments de difficultés, pour ces moments de décompressions en ces temps de confinement, et pour leur éternelle joie de vivre.

Encore une fois comme la « répétition fixe la notion », je remercie donc tous ceux qui m'ont soutenue, aidée, supportée et fait évoluer pendant ces cinq ans.

Enfin, « la reconnaissance est la mémoire du cœur » comme le dit Hans Christian Anderson, ce travail faisant appel à des notions de cognition, de mémoire à proprement parler, il me semble être dans le thème plus que jamais.

## Résumé

---

La population française est de plus en plus vieillissante avec une espérance de vie de 82 ans (1). Dans les années qui viennent cela ne va cesser d'augmenter. De plus, l'espérance de vie sans incapacités est bien moindre que l'espérance de vie globale. Elle est estimée à 64 ans (2). En tant que Masso-kinésithérapeute, notre but est de réduire cette différence en améliorant l'espérance de vie sans incapacités et donc d'agir en amont des pathologies menant à une diminution de l'autonomie de la personne âgée. Les démences sont des maladies affaiblissant progressivement les capacités cognitives et motrices, entraînant la dépendance de la personne âgée. Il est donc nécessaire de déceler au mieux les premiers troubles cognitifs pour agir au plus vite. De nombreuses études ont montrés que l'activité physique (AP) améliore les fonctions cognitives non seulement des personnes âgées sans troubles (3)(4)(5) ou déments (6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13) mais aussi celles avec de légers troubles cognitifs (14)(15)(16)(17)(18). Cette population est intéressante à étudier étant le pivot de l'entrée en démence (19)(20)(21). Des études ont analysé l'effet de l'AP sur ces personnes, mild cognitive impairment (MCI), et statuent que pour réduire leurs troubles cognitifs, une activité physique aérobie de moyenne à forte intensité est nécessaire (22). Partant de ces informations, il est essentiel d'approfondir les paramètres de l'activité physique décrite, telles que la fréquence et la durée, afin de réduire les troubles cognitifs chez les MCI. De plus, des revues dénoncent des biais dans plusieurs études, d'où l'intérêt de créer un nouveau protocole d'étude.

## Abstract

---

The French population is increasingly aging with a life expectancy of 82 years (1). In the years to come this will continue to increase. In addition, life expectancy without disabilities is lower than overall life expectancy. This one is estimated at 64 years (2). As physiotherapists, our goal is to reduce this difference by improving life expectancy without disabilities, and therefore acting before on pathologies leading to a decrease in the autonomy of the elderly. Dementias are diseases that progressively weaken cognitive and motor skills, leading to dependence of seniors. So, It is necessary to diagnose the first cognitive disorders as soon as possible to act quickly. Numerous studies have shown that physical activity (PA) improves cognitive functions not only in the elderly without disorders (3)(4)(5) or dementia (6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13) but also those with mild cognitive impairment (14)(15)(16)(17)(18). This population is interesting to study being the start of dementia (19)(20)(21). Studies have analyzed the effect of AP on these MCI people and report that to reduce cognitive impairment, moderate to high intensity aerobic physical activity is required (22). Based on this information, it is wise to enhance the parameters of physical activity needed, such as frequency and duration, in order to reduce cognitive impairment in MCI. Moreover, some reviews denounce biases in several studies, which is why creating a new study protocol is interesting.

### Mots clés

- Troubles cognitifs légers
- Activité physique
- Personnes âgées / Sénior
- Aérobie
- Paramètres/ Modalités

### Keywords

- MCI
- PA
- Older/ Senior
- Aerobic
- Parameters / Modality

## Indexation

---

AP : Activité physique

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

BDNF : brain-derived nerotrophic

FNDC5 : Fibronectin type III domain-containing protein 5

PGC1alpha : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

J : Jour

M : Mois

MMSE : Mini Mental State Examination

MoCA : Montreal Cognitive Assesment

IADL : Instrumental Activity Daily Living

CDR : Clinical Dementia Rating

MCID : Minimal Clinical Important Difference

CSP : Code de la Santé Publique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

Afssaps : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

## Sommaire

---

Introduction .....	1
Cadre conceptuel .....	2
1    Autonomie et mouvement.....	2
1.1    Définition de l'autonomie et de l'indépendance .....	2
1.2    Définition du mouvement .....	2
1.3    Mécanisme du contrôle moteur.....	3
2    Population.....	4
2.1    Définition du vieillissement.....	4
2.2    Définition des fonctions cognitives .....	5
2.2.1    Définition de la Démence .....	8
2.2.2    MCI (mild cognitive impairment).....	8
3    Activité physique.....	9
3.1    Définition de l'activité physique et exercice physique.....	9
3.2    Mécanisme physiologique de l'activité physique.....	10
3.3    Paramètres de l'activité physique et recommandations chez les personnes âgées .....	11
3.3.1    Type de contraction.....	11
3.3.2    Type de respiration cellulaire .....	12
3.3.3    Intensité.....	13
3.3.4    Résistance.....	15
3.3.5    Fréquence.....	16
3.3.6    Temps et durée.....	16
3.4    Effets de l'activité physique chez les MCI .....	16
Protocole.....	17
1    Introduction .....	17
2    Justification de l'étude.....	17
3    Objectifs et critères de jugements.....	20
3.1    Objectifs et critères d'évaluation principal .....	20
3.2    Objectifs et critères d'évaluation secondaires.....	20
4    Population étudiée.....	21
4.1    Description de la population .....	21
4.2    Critères d'inclusion.....	22
4.3    Critères de non-inclusion .....	22
5    Design et déroulement de l'étude .....	23
5.1    Méthodologie générale de la recherche .....	23
5.2    Techniques d'études et d'analyses .....	24
5.2.1    Description détaillée des paramètres d'évaluation.....	24
5.2.2    Description des techniques et d'analyse du protocole .....	28
5.3    Calendrier de l'étude.....	29
5.4    Règles d'arrêt de participation d'une personne.....	31

6	Data management et statistiques .....	31
6.1	Recueil et traitement des données de l'étude .....	31
6.1.1	Recueil et mode de circulation des données.....	31
6.1.2	Traitement des données.....	32
6.1.3	Durée de conservation et transfert des données .....	32
6.2	Statistique .....	33
6.2.1	Evaluation du nombre de sujet nécessaire.....	33
6.2.2	Analyse statistique du critère de jugement principal.....	34
6.2.3	Analyse statistique des critères de jugements secondaires .....	35
6.2.4	Justification statistique du nombre d'inclusions .....	36
6.2.5	Degré de signification statistique prévu.....	36
6.2.6	Critères statistiques d'arrêt de la recherche .....	37
6.2.7	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides .....	37
7	Sécurité/ effet indésirable .....	37
8	Aspects administratifs et règlementaires .....	38
8.1	Justification du positionnement en recherche non interventionnelle.....	38
8.2	Droit d'accès aux données et documents source.....	38
8.3	Données informatisées et soumission à la CNIL.....	39
8.4	Inspection/ audit .....	39
8.5	Amendements au protocole.....	39
8.6	Règles relative à la publication.....	40
8.7	Archivages des données sources.....	40
9	Considérations éthiques .....	40
9.1	Information du patient.....	40
9.2	Recueil de la non-opposition du patient .....	41
9.3	Comité de protection des personnes .....	41
9.4	Information aux autorités compétentes .....	42
10	Discussion .....	42
10.1	La réalisation du protocole.....	43
10.2	Perspectives professionnelles .....	45
10.2.1	Perspectives cliniques.....	45
10.2.2	Perspectives de recherche.....	46
11	Conclusion .....	46
	Références bibliographiques .....	
	Annexe 1: Test MMSE.....	I
	Annexe 2: Test MoCA.....	II
	Annexe 3: Calendrier détaillé du protocole.....	III
	Annexe 4: Démarches réglementaire en fonction du projet – INSERM.....	V
	Annexe 5: formulaire de déclaration à la CNIL.....	V
	Annexe 6: Lettre d'information et formulaire de non opposition pour le protocole.....	VI

## Introduction

---

La population française est de plus en plus vieillissante avec 18 % de la population âgées de plus de 65 ans et une espérance de vie de 82 ans (1). Ce pourcentage ne va cesser d'augmenter, les baby-boomers étant encore actifs et d'âges moyens mais dans quelques années ils seront de l'autre côté de la barre des 65 ans. De plus l'espérance de vie sans incapacités est bien moindre que l'espérance de vie globale, elle est estimée à 64 ans (2).

En tant que professionnels de santé, notre but est de réduire cette différence en améliorant l'espérance de vie sans incapacités et donc d'agir en amont ou à des stades précoces des pathologies menant à une diminution de l'autonomie de la personne âgée. Les démences affaiblissant progressivement les capacités du système cognitif et moteur limitent l'indépendance de la personne âgée. Agir en amont de celles-ci est donc un enjeu majeur de santé publique. Pour cela il est nécessaire de desseller au mieux et au plus vite les premiers troubles cognitifs.

De nombreuses études ont montrés que l'activité physique (AP) améliore les fonctions cognitives non seulement des personnes âgées sans troubles (3)(4)(5) ou déments (6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13) mais aussi celles avec de légers troubles cognitifs (14)(15)(16)(17)(18). Cette population est intéressante à étudier, étant le pivot de l'entrée en démence (19)(20)(21). Des études ont analysés l'effet de l'AP sur ces personnes, mild cognitive impairment (MCI), montrant une amélioration des fonctions cognitives (14)(15)(16)(17)(18)(23) et un retard de l'apparition de démences(21)(24)(25) entraînées par des pathologies tel que Alzheimer ou Parkinson. Des méta-analyses récemment menées (26)(27) statut que pour réduire les troubles cognitifs de cette population une activité physique aérobie de moyenne à forte intensité d'au moins 24 heures d'intervention en tout (sur 3 ou 6 mois) est nécessaire. De plus un guide de recommandations récent (19) préconise de l'exercice au moins 2 fois par semaine dans le même but.

Partant de ces informations, il est nécessaire d'approfondir les paramètres de l'activité physique décrite, tel que la fréquence et la durée, afin de réduire les troubles cognitifs chez les MCI. De plus la méta-analyse dénonce des biais dans plusieurs études c'est pourquoi il est intéressant de créer un protocole d'étude moins hétérogènes et plus spécifique.

## Partie I : Cadre conceptuel

---

Dans notre société, il est important de bien vivre et cela passe par un niveau d'autonomie au quotidien ainsi qu'une augmentation de l'espérance de vie sans incapacité. La population Française étant de plus en plus vieillissante cette espérance de vie en bonne santé est menacée, notamment par l'arrivée de démences. Notre devoir en tant que professionnel de santé est d'éviter cela.

Afin d'élaborer un protocole d'étude, il semble utile de rappeler quelques notions et comprendre le cheminement de ce questionnement.

### 1 Autonomie et mouvement

#### 1.1 Définition de l'autonomie et de l'indépendance

L'autonomie et l'indépendance sont 2 concepts assez proches permettant à la personne d'exister et d'agir dans son monde. Autonomos de racine grec, correspond au fait d'agir selon ses propres règles ou loi (28). Independere de racine latine, signifie ne dépendre de rien ni de personne (29). L'autonomie se réfère à soi et comprend différents degrés (niveau d'autonomie variable), alors que, l'indépendance se réfère aux autres et comprend une notion de binarité (soit on est indépendant, soit on est dépendant).

En santé, ces 2 notions s'associent et se définissent par la possibilité pour une personne d'effectuer sans aide les principales activités de la vie courante, qu'elles soient physiques, mentales sociales ou économiques et de s'adapter à son environnement (28).

La dépendance nécessitant le recours aux aides dans la vie quotidienne, a un cout pouvant s'élever à 20 millions d'euros (29).

Ces deux notions clés permettent à la personne d'être libre, d'agir en société et d'avoir un coup moindre économiquement parlant.

#### 1.2 Définition du mouvement

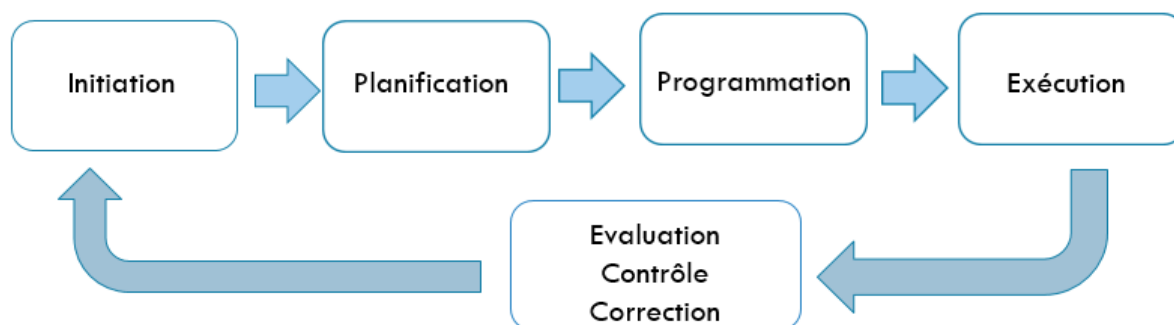
Le mouvement est l'action de se mouvoir, de changer de place, de modifier la position d'une partie du corps (30). Pour être indépendant dans les activités de vie quotidienne il faut donc

pouvoir utiliser ses membres un minimum pour modifier la position d'une partie du corps afin de réaliser l'action (s'habiller, se laver..). La notion de mouvement est donc fondamentale au maintien de l'autonomie.

### 1.3 Mécanisme du contrôle moteur

Le mouvement volontaire (Figure 1) porté par les voies pyramidales s'organise de la manière suivante (31) (32) :

- **L'initiation** : qui est l'élaboration du mouvement, le début de la commande motrice, l'intention. Celle-ci semble se dérouler au niveau parieto-frontal du cortex. Le cortex préfrontal semble être le siège de la genèse de l'action volontaire.
- La **planification** : qui est l'élaboration de la configuration générale du mouvement. C'est en quelque sorte la sélection d'un mouvement type qui est le plus adapté à la situation. Cela fait donc appel à la mémoire motrice et la représentation motrice. Le cortex frontal, aire préfrontal aires associatives frontales contribuent pour leur part à la définition des objectifs de l'action (image du but). Ils confrontent les informations significatives de l'environnement avec celles stockées en mémoire, en relation avec les intérêts et priorités en référence au système de valeurs de l'individu.
- La **programmation** : qui est plutôt un ajustement du mouvement type et donc des diverses paramètres du mouvement. C'est une sorte d'anticipation et de régulation du mouvement qui se fait au niveau fronto-pariétal superficiel en lien avec le cervelet et les ganglions de la base. Les aires associatives pariétales de leur côté sont impliquées dans l'évaluation de contextes spatiaux et posturaux imposés par la situation environnementale et l'état actuel du corps.
- **L'exécution** : qui est l'acheminement de la commande motrice jusqu'à l'excitation des fibres musculaires.
- La boucle **feedback** : Une fois l'acte accompli, celui-ci sera évalué, au niveau frontal, par ses effets sensoriels comme conforme ou non-conforme aux conséquences sensorielles prévues et anticipées dans le projet d'action.



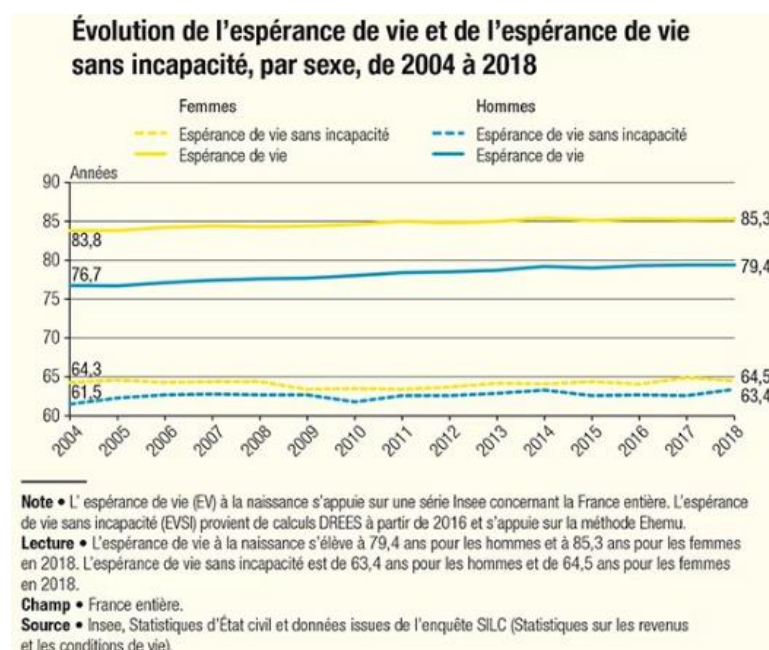
*Figure 1- Résumé du mécanisme du contrôle moteur*

## 2 Population

### 2.1 Définition du vieillissement

Le vieillissement est un processus lent et progressif que toute personne subit durant la dernière période de sa vie. C'est différent de la vieillesse qui est, elle, un état (33) (OMS). Il est constitué de phases d'activités (avec des rôles sociaux) et de phases de baisses d'activités liées aux atteintes physiques et/ou cognitives entraînant une perte d'autonomie.

Le vieillissement de la population est plus important maintenant que dans le passé. En France, l'espérance de vie a augmenté, elle est de 82 ans en 2018 (1) (INSEE - Figure 2) cependant l'espérance de vie sans incapacités reste encore à améliorer étant de 64 ans en 2018 (2) (DREES).



*Figure 2- Evolution de l'espérance de vie globale et sans incapacité en France-INSEE*

L'inactivité accompagnée du vieillissement entraîne des troubles au niveau structurel et physiologique du corps. Tel qu'une diminution de conduction nerveuse (démýélinisation) pouvant provoquer une diminution de force et donc de masse musculaire favorisant son remplacement par de la masse grasseuse (sarcopénie) pouvant entraîner une perte d'équilibre, des chutes cela se mettant en lien avec de l'ostéoporose, une fonction cardio-respiratoire diminuée et un risque de sédentarisation et de décompensation. Les systèmes de perception visuelle, auditive, proprioceptive, vestibulaire et cognitifs sont aussi touchés augmentant ces risques.

Au sein du vieillissement peut apparaître des déficiences (physiques ou cognitives) entraînant des incapacités. Celle-ci étant la réduction partielle ou totale de la capacité d'accomplir une activité (34)(OMS). L'incapacité est considérée comme un handicap traduisant une limitation d'activité (35).

## 2.2 Définition des fonctions cognitives

Le cerveau traite une grande quantité des informations qui nous entourent afin d'interagir avec l'environnement (Figure 3). Ce processus est appelé, la cognition. Elle nous permet de raisonner, penser, percevoir et mémoriser des informations, élaborer un mouvement, parler et s'exprimer. Elle se décline en différentes fonctions (36) (37):

- La perception ou gnosie: elle fait appelle à ce que l'on reconnaît, ce que l'on voit, ce sur quoi nous mettons du sens. C'est cette fonction visuo-spatial qui nous permet de nous repérer dans le temps (jour, année, heure) et l'espace (lieu, position de notre corps). Elle identifie les informations des différentes sensorielles (visuelles, auditives, tactiles, gustatives, olfactives) et les mets en lien avec notre vécu afin de créer une reconnaissance. Les zones du cerveau concernées sont le cortex occipital, le cortex pariétal, le cortex temporal.
- L'attention: elle est la capacité à sélectionner une information, afin de la maintenir dans la conscience. Les zones du cerveau concernées sont le cortex cingulaire et parahippocampal.

Il existe plusieurs types d'attention:

- L'attention soutenue, nous accordant la réalisation d'une tâche dans le temps (sans être déconcentré).
  - L'attention de vigilance, décelant les signes d'alerte et nous sortant d'une tâche pour fuir.
  - L'attention divisée, nous permettant de faire plusieurs tâches à la fois.
  - L'attention sélective, nous aidant à traiter une seule source d'information en faisant abstraction d'autres.
- La mémoire: elle est la capacité d'enregistrer et restituer des informations. Elle peut être de court (0.5 secondes à 10 minutes) ou long terme (au court de la vie) et consciente (explicite/ déclarative) ou inconsciente (implicite/ non déclarative/ procédurale). Nous passons toujours par du court terme avant de la mémorisation à long terme.
- La mémoire sémantique nous donnant le sens des choses, des mots, de la théorie, du monde et la mémoire épisodique nous donnant nos repères temporels (permettant de nous projeter mentalement dans le passés et le futur), nos sensations, nos souvenirs personnels font parties de la mémoire explicite à long terme.
  - La mémoire procédurale permettant de créer des automatismes inconscients, d'enregistrer des savoir-faire, l'acquisition de compétences motrices.
  - La mémoire de travail (immédiate) est une mémoire à court terme permettant de réaliser des exercices et manipuler des informations stockées récemment.
  - La mémoire perceptive est le stockage des sensations et informations de nos cinq sens (les visages, les lieux, les voix..) reflétant une mémoire à long terme.

Lorsque la mémoire est touchée nous pourrions retrouver une amnésie rétrograde, touchant en particulier la mémoire épisodique ou antérograde touchant en générale les acquisitions nouvelles donc la mémoire de travail surtout.

Le processus de mémorisation pour acquérir de nouvelles informations, se fait en plusieurs étapes l'encodage (fait appel à la mémoire sémantique et perceptive afin d'aider à retenir l'information en utilisant des données déjà connues), le stockage (fait durer dans le temps l'élément mis en mémoire, c'est une consolidation) et la récupération (permet de restituer ce qui a été

préalablement appris). Les stratégies d'encodage seront décisives pour la récupération des informations stockées.

- le langage ou phasie: il permet de communiquer, englobant des activités d'expression (parler/ écrire) et de réception (entendre/ lire/ décoder/ comprendre). La zone du cerveau concernée est le cortex temporal.
- La motricité ou praxie: elle est la capacité de réaliser des actions motrices dans un but intentionnel. Elle dépend de programmes préalablement appris et développés (se brosser les dents, s'habiller..). La zone du cerveau concernée est le cortex frontal.
- Le raisonnement (ou fonction exécutive): Il permet de déterminer le meilleur programme à effectuer dans une certaine situation et de l'ajuster à cet environnement. Cette fonction exécutive sert à nous adapter aux variations que nous pouvons rencontrer dans notre quotidien. Elle permet de contrôler nos actions. Elle met en place une planification, organisation, un jugement, une créativité et peut inhiber des informations et actions au profit d'autres. Les zones du cerveau concernées sont le cortex frontal et préfrontal régissant les décisions.

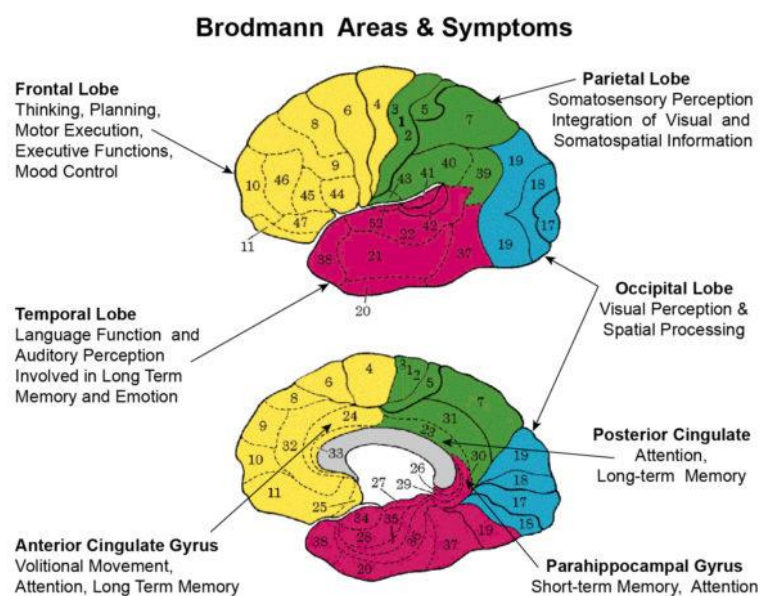


Figure 3: Aires cérébrales de Brodmann et correspondance cognitive (37) (38)

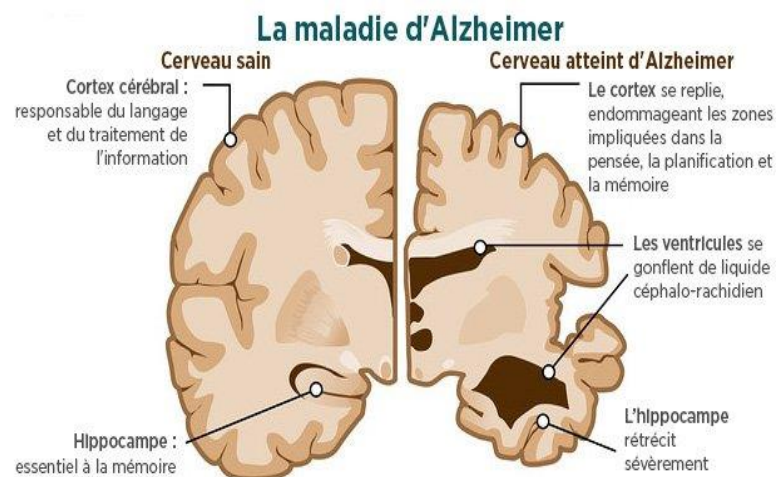
Nous comprendrons alors que si l'une de ces fonctions est touchée cela aura un impact sur notre vie, notre autonomie, et notre quotidien.

### 2.2.1 Définition de la Démence

« La démence est un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel nous observons une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle attendue du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée. » (38)(OMS)

Elle peut produire divers symptômes selon la ou les zones du cortex touchées. Il n'y a donc pas UNE démence mais plusieurs en fonction de la pathologie et donc de l'atteinte.

Dans le cas de la Maladie d'Alzheimer étant une atteinte progressive et irréversible du cerveau (neurodégénérative) (Figure 4), la structure touchée en majorité est l'hippocampe qui est le siège de la mémoire puis le cortex notamment frontal (39) (40) (41).



*Figure 4: structures atteintes dans la MA (43)*

La traduction de ces lésions en symptômes sera donc une atteinte de la mémoire d'abord à court puis long terme et des troubles dans l'exécution de tâches, la planification et l'initiation ; l'hippocampe et le cortex frontal étant touchés.

Des tests tels que le MiniMental State Examination (MMSE) (42)(Annexe 1) et Montreal Cognitive Assesment (MoCA) (43)(Annexe 2) permettent de déceler ce passage en démence. Plus le dépistage sera précoce plus le traitement le sera aussi, ce qui augmentera l'espérance de vie sans incapacités chez ces personnes et donc leur autonomie.

### 2.2.2 MCI (mild cognitive impairment)

Un stade précédant la démence existe ce sont les MCI, c'est une population de personnes ayant des troubles cognitifs mais pas encore entrée dans un stade de démence. Il existe une

classification avec 4 sous types selon si les troubles sont associés à une amnésie ou non et à plusieurs domaines ou pas. Cette population est donc définie avec des troubles subjectifs de la mémoire, des troubles objectifs de la mémoire épisodique décelés par des tests et sans démence (19)(44). Certains peuvent se transformer par la suite en démences (19) (20). C'est pourquoi cette population est importante à identifier pour agir au plus tôt et repousser l'apparition de celle-ci. Elle se repère cliniquement par un déficit plus important du contrôle moteur qu'une personne âgée "normale", ce qui va influencer sur la qualité de vie de la personne touchée.

Pour le diagnostiquer cliniquement, il existe différents tests cognitifs mais pas spécifique de cette population (44)(45). Pour l'instant, l'évaluation se fait seulement à travers des tests cognitifs globaux. Cependant la cognition est variée et il faut donc prendre en compte les différents aspects de celle-ci, la mémoire épisodique, la mémoire de travail, l'attention, la fonction exécutive, le langage, et la fonction visio-spatiale. La population MCI avec ses étiologies diverses (troubles vasculaires, trauma..) est assez récente dans le domaine scientifique, c'est pourquoi les critères les plus importants de cette pathologie sont peu ciblés. Il serait intéressant de mieux l'identifier afin d'étudier les troubles cognitifs les plus impactés et d'agir en conséquence.

Des biomarqueurs, tel que BACE1, des bêta-sécrétases dans le plasma, étant spécifique (88%) et sensible (85%) (44) ou encore le 18 F flutémétamol (un marqueur des tissus neuronaux sur une tomographie à émission de positron (46)) permettent de diagnostiquer le passage à la démence d'Alzheimer à partir de cette population (19)(20).

Ces individus présentent une réduction du volume de l'hippocampe et du pôle temporal droit. Ils activent aussi moins leur hippocampe lors de la reconnaissance d'objets anciens et l'encodage d'objets nouveaux (47).

### 3 Activité physique

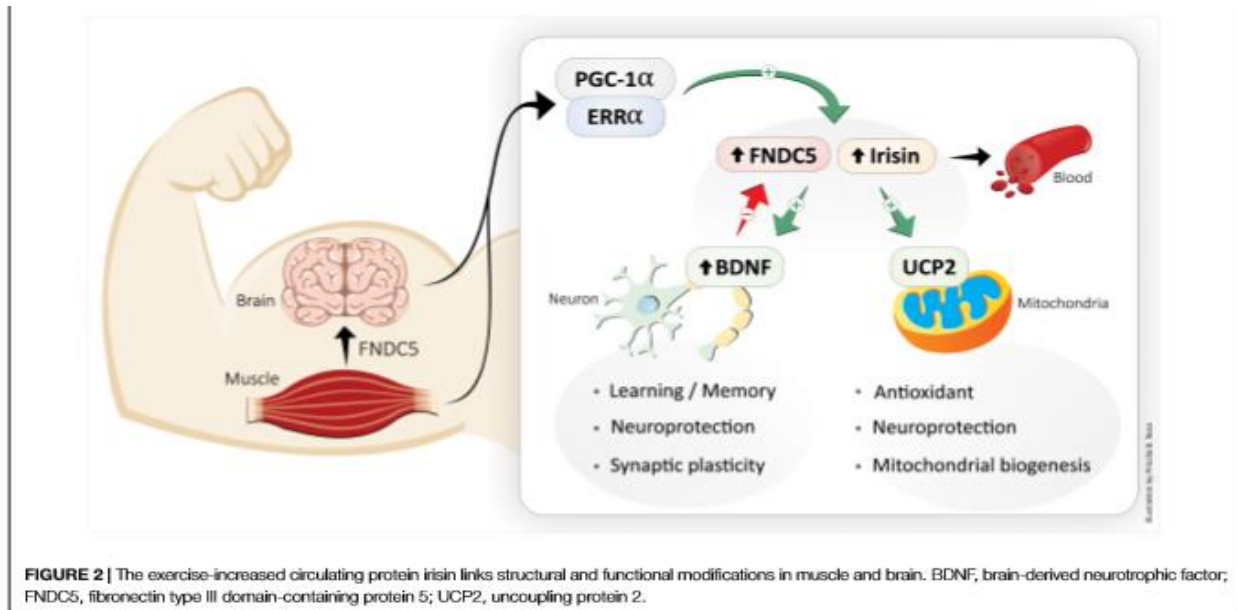
#### 3.1 Définition de l'activité physique et exercice physique

L'exercice physique s'entend de tout mouvement corporel produit par les muscles qui requiert une dépense d'énergie (48)(OMS). « Nous entendons par activité physique tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique » (48)(OMS) ou encore « tout mouvement corporel produit par contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la

dépense énergétique de repos » (49). Le sport est une sous partie de l'activité physique, adhérents à des règles communes pour créer des compétitions. L'exercice physique est lui aussi une forme d'activité physique, il est réalisé dans un but précis et est structuré et planifié ou « activité physique planifiée, structurée, répétitive dont l'objectif est l'amélioration ou le maintien d'une ou plusieurs composantes de la condition physique »(49). Dans le cadre de la santé, nous pouvons aussi parler de la thérapie par l'exercice (50) contenant plusieurs principes tel que celui de dosage, rythme, progression et variation de la forme. Il peut être focal ou général, et de nature curative ou préventive. Cet « exercise therapy » (50) s'élabore donc au sein d'un projet de soin avec des objectifs précis. Il est donc nécessaire, selon le but recherché, de doser l'activité pour qu'elle soit efficace et non délétère, ainsi que d'élaborer une certaine rythmicité dans la contraction/ décontraction afin de laisser la vascularisation du muscle se faire, éliminer les déchets et ramener des nutriments à celui-ci (50). L'aménagement de l'exercice thérapeutique se fera donc sous différentes forme amenant à un maintien de l'intérêt du patient, un recrutement musculaire varié, ainsi qu'à une évolution en progression dans le temps et l'intensité (50).

### 3.2 Mécanisme physiologique de l'activité physique

L'activité physique a de nombreux bienfaits sur le corps et les organes. Pratiquée régulièrement elle augmente les capacités cardiorespiratoires, a des effets antidépresseurs et renforce le fonctionnement du réseau synaptique. Lors de l'exercice le muscle sécrète une protéine, la « brain-derived neurotrophic factor » (BDNF), qui est une protéine neuroprotective. Celle-ci augmente la plasticité cérébrale, la neurogénèse et la vascularisation (51)(52)(53)(54)(55)(56). L'exercice physique en endurance augmente la production de protéines « Fibronectin type III domain-containing protein 5 » (FNDC5) et de protéine irisin par la transcription du gène « Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha » (PGC1alpha) dans l'hippocampe ce qui va provoquer une augmentation de production de BDNF qui est le régulateur de la survie, différenciation, et plasticité cellulaire nerveuse (Figure 5). Cela améliore donc les fonctions cognitives d'apprentissage et de mémorisation(53)(54)(55)(56).



*Figure 5: schéma de l'effet de l'activité physique sur l'organisme(57)*

### 3.3 Paramètres de l'activité physique et recommandations chez les personnes âgées

Les paramètres de l'activité physique (57) sont dépendants du mode de contraction et du type de fibres musculaires activées. Ils sont définis par l'intensité, la fréquence, la résistance, la durée de l'exercice ainsi que le temps au cours de la vie. Tous ces paramètres sont en liens étroit, en en modifiant un cela peut entraîner à en modifier d'autres en fonctions des objectifs voulus.

#### 3.3.1 Type de contraction

La contraction musculaire se fait sur différents mode:

- Celui statique ou isométrique permet une contraction du muscle dans une position fixe sans raccourcissement ou allongement des fibres.
- Celui concentrique permet une contraction dynamique du muscle dans un mouvement rapprochant les insertions musculaires, provoquant un raccourcissement des fibres en actif.
- Celui excentrique permet une contraction dynamique du muscle dans un mouvement éloignant les insertions musculaires, provoquant un allongement des fibres en actif.

Les recommandations pour les personnes âgées sont de renforcer les muscles et de maintenir une certaine souplesse, parmi les différents type de contractions le plus efficient dans ce but est le mode excentrique (58).

### 3.3.2 Type de respiration cellulaire

Durant toute la durée de réalisation d'une activité physique, le recrutement des fibres musculaire se fait différemment selon la respiration cellulaire préférentielle (59).

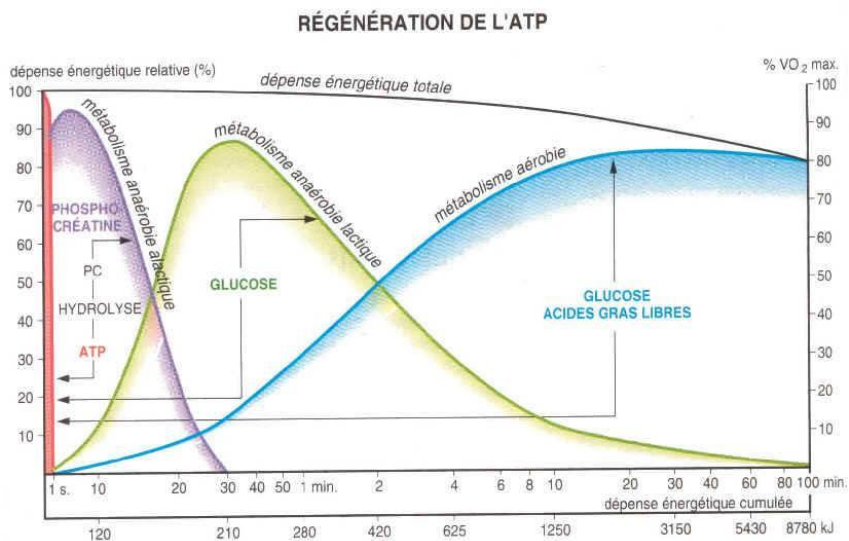


Figure 6- Etapes métaboliques de l'AP

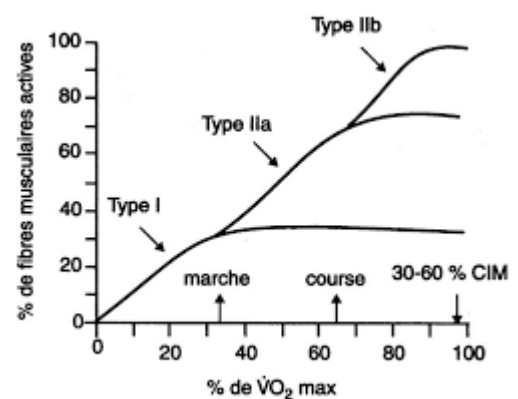


Figure 7- Activation des fibres musculaires en fonction de l'intensité

Plusieurs étapes métaboliques se mettent en place lors de la production d'exercice physique (Figure 6):

- Premièrement, le métabolisme anaérobie alactique (glycolitique) recrutant les fibres musculaire rapides de type IIa (Figure 7) de fortes tension. Des exercices contre résistances avec plus ou moins de lourdes charges sur de courtes durées favorisent cette voie (Tableau I).
- Secondairement, le métabolisme anaérobie lactique (glycolitique) recrutant les fibres musculaire de type IIb (Figure 7) de fortes tensions (Tableau I).
- Dernièrement, le métabolisme aérobie (oxydatif) recrutant les fibres musculaire lentes de type I (Figure 7) de faibles tensions. L'activité en aérobie nécessite de l'oxygène pour transformer les sucres en énergie pour l'organisme. Elle est à mettre en lien avec des activités dynamique de mobilisation importante de masse musculaire sur un long moment, elle fait travailler la fonction cardio-respiratoire sans entraîner de difficultés

respiratoires ni des douleurs musculaires. Des exemples entraînant cette fonction pourraient être la course à pied, la marche nordique, le cyclisme et cyclotourisme, le ski de fond, l'aviron, la natation, le patinage, la montée des escaliers, la danse (Tableau I).

*Tableau I- Récapitulatif des différents métabolismes en fonction des différents types d'activité (tableau de Cazorla et Leger) (59)*

Métabolisme	Réactions chimiques	Latence	Capacité	Puissance	Récupération
Source anaérobie alactique (ATP – CP)	ATP + CP ⇒ ATP + Créatine	Nulle mais épuiement rapide (15 s)	Faible + (10 Kcal)	Importante +++ (7Kw)	Rapide +++ (10s)
Source anaérobie lactique	ADP + P + glycogène ⇒ ATP + lactate	Moyenne ++ (15 à 30 s)	Moyenne ++ (40 Kcal) - limité par le seuil de tolérance à l'acide lactique et l'utilisation du stock de glycogène	Moyenne ++ (3,5 Kw)	Moyenne ++ fonction de l'élimination de l'acide lactique ⇒ resynthésés en glycogène (85%) ⇒ oxydé, d'où dette en O <sub>2</sub> (15%) ⇒ par des exercices d'intensité modérée (récupération active)
Processus aérobie	Glycogène Ou + O <sub>2</sub> + ADP + P n. gros ⇒ ATP + H <sub>2</sub> O + CO <sub>2</sub>	Importante +++ (2 à 3 min. après le début de l'exercice)	Importante +++ (> 2 000 Kcal) grande réserve en glycogène et lipides	Faible + (1 Kw) car consommation en O <sub>2</sub>	Lente + Car on utilise les réserves. 36 à 48 h si le stock est épuisé

Les fibres de type I seront activées lors d'exercices d'intensité faible et d'endurance forte, alors que au contraire les fibres de type II seront activées lors d'exercices d'intensité forte et d'endurance faible. Le recrutement des fibres est donc guidé par l'intensité et la durée de l'exercice.

Le nombre de fibres restant quasi constant dès la naissance, nous ne pouvons pas en créer des nouvelles c'est pourquoi il faut entraîner et recruter au maximum celles présentes. Avec l'âge les muscles perdent des fibres rapides au profit des fibres lentes. Il se pourrait donc que des exercices aérobies soit le plus intéressant chez les personnes âgées (3)(4)(5). De plus l'activité aérobie améliore la fonction cardiovasculaire, respiratoire, musculo-squelettique chez ces patients (60).

### 3.3.3 Intensité

L'intensité d'une AP prend en compte son coût énergétique, l'augmentation de la fréquence cardiaque qu'elle induit, et la perception subjective de l'effort qu'elle produit. Il existe différents

moyens d'évaluer l'intensité de l'AP. L'unité la plus souvent utilisée dans la littérature internationale, qui permet d'estimer la dépense énergétique, reste le « Metabolic Equivalent of Task » (MET). Le MET est défini comme le rapport de la dépense énergétique de l'activité considérée sur le métabolisme de repos. L'unité de base de 1 MET utilisée par convention est équivalente à 3,5 ml d'oxygène consommé par minute et par kg de poids corporel. L'échelle d'équivalence métabolique va de 0,9 MET (sommeil) à 18-20 MET (course à plus de 19 km/h)(61).

Cette unité de mesure permet de classer les activités selon leurs intensités (Tableau II) (57) (61):

- Les activités de faible intensité se caractérisent par un équivalent métabolique (coût énergétique) compris entre 1,6 et 2,9 MET (< 3).
- Les activités d'intensité modérée ont un équivalent métabolique égal ou supérieur à 3 MET et inférieur à 6 MET.
- Les activités d'intensité forte correspondent à un équivalent métabolique compris entre 6 et 8,9 MET (> 6) (rare au quotidien).
- Les activités d'intensité très élevée ont un équivalent métabolique supérieur à 9 MET, une réponse cardiaque d'au moins 90 % de la fréquence cardiaque maximale et ne sont réalisées que dans le cadre d'activités le plus souvent sportives.

*Tableau II- mesures et repères des différentes intensités décrites*

Intensité	Mesures	Repères d'intensité	Exemples
<b>Faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,6 à 2,9 MET</li> <li>• 40 à 50 % FCmax</li> <li>• 20 à 40 % VO<sub>2</sub>max</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'essoufflement</li> <li>• Pas de transpiration</li> <li>• Pénibilité 2-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marche &lt; 5 km/h</li> <li>• Promener son chien</li> <li>• Conduite automobile</li> <li>• Déplacement de petits objets</li> </ul>
<b>Modérée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 à 5,9 MET</li> <li>• 55 à 70 % FCmax</li> <li>• 40 à 60 % VO<sub>2</sub>max</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essoufflement modéré</li> <li>• Conversation possible</li> <li>• Transpiration modérée</li> <li>• Pénibilité 5-6</li> <li>• Peut être maintenue 30 à 60 minutes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marche de 5 à 6,5 km/h</li> <li>• Montée d'escaliers à vitesse lente</li> <li>• Nage de loisir, tennis en double</li> <li>• Vélo à 15 km/h</li> </ul>
<b>Élevée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 à 8,9 MET</li> <li>• 70 à 90 % FCmax</li> <li>• 60 à 85 % VO<sub>2</sub>max</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essoufflement</li> <li>• Conversation difficile</li> <li>• Transpiration abondante</li> <li>• Pénibilité 7-8</li> <li>• Ne peut être maintenue plus de 30 minutes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Montée rapide d'escaliers</li> <li>• Course de 8 à 9 km/h</li> <li>• Marche à 5 km/h sur une pente à 12 %</li> <li>• Pompes répétées</li> <li>• Vélo à 20 km/h</li> </ul>
<b>Très élevée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 9 MET</li> <li>• &gt; 90 % FCmax</li> <li>• &gt; 85 % VO<sub>2</sub>max</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essoufflement très important</li> <li>• Conversation impossible</li> <li>• Transpiration très abondante</li> <li>• Pénibilité &gt; 8</li> <li>• Ne peut être maintenue plus de 10 minutes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principalement des activités sportives intense</li> <li>• Course de 9 à 16 km/h</li> <li>• Vélo &gt; 25 km/h</li> </ul>

La sédentarité ou « comportement sédentaire » est définie comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure à 1,6 MET en position assise ou allongée (62)(63).

La norme de référence (gold standard) de la mesure de l'intensité de l'activité physique est d'analyser les échanges gazeux pulmonaires, cependant cela ne peut se faire que dans un laboratoire dans des conditions spécifiques (64). Un effort va être demandé et le médecin va analyser la quantité d'oxygène consommé par le corps VO<sub>2</sub>. La VO<sub>2</sub>max étant le pic d'oxygène consommé lors de l'effort. Cette mesure demande beaucoup de moyens.

Dans les études, l'intensité est le plus souvent calculée en fonction de la fréquence cardiaque des participants à l'aide d'un cardiotachomètre. La fréquence cardiaque peut être le reflet de la consommation d'oxygène et de l'énergie produite. L'intensité modérée se situerait à proximité des 110 à 150 battements par minutes (64). Souvent l'intensité se définit pour chaque personne selon un pourcentage de leur fréquence cardiaque maximale (FCmax). La FCmax est estimée et se calcule avec cette formule  $220 - \text{âge}$  (65). Cependant celle-ci date de 1971 et n'est pas adaptée à la population, elle semble être surestimée chez les personnes jeunes et sous-estimée chez les personnes âgées (65). Utiliser plutôt  $207 - 0.7 \times \text{âge}$  semble être plus adaptée mais pas optimale la formule ne permet qu'une estimation pour avoir la capacité cardiaque maximale. La meilleure option restant de la calculer réellement lors d'un test d'effort (65).

#### 3.3.4 Résistance

La notion de résistance s'utilise dans un contexte de renforcement musculaire qui est un "processus qui consiste à modifier les propriétés biologiques des tissus nerveux et musculaires sous l'effet d'une activité intense et répétée" (66). Le renforcement musculaire va dépendre des buts recherchés tel que gagner en force, en puissance, en masse/ trophicité ou endurance. Plusieurs facteurs vont être pris en compte: l'intensité, le nombre de répétition, la fréquence des séances et la durée totale du programme. La résistance va en quelque sorte diriger l'intensité de l'exercice. Elle peut être traduite par la résistance maximale (RM) et est décrite dans différentes méthodes de travail dynamique direct croissant et progressif (67) (66) (68). Elle est variable selon l'objectif de travail et le nombre de répétition, elle peut être de 1RM, où la personne ne sera capable de faire qu'un seul mouvement avec cette résistance ou de 10RM où la répétition sera limitée à 10.

### 3.3.5 Fréquence

La fréquence est la répétition des périodes d'activité dans un espace-temps. La fréquence de réalisation de celle-ci va varier en fonction des objectifs donnés, une personne qui court pour entretenir sa forme et une personne se préparant pour un marathon n'auront pas la même fréquence "d'entraînement"(69). Les recommandations concernant les séniors sont de faire une activité physique d'intensité modérée de 30 minutes tous les jours (au moins 5 jours sur la semaine) ou d'intensité forte de 20minutes 3 fois par semaine, afin de réduire les risques de sédentarité (OMS, assurance maladie).

### 3.3.6 Temps et durée

La durée d'une session exprime le temps pendant lequel l'AP aura été maintenue. Le temps d'activité reflète la durée cumulée de chaque session sur une semaine, mois ou année. Elle est variable en fonction de l'âge, selon l'OMS, il faut au moins 60 minutes d'AP pour les enfants contre 10 minutes pour les adultes (70). Elle dépend aussi du type d'activité, de l'objectif et donc de l'intensité.

## 3.4 Effets de l'activité physique chez les MCI

L'activité physique améliore globalement les troubles cognitifs, selon ses modalités elle va favorisée plus ou moins une fonction de la cognition. Chez les MCI l'activité physique semblant améliorer la fonction cognitive globale est l'exercice aérobie (22) (71) (72). De plus ce type de respiration cellulaire semble améliorer la neurogénèse hippocampal (71). L'Hippocampe étant le siège des plaques bêta-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer. Des études sur les paramètres de celle-ci ont été menées montrant une nécessité d'activité physique aérobie chez cette population MCI d'au moins 24 heures à intensité modérée ou forte pour améliorer la cognition globale (22). Il est donc de mise de s'intéresser à la durée de séance et à la fréquence optimale en découpant ces 24 heures minimum afin de réduire troubles à court et long terme (22). D'autres études récentes appuient cela (73).

## 1 Introduction

La population étant de plus en plus vieillissante et l'espérance de vie reculant de plus en plus, notre société se retrouve à vivre plus longtemps mais avec des problèmes de santé. En effet, avec le vieillissement les fonctions du corps humains se détériorent et l'arrivée de maladies notamment de dégénérescence cellulaire apparaît. La maladie d'Alzheimer touchant un pourcentage important de la population française, agir en amont dès les premiers signes est nécessaire (22)(41). Les légers troubles cognitifs étant les symptômes apparaissant en premier, il faut étudier des traitements chez ce type de population. Chez ces personnes différents traitements médicamenteux et non médicamenteux ont été étudiés afin de réduire ces symptômes, et l'activité physique à une grande part dans ce soin (74). La cognition globale semble être améliorée par l'activité de type aérobie (22)(71)(75). Ces paramètres d'efficacité ne sont pas encore tout à fait actés, seul l'intensité qui se doit d'être modérée à forte et un minimum de temps d'intervention de 24 heures sont décrits. Il est donc intéressant d'identifier la répartition de ce temps sous la forme d'une durée d'une séance ainsi que de la fréquence à laquelle il est nécessaire de la faire dans cette population MCI (22).

## 2 Justification de l'étude

De nombreuses études ont été faites chez cette population de "mild cognitive impairment" (MCI) pour essayer de trouver des traitements dès le début du déclin cognitif. Les troubles cognitifs entraînent au long terme un déficit d'autonomie, un besoin plus important de soins et donc un certain coût pour la santé (29) (28). C'est le début de pathologies et démences tel qu'Alzheimer (21) (19). L'exercice aérobie à intensité modérée à forte a été prouvé comme un remède efficace sur la diminution des troubles cependant il reste à identifier plus précisément les paramètres de cette activité notamment la fréquence de celle-ci, la durée de séance ainsi que ses répercussions sur le long terme (22).

Ces éléments sont décrits dans une méta-analyse de décembre 2019 par Law et al. regroupant de nombreuses études et revues systématiques qui a un score de 25/27 sur l'échelle de PRISMA (22). Elle a donc une valeur de preuve haute. Concernant cette revue il semble donc attrayant de retenir les articles à propos de notre population et de mettre en lien les différentes modalités de cette activité physique aérobie décrites dans chaque étude (Tableau III) (22). La durée

d'intervention revenant le plus souvent de 3 à 6 mois avec des sessions de 30 à 60 minutes, 2 à 3 fois par semaines. D'autres études récentes ont aussi ces mêmes conclusions (Tableau III) (71) (76).

*Tableau III - Résumé des paramètres de l'activité physique des études analysées.*

Auteur *	Type d'activité aérobie	Temps d'intervention	Durée	Fréquence	Intensité	Supervision
<i>Revue systématique de la littérature 2019 relecture 2020 : Law, Lam, Chung, Pang (22)</i>						
<b>Fiatarone 2014</b> (77)	Exos de presse, chaise, abduction de hanche, extension de genou... 3 x 8 de 5 à 6 exos	6 mois	75 minutes (variation selon la fragilité)	2 fois par semaines	Haute	1 pour 4 à 5 personnes
<b>Hong 2018</b> (78)	Exercices avec une bande élastique La bande était changée au fur et à mesure de la force de la personne	3 mois	60 minutes >10 min d'échauffement > 40 min élastique à 15 RM >10 min de temps de récupération avec étirements	2 fois par semaines	Forte 15 RM 15 répétitions de la résistance maximale (65% du max)	Non renseigné
<b>Lü 2015</b> (79)	Exercices avec des altères avec effet rotatoire Adaptation et augmentation des exos en fonctions de capacités	3 mois	60 minutes >5 min d'échauffement >50 min Dumbell Exos de 2 min, 1 min de pause avec répétitions toutes les 5 min. > 5 min de récupération	3 fois par semaines	Non renseigné (Modérée)	Superviseurs 2 étudiants en éducation physique entraînés par un titulaire
<b>van Uffelen 2008</b> (80)	Programme de marche aérobie Dans des parcs municipaux	1an	60 minutes Avec un échauffement et une récupération	2 fois par semaines	Modérée	Instructeurs entraînés
<b>Varela 2012</b> (81)	Vélo allongé	6 mois	30 minutes >5 min d'échauffement >20 min VELO allongé >5 min d'étirement pour récupération	3 fois par semaines	40% et 60% de la capacité cardiaque maximale (211-0.8xage)	Supervision d'un kiné
<b>Wei 2014</b> (82)	Hand-ball : Programme en équipe Lancer de balle, passe en cercle, en	6 mois	30 minutes >5 min d'échauffement >25 min d'exercice	5 fois par semaines	60% de la capacité cardiaque maximale du patient	Avec supervision 2 kinés de rééducation gériatrique

	pingpong, en les faisant rouler...					
<b>Zhu 2018</b> (75)	Danse (flexion genoux, talon fesse, box, mouvements d'épaules, carré magique, de godilles) Sur un 8 temps	3 mois et 6 mois	35 minutes >5 min d'échauffement >25 min de danse >5 min récupération	3 fois par semaine	60 à 80% de la capacité cardiaque du patient	1 professeur de danse et supervision
<b>Lam 2012</b> (83)	Tai-chi style 24	8 à 12 semaines	30 minutes	3 fois ou plus par semaine	Non renseigné (modéré)	2 instructeurs pour 10 sujets Prof de tai-chi chaque mois
<i>Méta-analyse 2020 : Zhu, Zhong, Ji, Ma, Wu, Gao, Ali, Wang (différents types de danses aérobic) (71)</i>						
<b>Lam 2012</b> (83)	Même étude que dans la revue précédente					
<b>Lazaru 2017</b> (84)	Dance (plusieurs types de danses)	10 mois	60 minutes	2 fois par semaine	Non renseigné (Modérée)	Non renseigné
<b>Doi 2017</b> (85)	Dance (plusieurs types de danses)	10 mois	60 à 90 minutes par semaine	Non renseigné	Modérée	Non renseigné
<b>Zhu 2018</b> (75)	Même étude que dans la revue précédente					
<b>Littérature complémentaire</b>						
<b>Qi 2019</b> (76)	Danse routinière 8 mouvements de flexion de genou, montée de talon, de boxe, d'épaules, de frappe, de carré magique, de saut et de godille.	3 mois	35 minutes > 5 min échauffement. > 25 min de danse >5min de récupération en musique.	3 fois par semaine	55 à 95% de la capacité cardiaque max  Avec cardiotachomètre	2 Kiné supérieur à 5 ans d'exercice Surveillance l'intensité
<b>Douka , 2019</b> (86)	Danse grec	6 mois	60 minutes	2 fois par semaine	Modérée	Non renseigné
<b>Bisbea , 2020</b> (87)	Danse chorégraphie	3 mois	60 minutes > 5 min échauffement > 50min chorégraphie > 5 min récupération	2 fois par semaine	Modérée 3 à 6METS 2-3 sur échelle de Borg	1 kiné gériatrique pour 8 participants

\* 1<sup>er</sup> auteur cité et date, les titres et auteurs complémentaire sont référencées à la fin du document.

### 3 Objectifs et critères de jugements

#### 3.1 Objectifs et critères d'évaluation principal

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la fréquence et la durée optimale de l'activité physique aérobie nécessaire pour réduire les troubles cognitifs chez les personnes MCI à moyen terme.

Le critère d'évaluation principale sera l'échelle MMSE (88) (89) (90) à J1 et M6.

#### 3.2 Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude vont être d'évaluer les effets de ce type d'activité sur la population MCI:

- Déterminer la fréquence et la durée optimale de l'activité physique aérobie nécessaire pour réduire les troubles cognitifs chez les personnes MCI à court et long terme.
- Vérifier si la fréquence et la durée de l'activité jouent sur l'efficacité de la prise en charge.
- Identifier la fréquence et durée les plus optimales pour cette activité au sein de cette population.
- Définir l'activité aérobie choisie.
- Observer les effets de cette intervention sur la qualité de vie et l'autonomie des personnes MCI.
- Observer l'évolution des diminutions de troubles cognitifs.
- Observer l'évolution des différentes fonctions cognitives.
- Observer les caractéristiques de la population (sexe, âge, isolation..).
- Observer l'adhérence et l'observance des patients MCI à un traitement.
- Observer le retardement de l'apparition de la démence.

Les critères d'évaluations secondaires seront donc :

- Les échelles MMSE (88) (89) et MoCA (43) (91) (90) (92) (90) (93) (94) (95) afin de déterminer la fréquence et la durée optimales de l'activité physique aérobie nécessaire pour réduire le troubles cognitifs chez les MCI à court et long terme à J1, M3, M12.

- Les échelles MMSE (88) (89) et MoCA (43) (91) (90) (92) (90) (93) (94) (95) serviront aussi à observer les diminutions des troubles cognitifs et l'évolution de ces différentes fonctions à J1, M3, M6, M12.
- Les scores IADL (96) (97) (98) pour observer les effets de l'intervention sur la qualité de vies des personnes, à J1, M3, M6, M12.
- Les scores CDR (99) (100) (101) afin d'observer le retardement de l'apparition de la démence à J1, M3, M6, M1.
- Le nombre de personnes restantes au sein du protocole à M3, M6 et M12 par rapport à J1 pourra orienter une hypothèse sur l'observance et l'intérêt de ces patients.

#### 4 Population étudiée

##### 4.1 Description de la population

Cette population se repère cliniquement par de légers troubles cognitifs sans démence et avec un déficit plus important du contrôle moteur qu'une personne âgée "normale", et avec une activité de vie quotidienne normale (102).

Pour le diagnostiquer il existe différents tests cognitifs que nous décrirons plus tard dans la partie 5.2. Elle est définie en différents sous-groupes (44). Et les étiologies de ces troubles sont multiples (troubles vasculaires, trauma..).

De plus, ces individus présentent une réduction du volume de l'hippocampe et du pôle temporal droit. Ils activent aussi moins leur hippocampe lors de la reconnaissance d'objet ancien et l'encodage d'objets nouveaux (47).

Le but étant de voir l'évolution sur une population avec peu de troubles cognitifs, le recrutement ne se fera pas en institut type EHPAD l'autonomie étant déjà compromise à ce niveau, mais en cabinet, visite à domicile ou institut type résidence où l'indépendance de chacun est conservée.

Le nombre de sujet prévu est de 1945 personnes par groupes donc un totale de 3890 personnes sur une période d'inclusion de 12 mois, d'après le calcul fait dans Biostat TGV® en bilatéral.

#### 4.2 Critères d'inclusion

La population choisie étant des personnes âgées avec des légers troubles cognitifs légers, les critères d'inclusion seront :

- D'être âgée d'au moins 65 ans (OMS).
- De correspondre aux critères de diagnostic décrit par Petersen (102) (103). Donc être encore indépendant et n'ayant pas besoin d'autorisation familiale.
- D'avoir un score au test MoCA inférieur à 26, étant le cut-off score pour déceler les MCI (95).
- D'avoir un score inférieur à 4 (si supérieur plus susceptible d'être dans un contexte de démence) sur le test « instrumental activity day of living scale » (IADL) (41) (104) (105). L'évaluation des retentissements des troubles cognitifs sur leurs activités de vie quotidienne étant essentielle pour estimer leur niveau d'autonomie qui est normalement bon chez les MCI.
- D'avoir un score entre 0 et 0.5 au « clinical dementia rating » (CDR). Il ne faut pas que ces individus soient déments. Ce test semble être approprié pour déceler un démence probable avec un score au-dessus de 0.5 (99) (100) (101).

Evidemment, il faut que les participants soient d'accord pour faire partie de cette étude après leur avoir donné une information éclairée (106)(CSP).

#### 4.3 Critères de non-inclusion

Les patients ne seront pas inclus dans l'étude si l'un des critères suivants est présent :

- Avoir un âge inférieur à 65 ans.
- Être sous curatelle ou tutelle, les patients étant privées de droit de liberté et de compréhension.
- Avoir eu un diagnostic de démence établi.
- Avoir des problèmes cardiaques ou vasculaires (hypertension instable, ischémie du myocarde, une arythmie, ou douleurs des membres inférieurs, décompensation, sensation d'étaux de la cage thoracique).
- Avoir des problèmes musculo-squelettique (entorse, tendinite, lésion musculaires).
- Avoir des problèmes orthostatique (sensation vertigineuse, hypotension, acouphènes).

- Avoir un équilibre précaire diagnostiqué avec un score inférieur à 40 au Berg Balance Scale (BBS)(107).
- Avoir pris des médicaments susceptibles d'améliorer ou augmenter les troubles cognitifs dans les 6 mois précédant l'intervention.

Tels que :

- les benzodiazépines (traitant l'anxiété, avec le suffixe –am) (108).
  - les antihypertenseurs/ bêtabloquants (traitant l'hypertension, avec le suffixe -olol) (109).
  - les anticholinergiques (traitant les troubles d'incontinence urinaires, avec le suffixe –ine) (110).
- Participer à d'autres essais cliniques.
  - Pour les personnes ayant eu un score inférieur à 26 sur le test MoCA, avoir un score supérieur à 26 au MMSE pour éliminer les faux positifs.

## 5 Design et déroulement de l'étude

Les caractéristiques de cette étude vont être:

- Prospective
- Multicentrique (plusieurs résidences)
- Contrôlée
- Randomisée

### 5.1 Méthodologie générale de la recherche

L'étude menée est :

- Interventionnelle contrôlée et randomisée, c'est-à-dire qu'il sera effectué un tirage au sort de manière aléatoire des groupes contrôle et expérimentaux parmi l'échantillon de la population sélectionnée grâce à nos critères d'inclusion.
- En simple aveugle, seuls les sujets ne connaissent pas le traitement reçu.

En se basant sur les études déjà effectuées (22) (71) , il faut au moins 24h d'intervention pour être efficace nous pouvons créer des groupes avec une intervention aérobie d'intensité modérée pendant 6 mois avec des sessions de durée et fréquence variables, en les comparant entre eux.

Les différents groupes réalisent la même activité physique. Seules les fréquences et durées d'application de cet exercice vont différer en fonction des groupes, sur une période de 6 mois. Un premier groupe se déroulant sur 30 minutes, 3 fois par semaine. Un second groupe faisant des sessions de 60 minutes, 2 fois par semaine. Ces groupes ont été créés selon les modalités se retrouvant le plus dans la littérature.

Un investigateur coordinateur assurera le lien entre les différents sites. Il s'assurera du bon déroulement de l'étude en dirigeant et surveillant sa réalisation sur chaque site. Il y aura aussi plusieurs investigateurs, un sur chaque endroit. Un responsable devra faire remplir une fiche à chaque patient avec leur nom, leur âge, leur sexe ainsi qu'un numéro anonyme correspondant. Un autre rentrera les données dans un « electronic Case Report Form » (eCRF). Il mettra en place une répartition aléatoire de la population en 2 groupes, afin d'avoir une distribution normale et d'être au plus proche des besoins de la réelle population cible.

## 5.2 Techniques d'études et d'analyses

### 5.2.1 Description détaillée des paramètres d'évaluation

#### 5.2.1.1 Test MoCA et Test MMSE : détection de la population MCI et évaluation des fonctions cognitives

##### **Test MocA :**

Afin de déceler notre population MCI au sein des personnes âgées il nous faut un test sensible pour détecter tous les malades MCI, sans avoir de faux négatifs, et un test spécifique pour être au plus proche de notre vraie population de choix (pas de personnes démentes, ou avec maladie d'Alzheimer, ou sans réels troubles cognitifs..) sans avoir de faux positifs.

Notre population étant les MCI, il nous faut des outils diagnostics spécifiques à cette population. Cette population décrivant de nombreux troubles cognitifs il nous faut trouver un test qui les regroupe pour ne pas perdre de temps à en faire plusieurs. Dans la plupart des études précédemment décrites (22) (111), l'évaluation du diagnostic du MCI se faisait par le MiniMental State Examination (MMSE) (Annexe 1) cependant il est assez imprécis pour détecter cette population. Un autre test le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Annexe 2) existe et semble être plus sensible à cette population (94). Ils traitent pour le MMSE (Annexe 1) (89) des problèmes d'orientation, d'enregistrement et restitution, d'attention, de calcul, de rappel

(mémoire court terme), du langage et pour le MoCA (95) (93)(Annexe 2) de même l'orientation, l'attention, la mémoire, le rappel (mémoire à court et long terme), la fluence verbale ainsi que la répétition de phrases et l'abstraction (frontal). Le Test MoCA a une sensibilité plus importante pour détecter les troubles cognitifs légers que le MMSE (94) (91). La sensibilité du MoCA est de 90% contre 18 % pour le MMSE (91). La spécificité du MoCA est de 87% contre 100% pour le MMSE (91). Donc le MoCA détecte mieux les MCI mais il permet moins bien d'exclure les personnes n'ayant pas de troubles cognitifs.

Afin d'étudier cette population il nous faudra des personnes ayant un test MoCA avec un score inférieur à 26, étant le cutt-off score (95), au-dessus les personnes sont considérées comme normales. Ce test a été décrit avec un ajout de 1 point au totale lorsque les personnes ont eu une formation dans l'éducation inférieure à 12 ans, les personnes avec une éducation faible ayant un score cognitif plus bas (95). Cependant dans une étude de 2013 (112), montre que cet ajustement en ajoutant 1 point d'éducation afin d'initialement gagner en spécificité (de 87% à 90%) a un effet négatif sur la sensibilité (de 79% à 68%). Il faut donc prendre en considération les 2 scores avec et sans le point d'éducation pour éviter les faux négatifs.

Depuis septembre 2019 une certification est nécessaire pour une utilisation optimale de ce test et une qualité de standardisation. Il serait donc intéressant de trouver des investigateurs capables d'utiliser et analyser ce test, détenant ce certificat. De plus, pour l'employer dans l'essai il nous faut remplir un formulaire de permission d'utilisation même s'il est mis à disposition.

Tous les trois mois il est conseillé de changer de version MoCA pour ne pas biaiser les réponses et connaissances du patient. Le score MoCA se comptabilise sur 30 points. Les MCI ont une moyenne statistique de 22 et sont compris dans un intervalle entre 18 et 25 points. A partir de 17 point les patients sont plus sévèrement touchés au niveau cognitif. Au-dessus de 25 les personnes sont considérées sans réels troubles cognitifs. La déviation standard observée appelée aussi écart type est de 3,1 (95). L'écart type étant la racine carrée de la variance, celle-ci est donc de 9,61.

Il n'y a pas de minimal clinically important difference (MCID) décrit pour ce test dans la population MCI. C'est donc un bon outil pour la sélection des patients mais nous utiliserons un autre test pour l'évaluation du déclin cognitif clinique, n'ayant pas de différence de score clinique établi.

### **Test MMSE :**

Le Mini Mental State Examination (MMSE) permet de détecter des troubles cognitifs et d'analyser l'évolution de ceux-ci dans le temps. Il identifie à peu près les mêmes troubles que le MoCA avec une composante plus importante sur les paramètres du langage et du visio-spatial. Dans ce cas, nous allons l'utiliser afin d'éliminer le risque de faux positif concernant les MCI, sachant que ce test a une spécificité plus haute (100%) que le MoCA (87%) (91). Il est un des plus utilisés au niveau international. Le score se calcule sur 30 points. Le seuil pour déterminer la présence de trouble cognitif est de 26 (88) ; ce qui signifie qu'au-dessus de 27, les personnes sont considérées sans réels troubles cognitifs et à partir de 26 et en dessous ils en ont.

Le MCID pour ce test dans la population MCI est une diminution de 1 point. Cela signifie qu'on pourra observer cliniquement un déclin cognitif significatif à partir d'une perte de 1 point sur le MMSE (113).

De plus, ce test semble avoir une bonne fidélité test-retest avec un coefficient de corrélation  $r=0.88$  (88). Donc, ce même test pourra être utilisé plusieurs fois (refait dans les 24 heures). Sa fidélité inter-juge est bonne aussi ( $r=0.82$ ), cela nous permettra de remplacer un investigateur si celui-ci faisant normalement passer les tests est absent (88). Les directives de passation et cotation au sein de ce test permettent une amélioration à ce niveau aussi. Il n'y a pas besoin de certification particulière pour ce test, la formation se fait à travers ses directives (Annexe 1) (89).

#### 5.2.1.2 Test CDR : diagnostic des démences

Plusieurs tests peuvent être utilisés pour repérer les début de stade de démence (45) tel que le test AD8 (101), qui peut être rempli par la famille ou le patient lui-même (2 versions différentes), mais est en anglais, la version française n'ayant pas encore été approuvée. Dans certaines études le test NINDS-AIREN revient, pour éliminer les cas démences vasculaires (75), ou encore DSM-IV-TR (41). Cependant le plus utilisé et facile d'exécution semble être le Clinical Dementia Rating (CDR). Il détermine la présence de démence à partir d'un score supérieur à 0.5 (99) (100). Il se calcule sur 5 points (114). Les personnes ayant moins de 0.5 seront considérées comme non déments et les personnes au-dessus le seront. Il prend en compte 6 domaines : la mémoire, l'orientation, le jugement et résolution de problèmes, des affaires communautaires, la maison et les loisirs, ainsi que le soin personnel. Pour l'utiliser une permission/ licence sera nécessaire, ainsi qu'une formation de la part de l'investigateur prodiguant ce test. Dans le cadre du diagnostic de démence sa spécificité est de 94% et sa sensibilité de 92% (115).

Le MCDI pour ce test dans la population MCI est une augmentation de 1 point. Cela signifie qu'on pourra observer cliniquement un déclin cognitif significatif et donc un passage à la démence à partir d'une augmentation de 1 point sur le CDR (113).

#### 5.2.1.3 Echelle IADL : évaluation de l'impact des troubles sur la qualité de vie

Il en est de même concernant les échelles d'évaluation de l'autonomie. L'ADL contient les activités d'autonomie de base telles que de se laver, s'habiller, se déplacer, aller aux toilettes, être continent et se nourrir (104). Pour la population MCI étant assez autonome dans ces activités-là, il est intéressant d'utiliser L'IADL (96) (97) (98) qui elle met en liant l'impact des déficits cognitifs sur les activités de vies quotidiennes plus précises telles que d'appeler quelqu'un, faire les courses, préparer les aliments, faire le ménage, prendre les transports en commun, gérer l'argent, prendre son traitement. Le score se calcule sur 8 items (96).

Sa fidélité inter-juge est de  $r=0.85$ , cela nous permettra de remplacer un investigateur si celui-ci faisant normalement passer les tests est absent. En plus de montrer un aperçue de l'autonomie du patient dans sa vie quotidienne cette échelle peut être utilisée pour évaluer l'impact des troubles cognitifs avec une sensibilité de 62% et une spécificité de 80%. (116)

Les MCID ne sont pas définis pour les score IADL et ADL, mais leurs minimal important change (MIC) sont aux alentours d'un demi-point (117). C'est-à-dire qu'un changement clinique de la qualité de vie peut être questionné à partir d'un gain ou d'une perte de 0.5 point sur ces scores.

#### 5.2.1.4 Heart rate monitor : Outil de surveillance de l'intensité lors de l'activité

Pour mesurer l'intensité directement lors de l'activité physique nous pouvons utiliser des appareils portables de surveillance de fréquence cardiaque. Cependant, ce ne sont pas des appareils de références et donc ne donnent pas des mesures objectivables (118). Le plus utilisé est le « heart rate monitor » qui contrôle la fréquence cardiaque pendant l'activité. Dans des études menées précédemment sur le même sujet que nous l'outil de mesure utilisé était le cardiotelemètre, attaché à leurs poignets (22)(71)(75)(76). Cependant, lors de mouvement de bras, comme dans les exercices que nous allons proposer, la position au poignet n'est pas assez précise (119). Il sera donc préférable d'en utiliser un au niveau de la poitrine (119) (120). Le polar H7 semble être le plus près de la fréquence cardiaque réelle ayant une corrélation avec l'ECG de  $r=0.99$  chez des adultes en bonne santé (119) et des athlètes (120). L'intensité devant être

modérée il faut s'assurer que la fréquence cardiaque indiquée lors de l'exercice est équivalente à au moins 60% de la capacité cardiaque maximale de la personne.

### 5.2.2 Description des techniques et d'analyse du protocole

#### Description du protocole d'activité physique aérobie:

L'activité physique aérobie choisie sera de la danse et gymnastique (22)(71)(75)(76) revenant souvent dans la littérature et étant la plus simple à élaborer, sans besoin de matériel particulier.

Cette danse se décompose sur 8 temps avec des mouvements de flexion de genou, talons en avant, mouvements de boxe, d'épaule, de tapes, de carré magique, de saut, et de mouvements de godille (71)(75). Elle se fera à une intensité modérée en contrôlant que les patients soient entre 60 à 80% de leur capacité cardiaque maximale (22)(71)(75)(76). Pour la mesurer tout au long de l'activité nous utiliserons un cardiofréquencemètre au niveau de la poitrine avec une montre indiquant la fréquence de battements par minutes. Les patients donneront ce chiffre au cours de l'intervention.

Les séances se déroulent avec 5 minutes d'échauffement (pas, respiration, étirement sur les côtés, tourner la tête), puis 25 minutes de danse comme décrite par Zhu (22)(71)(75)(76) avec des exercices proposés se trouvant sur une plateforme de visionnage vidéo pour donner une idée (<https://www.youtube.com/watch?v=Wulv1enhtL0>), et pour finir 5 minutes de récupérations (mouvements épaules, marche à petite vitesse et respiration). Le tout en musique. Les temps d'échauffement et de récupération sont nécessaires afin de limiter les risques de blessures lors d'un exercice physique surtout chez ce type de population âgée (75).

Préalablement à l'intervention nous laisserons 2 séances d'adaptation aux patients afin qu'ils retiennent bien les pas de danse (22)(71)(75)(76). Ceux-là étant prodigués par un kinésithérapeute.

Les mouvements demandés lors de la danse routinière en 8 temps (75) (76) sont:

- Premier 8 temps:
  - Des montées de genoux comme une marche militaire (4 temps)
  - 2 flexions de genoux type squat (4 temps)

- Deuxième 8 temps:
  - Des montées de genoux comme une marche militaire (4 temps)
  - 1 pas chassé avec bras ouvert sur un côté puis l'autre côté (4 temps)
- Troisième 8 temps:
  - Des montées de genoux comme une marche militaire (4 temps)
  - Des flexions d'un genou et du bras opposé (en mode dégainage d'épée) d'un côté puis de l'autre (4 temps)

Après ces chaque 8 temps se déroulent des mouvements d'épaules (élévation, abduction, boxe, ouverture) avec des mouvements de 8 temps de carré magique ou montées de genoux ou talon en avant, sur le côté, sur l'arrière, en le répétant au moins deux fois d'affilée. Et toute cette séquence sera répétée une vingtaine de fois.

Notre étude voulant identifier la fréquence optimale d'activité physique aérobie à intensité modérée afin de réduire les troubles cognitifs chez les personnes MCI, nous allons créer plusieurs groupes avec chacun 24 heures d'intervention comme recommandé (22)(71) et différentes fréquences et durées d'exercices.

Un premier groupe réalisant des sessions de 30 minutes, 3 fois par semaine pendant 6 mois. Un second groupe faisant des sessions d'une heure, 2 fois par semaine sur 6 mois.

Comme décrit plus haut, des tests (MoCA, IADL, CDR) se feront aussi à J1, M3, M6, M12, en parallèle du MMSE, afin de voir les répercussions de ces interventions dans le temps.

Les séances seront encadrées par deux kinésithérapeutes pour 50 personnes afin de vérifier la fréquence cardiaque des patients et un kinésithérapeute montrant les exercices et observant leur réalisation. Ce sont toujours les mêmes intervenants qui réalisent cela mais à des horaires différents selon les groupes.

Les complications éventuelles auxquelles nous pourrions faire face et entraînant une discussion sur la poursuite des séances sont la survenue de problèmes cardio-respiratoires, musculo-squelettiques ou orthostatiques non connu du patient.

### 5.3 Calendrier de l'étude

L'étude va se dérouler en plusieurs étapes (Tableau IV), avec:

- Une première phase de tri dans les diverses résidences pour trouver notre population MCI grâce aux tests décrits précédemment (MoCA, critères de Petersen, CDR, MMSE et IADL).
- Au premier jour (J1), un recueil des consentements, puis des informations et caractéristique des personnes (âge, genre, ancienne profession, prise de médicaments) ainsi que leur répartition au hasard dans les différents groupes d'étude. Les scores obtenus aux différents tests réalisés en amont seront gardé comme base d'analyse.
- L'intervention réalisée du J1 à M6 (6ème mois), cependant les évaluations des différents critères se feront à J1, M3, M6 et M12. Donc avec une période sans continuation d'exercice après les 6 mois pour voir les effets à plus long terme.
- A M3, l'intervention continue et les tests de MoCA, CDR, MMSE et IADL sont réalisés pour voir s'il y a déjà une évolution à ce moment-là.
- A M6, la fin de l'intervention les mêmes tests sont utilisés, afin de comparer les différents résultats.
- A M12, la visite de contrôle se met en place, afin d'évaluer les effets à long terme et le changement de comportement, l'adhérence à l'activité physique, à l'aide des mêmes tests.

*Tableau IV : Calendrier non détaillé de réalisation du protocole (détaillé en Annexe 3)*

Groupes	J1	J2	J4	J6	J8	J10	J12	J14	J16	J18	J20	J22	J26 > J90	M3	J92 > J180	M6	M12
Gruppe 1 (30minutes 3x/sem)	*	X	X	X		X	X	X		X	X	X	^	X*	^	X*	*
Gruppe 2 (60minutes 2x/sem)	*	X		X		X		X		X		X	^	X*	^	X*	*

Légende :

\* Réalisation des bilans : évaluation par MMSE, MoCA, IADL, CDR

X Réalisation de l'intervention « activité physique »

^ Condensation de la réalisation de l'intervention « activité physique » suivant le même schéma (tableau détaillé en Annexe 3)

#### 5.4 Règles d'arrêt de participation d'une personne

Le patient sera sorti de l'étude en cas de :

- Retrait de la non-opposition,
- Décès,

En cas de non-respect du protocole tel que des déviations des paramètres de l'intervention, l'impossibilité de réaliser l'activité physique, déménagement, hospitalisation et perte d'intérêt, les personnes ne seront pas exclues de l'étude. Ces perdus de vue pourront être comptabilisés et leurs causes d'abandon seront relevées. Ces informations recueillies pourront nous donner des indications sur l'adhérence au traitement.

### 6 Data management et statistiques

#### 6.1 Recueil et traitement des données de l'étude

##### 6.1.1 Recueil et mode de circulation des données

L'identité des patients et patientes participant à l'étude se doit d'être gardée de manière confidentielle par l'ensemble des investigateurs (principal et co). Pour cela un numéro sera attribué à chaque participant lors de la première rencontre, afin que le recueil d'informations personnelles soit facilité et anonyme dans nos bases de données ordinateur. Sans ce codage et protection il n'est pas possible de transmettre les données. De plus la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.

Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation nommé aussi « electronic Case Report Form » (eCRF). Il permettra de rattacher à posteriori l'eCRF au patient. Cet eCRF est un système de gestion automatisé permettant d'administrer notre étude, en collectant nos données, en nous aidant à la randomiser et la référencer. Le CRF doit être fidèle au protocole et regrouper toutes ces informations (121):

- Les critères d'inclusion et de non inclusion.
- L'identification du patient, le nom du promoteur, le nom de l'étude et le nom ou numéro de la visite.
- Les critères de jugement primaires et secondaires.
- Les consentements éclairés et les notices d'information du patient.
- Les fiches des coordonnées et informations des patients.

- Le carnet de RDV des patients.
- Les échelles d'évaluation, les questionnaires patients.
- Une fiche d'événements indésirables (EI) et EI graves, au cas où nous en aurions besoin.
- Un bilan de fin d'étude, en cas d'arrêt prématuré.

Seul l'investigateur principal aura accès au document mettant en lien le code de la personne à ses données nominatives et c'est de sa responsabilité de les protéger, conformément au règlement général de la protection des données (RGPD).

Les destinataires des données sont le coordinateur de l'étude, les responsables des lieux contactés, les investigateurs, les équipes de recherches, les méthodologistes et statisticiens de l'étude.

L'Analyse d'impact relative à la protection des données (AIPD) décrite par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (122) est un outil qui permet de construire un traitement conforme et respectueux de la vie privée. Elle est utile pour nous aider au niveau juridique et technique de cette protection de données.

#### 6.1.2 Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur (CNIL) (122).

La structure de la base de données sera approuvée par le responsable de la recherche.

#### 6.1.3 Durée de conservation et transfert des données

Les données ne seront pas transférées hors de l'Union Européenne. Elles seront conservées pour une durée de quinze ans après la fin de la recherche selon les recommandations de Bonnes Pratiques Cliniques (CNIL) (122).

En effet, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) garantissent en recherche biomédicale la qualité, l'authenticité des informations recueillies, ainsi que le respect de la loi et des règlements notamment des droits des personnes. Leurs contrôles se font tout au long de l'essai (en début et en cours) sous la responsabilité du promoteur de la recherche ou par les Assistants de Recherche Clinique (ARC) du promoteur (123).

## 6.2 Statistique

Les données relatives à l'étude seront reportées dans un eCRF. Ce cahier électronique est un logiciel qui sera installé sur l'ordinateur de l'investigateur regroupant différents profils pour les investigateurs de chaque site. Sa forme électronique permet de recueillir et faire circuler les informations de manière rapide sur les diverses sites d'intervention, ainsi que d'intégrer des systèmes d'alerte (mail, fax, sms). De plus il vient alimenter une base de données exploitable en biostatistiques. Le logiciel Biostat TGV® permettra de calculer nos données statistiques, notamment de nombre de personnes nécessaire pour la significativité de notre étude.

Toutes les données manquantes ainsi que leur raison seront décrites dans chacun des groupes.

### 6.2.1 Evaluation du nombre de sujets nécessaire

Le calcul d'effectif en amont permet de montrer un bénéfice minimum cliniquement intéressant (à une certaine puissance et prenant en compte des risques). Afin de calculé le nombre de sujets nécessaires à notre étude, il nous faut trier les différentes études des revues analysée. Notre étude se basant sur les modalités de l'activité physique aérobie chez les MCI, il nous faut trouver les études correspondant aux modalités de chacun des groupes ayant pour critères les troubles cognitifs évalués par le test MMSE.

Nous avons donc sélectionnées deux revues, celle de Varela et al de 2012 (81) et celle de Qi et al de 2019 (76), pour établir la moyenne de changement pré et post intervention du score MMSE chez un groupe faisant l'intervention 30 minutes, 3 fois par semaine. Le groupe de 16 personnes de Qi et al (76) étaient de  $27.3 \pm 1.3$  en pré intervention et  $28.2 \pm 1$  en post intervention. Le groupe de 15 personnes de Varela et al (81) étaient de  $20.81 \pm 4.69$  en pré-intervention et  $21.06 \pm 5.40$  en post-intervention. Pour ce premier groupe, nous avons donc fait les moyennes pondérées des moyennes pré (24.15) et post-intervention (24.74), ainsi que celles des écart types en pré (2.94) et post-intervention (3.13).

Nous avons réalisé de la même façon les calculs pour le groupe faisant l'intervention 60 minutes, 2 fois par semaine, en prenant en compte les études de Lazarou et al de 2017 (84) et celle de Bisbe et al de 2020 (87). Le groupe de 66 personnes de Lazarou et al (84) étaient de  $27.60 \pm 2.19$  en pré intervention et  $28 \pm 2.39$  en post intervention. Le groupe de 17 personnes de Bisbe et al (87) étaient de  $27.24 \pm 1.92$  en pré-intervention et  $27.47 \pm 2.15$  en post-intervention. Pour ce

second groupe, nous avons donc fait les moyennes pondérées des moyennes pré (27.53) et post-intervention (27.89), ainsi que celles des écarts types en pré (2.13) et post-intervention (2.34).

Le score pré-intervention globale sera la moyenne des pondérées des scores des groupes en pré-intervention, donc cette moyenne pondérée est de  $\frac{27.3*16+20.81*15+27.60*66+27.24*17}{15+16+66+17}=26.61$ . Celui-ci servira de base aux moyennes de chaque groupe auquel nous ajouterons la moyenne pondérée des effets pour chaque groupe. L'effet est la différence entre les moyennes pondérées des scores pour chaque groupe en post et pré-intervention. Pour le premier groupe, l'effet est donc  $24.74-24.15=0.59$ . Pour le second groupe l'effet sera  $27.89-27.53=0.36$ .

Donc les moyennes des groupes respectifs en prenant en compte la taille de l'effet sont pour le premier groupe  $\mu_1=26.61+0.59=27.2$  et pour le second groupe  $\mu_2=26.61+0.36=26.97$  pour la moyenne du deuxième groupe.

L'écart type commun aux deux groupes a été calculé en faisant la moyenne pondérée des écarts types en post intervention des 4 études pour les deux groupes,

$$\sigma = \frac{1*16+5.40*15+2.39*66+2.15*17}{16+15+66+17}=2.56.$$

Enfin nous avons rentré, les moyennes  $\mu_1$  et  $\mu_2$  dans le logiciel Biostat TGV®. La moyenne pondérée des écarts types post intervention a aussi été considérée, ainsi que la nature du test bilatérale. Il a été pris en compte le risque de première espèce  $\alpha$  à 5% ainsi que la puissance  $1-\beta$  à 80%. Notre échantillon, selon les résultats obtenus doit être composé de 1945 personnes par groupe et donc au total 3890 personnes. Ce calcul a pris en compte la taille d'effet qui permet de mesurer la probabilité d'erreur de variables empirique (études réalisées). Elle met donc en relation les effets de l'échantillon et celui de la population réelle. Cette estimation se fait à l'aide du « d » de Cohen (étant la différence des moyennes), 0.2 étant faible, 0.5 moyen et 0.8 fort.

La randomisation sera effectuée par un logiciel mis en place par le data manager (gestionnaire de données) de l'unité de recherche.

## 6.2.2 Analyse statistique du critère de jugement principal

Le système de calcul biostatistique compris dans l'eCRF nous aidera dans cette analyse. Il prendra en compte des variables quantitatives discrètes. Les Scores MMSE des Patients seront pris en

compte à M6. Une amélioration clinique de leurs troubles cognitifs sera évalué grâce à une augmentation d'un point (MCID) sur leurs scores MMSE.

L'évolution des troubles cognitifs entre J1 et M6 de chaque groupe seront comparés les uns aux autres. Le calcul de la p-value à un seuil de significativité de 5% compris dans un intervalle de confiance à 95% permettra d'analyser les données.

### 6.2.3 Analyse statistique des critères de jugements secondaires

Tous les critères de jugements secondaires seront calculés à l'aide d'outils statistiques de l'eCRF et présentés dans un tableau incluant le calcul de la P-value dans un intervalle de confiance à 95% à un seuil de significativité de 5% :

- L'évolution des troubles cognitifs entre J1, M3, M6 et M12 mesurée par l'échelle MMSE seront représentés graphiquement grâce à un modèle mixte pour données répétées, pour chaque groupe. Il prendra en compte des variables quantitatives discrètes. Les Patients ayant une amélioration de leurs troubles cognitifs avec une diminution ou augmentation de 1 point (MCID) sur leurs scores MMSE seront considérés.
- L'évolution de la qualité de vie (J1, M3, M6 et M12) calculée via l'échelle IADL sera modélisée par un modèle mixte pour des données répétées et représentée graphiquement. Le changement d'autonomie se traduisant par une augmentation ou diminution de 0.5 point (MIC).
- Les diverses fonctions cognitives décrites peuvent être observées à travers les différentes sections du test MoCA et MMSE. Les proportions de réussite de chaque section cognitive seront calculées dans chaque groupe. L'évolution de ceux-là seront à J1, M3, M6, M12, seront représentés sous forme de graphique. Les proportions les plus importantes de chaque groupe seront comparées afin d'élaborer des taux. Un taux représentant la fonction la plus touchées chez les MCI à J1 et un taux représentant la fonction la plus réceptive à l'activité physique aérobie d'intensité modérée. Une corrélation sera calculée entre les groupes selon chaque trouble cognitif.
- L'observation des caractéristiques de la population sera répertoriée sous forme de tableau avec des statistiques d'hétérogénéité à J1, et écrites en moyenne, écart-type ou médiane, intervalle interquartile pour les variables quantitatives et en effectif et pourcentage pour les variables qualitatives.

- Un taux d'adhérence et d'observance des patients MCI à un traitement pourra être calculé à M12. En calculant des proportions de nombre de personnes venant pour ce test final et ceux perdus de vue dans chaque groupe. Puis les comparant ensemble pour analyser le taux et les variations selon les groupes.
- L'évolution du retardement de l'apparition de la démence entre J1, M3, M6 et M12 mesurée par l'échelle CRD sera estimée pour chaque groupe sous la forme d'un graphique à modèle mixte de données répétées. L'apparition de la démence sera détectée pour chaque groupe par l'augmentation de 1 point au score CRD. Puis une comparaison intergroupe pourra se faire à chaque moment décrit, sous forme de taux d'apparition.

#### 6.2.4 Justification statistique du nombre d'inclusions

Enfin nous avons rentré, ces proportions dans le logiciel Biostat TGV®, la moyenne des écarts types a aussi été considérée, la nature du test bilatéral et le risque de premier espèce  $\alpha$  à 5% ainsi que la puissance  $1 - \beta$  à 80% ayant été pris en compte. Notre échantillon, selon les résultats obtenus doit être composé de 1945 personnes par groupe et donc au total 3890 personnes.

Cette étude se voulant contrôlée et randomisée il faut que les groupes soient comparables entre eux (homogène), de proportion semblable et qu'une répartition aléatoire de ceux-là se fasse. Plus la distribution sera normale centrée et réduite, plus la probabilité des résultats de l'échantillon se rapprochera le plus possible de la population réelle (124). Pour cela nous avons estimé le nombre de notre échantillon à l'aide de calcul et du logiciel Biostat TGV®, avec un risque  $\alpha$  de 5%.

#### 6.2.5 Degré de signification statistique prévu

Le seuil de significativité est fixé à 5%. C'est le risque de première espèce appelé alpha ( $\alpha$ ). La p-value sera recherché dans cette étude et donnera un degré de significativité ou non (significatif si  $p < \alpha$ ) qui rejettera ou non l'hypothèse  $H_0$  (125) dans un intervalle de confiance à 95%.

$H_0$  est l'absence de différence inter-groupe que les résultats ne montrent pas de différence d'effet de l'activité physique aérobie selon la fréquence de réalisation.  $H_1$  sera l'hypothèse inverse qui dans une répartition bilatérale donnera une différence d'effets de chacun des groupes.

### 6.2.6 Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Il n'y a pas de critères statistiques d'arrêt de la recherche. L'essai se base sur des études ayant déjà été réalisées sans problèmes (22) (71), et en propose d'évaluer certaines composantes spécifiques : les modalités d'exercice dans cette population.

### 6.2.7 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Le critère de jugement de l'étude étant descriptif et non analytique, nous ne réaliserons pas d'imputation sur les données manquantes. Les données seront recueillies quoi qu'il arrive et étudiées ou non selon leur validité afin d'éviter des risques de biais.

## 7 Sécurité/ effet indésirable

Dans le cadre de la présente étude interventionnelle de catégorie 2 étude à risque de contrainte minimale (126). Le protocole ne comporte aucune modification de la prise en charge habituelle des patients, aussi les événements ou effets indésirables éventuellement observés seront sans lien avec l'étude.

Concernant la sécurité les essais cliniques peuvent prendre en considération des comités d'experts chargés de régler différents problèmes. Il en existe plusieurs. Le comité directeur de l'essai (ou comité scientifique ou steering committee) intervenant dans le choix des investigateurs, le suivi du déroulement de l'essai, la décision portant sur les éventuels amendements du protocole, l'analyse des résultats de l'essai et la publication de ces résultats. Le comité d'évaluation des événements critiques (ou Critical Event Committee) analysant les circonstances de survenue des accidents dans un essai clinique. Le comité de sécurité (ou Data Safety and Monitoring Board, DSMB) constitué d'experts indépendants, ne faisant pas partie de l'essai analysant tout au long de celui-ci les risques pour les patients (123). Ce dernier pourra être mis en place dans notre étude.

La survenue d'un Effet Indésirable lié à la prise en charge du patient au cours du présent protocole donnera lieu à une déclaration dans le système de vigilance adéquat (pharmacovigilance, biovigilance, hémovigilance, matériovigilance, etc...) décrit par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM). Ici cela pourra être apparenté au système de biovigilance.

## 8 Aspects administratifs et réglementaires

Les points du cadre légal concernant les recherches biomédicales en France depuis le 20 décembre 1988, (loi n° 88-1138, dite Huriot-Sérusclat) (123) sont la protection des personnes, l'appréciation du rapport bénéfice/risque de la recherche, la nécessité de l'information et du consentement libre et éclairé des personnes.

Les démarches réglementaires à faire en fonction du projet sont décrit par l'Inserm (Annexe 5).

### 8.1 Justification du positionnement en recherche non interventionnelle

Cette recherche est considérée comme une Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes minimales (RIRCM) et est définie selon l'arrêté du 03/05/2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique (126).

Le protocole est régi par la loi Jardé du 5 mars 2012 (127) de catégorie 2 concernant les recherches non interventionnelles.

Notre décision première était de faire une revue de la littérature sur notre sujet afin d'élaborer les modalités de l'activité physique nécessaire à la stabilisation ou diminution des troubles cognitifs chez les MCI. Une revue bien menée étant sortie fin décembre 2019 lors du début de rédaction de notre revue, nous avons dû rebondir et nous diriger vers une précision du travail déjà effectué en se basant sur leurs manques. C'est pourquoi cette étude de faisabilité semblait la meilleure option. Le temps était trop restreint pour créer le protocole, faire les demandes d'autorisation, trouver la population, les investigateurs et le mettre en application.

### 8.2 Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, le promoteur pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

Afin d'utiliser les tests diagnostic et clinique pour notre étude, il nous faudra une licence commerciale pour le CDR et le MoCA test, en indiquant le nombre de sujets de l'étude et le nombre de sujets ayant recours à ce test (128).

### 8.3 Données informatisées et soumission à la CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 (129).

Une déclaration normale sera réalisée auprès de la CNIL (122) avant le démarrage de cette étude multicentrique (Annexe 4 – numéro cerfa 13809 \* 06).

### 8.4 Inspection/ audit

Le recrutement de la population choisie peut se faire auprès des différentes résidences de l'environnement de la réalisation, auprès des différents professionnels de santé, ainsi qu'à l'aide du Centre national de gestion des essais de produits de santé (CeNGEPS), créé en 2007 pour recruter rapidement au mieux et son site internet grand public ([www.notre-recherche-clinique.fr](http://www.notre-recherche-clinique.fr)) (123). Au niveau mondial il existe aussi le site de l'IFPMA (<http://www.ifpma.org/clinicaltrials>), informant sur les essais en cours, leur lieu de réalisation pour permettre aux patients de participer à l'essai, ainsi que les résultats des essais terminés.

Afin de préparer au mieux cette étude, des inspecteurs ou auditeurs pourront aller en éclaireur sur les lieux participants pour voir si le déroulé de l'intervention peut s'effectuer là-bas ou s'il y a nécessité de louer une salle et donc des bus pour le déplacement des personnes, et donc d'étayer les modalités de l'intervention. Le promoteur et les résidences répondant au protocole doivent pouvoir donner l'accès à ceux-là.

### 8.5 Amendements au protocole

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) sont régionaux, et étudient les protocoles aux niveaux législatif et réglementaire, et donnent leur avis préalablement aux recherches dans un délai maximal de 60 jours (123). Ils sont susceptibles d'adresser des demandes de modification du protocole au promoteur. Si l'avis est défavorable la mise en place de la recherche sera interdite. Le protocole devra donc être envoyé à cette instance. S'il est modifié, il devra faire l'objet d'une version actualisée datée. La note d'information devra faire, elle aussi, l'objet de modification si nécessaire.

## 8.6 Règles relatives à la publication

Une copie de la publication sera remise aux lieux participants, ceux-là étant responsables de la recherche de l'étude, et feront parties des auteurs cités. L'investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs. La publication se fera toujours dans une optique d'anonymat pour les patients et du respect du secret médical, comme décrit dans art. L. 1110-4 et R. 1110-1 du code de la santé publique (130).

L'OMS exige une standardisation de l'information des essais rendus publiques. Pour ce fait les caractéristiques des essais cliniques doivent être publiées sur le site ClinicalTrials.gov, répondant aux exigences de l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Pour être publié dans ces grandes revues internationales, cet enregistrement est nécessaire avant l'inclusion du premier patient. Cela répond à un cahier des charges précis.

## 8.7 Archivages des données sources

D'après l'arrêté du 8 novembre 2006, en application de l'article R. 1123-61 du code de la santé publique, les documents et informations relatives à l'étude doivent être conservés par l'investigateur, au moins pendant 15 ans après la fin de l'étude voir plus dans le cadre d'un accord entre le promoteur et l'investigateur (131).

De plus, d'après le CNIL si l'on a fait un processus d'anonymisation des données, cela rend impossible l'identification des personnes et donc ces informations n'ayant plus de caractère personnel, elles peuvent être conservées librement (122).

# 9 Considérations éthiques

## 9.1 Information du patient

Les protocoles n'échappent pas au respect des droits des patients décrit par le code de la santé publique le 4 mars 2002 (106). Dans les recherches, même non interventionnelles, le patient doit être informé de la réalisation de cette recherche. Les cliniciens associés à l'étude, recrutant les patients, doivent apporter une information orale « claire, loyale, appropriée » énoncée dans le CSP (132) et répondre aux questions des patients. Une trace écrite mentionne cet échange. Une lettre d'information (Annexe 6) doit être distribuée au patient, expliquant le protocole, ses

modalités et précisant la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment (106).

L'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord oral pour participer à la recherche ; il datera cette information. Les essais cliniques ne sont pas rémunérés, cependant les frais de transport peuvent être pris en compte et indemnisés. L'avis est régi par le Comité de Protection des Personnes (CPP) qui prend en compte le montant et les modalités de l'indemnisation et le versement se fait par le promoteur.

### 9.2 Recueil de la non-opposition du patient

Le recrutement se fera auprès des résidences et l'étude sera proposée aux patients lors d'une visite chez eux ou activité commune organisée par le lieu en question.

Une lettre d'information leur sera remise à cette occasion.

Dans le cadre des recherches interventionnelles entrant sous le champ de la loi Jardé (127), une non-opposition, ainsi qu'un consentement libre, éclairé des patients sera recueilli et tracé par l'investigateur (Annexe 6). Le délai de réflexion peut se faire tout au long de l'étude le participant étant en droit d'en sortir à tout moment en le spécifiant à l'investigateur. Cela peut se faire dans l'oralité mais avec trace écrite.

L'accord de la famille sera recherché lors de la modification de la cognition de la personne de manière négative (entrée en stade de démence), l'intervention se déroulant sur un temps important.

### 9.3 Comité de protection des personnes

Afin d'assurer la protection des personnes dans un contexte de réalisation de protocole, le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la recherche biomédicale (CPPRB) évalue et analyse celui-ci (123). Le projet d'étude doit donc être soumis à cette autorisation par le responsable de recherche. Les modalités, la nature de la recherche ainsi que les garanties prévues pour les participants à cet essai doivent être communiquées.

Les CPP s'assurent en plus de la protection des participants que la recherche est pertinente et l'évaluation du rapport bénéfice/risque est satisfaisante, avec une méthodologie est adaptée (doc 20 questions). L'arrêté du 03/05/2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article

L.1121-1 du code de la santé publique, décrit les recherches autorisées sur l'humain ainsi que leurs modalités et donc s'assure de la protection des personnes (126).

#### 9.4 Information aux autorités compétentes

Comme décrit dans les parties précédentes différentes instances sont en jeu dans l'élaboration et la réalisation d'un protocole. En effet, des autorisations sont nécessaires tout le long du processus de création.

Avant de déposer et demander une autorisation de réalisation, les promoteurs doivent obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche impliquant des humains, auprès de l'ANSM. Ce numéro, appelé "numéro ID-RCB" permet d'identifier chaque recherche réalisée en France (133).

Ensuite le protocole se réalisant avec des humains, il faut une autorisation délivrée par le CCPPRB pour la réalisation du protocole en sécurité pour les participants et informer la CNIL sur le recueil et traitement informatique des données individuelles que nous allons faire avec ces personnes (122).

Lorsque ces autorités compétentes nous ont autorisés à mettre en place l'étude, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) s'assure du suivi et de l'évaluation de la sécurité pendant et après la fin de l'essai. Elle met en œuvre un système de vigilance du traitement. Nous pouvons donc éventuellement y être confrontés.

La mise en place de ce protocole doit aussi comprendre une assurance contractée par les investigateurs et les promoteurs.

## 10 Discussion

L'élaboration de ce protocole de RIRCM vise à résumer et actualiser les données sur l'activité physique aérobie chez les patients MCI afin de réduire ou stabiliser les troubles cognitifs. Il a été prouvé qu'une activité physique aérobie d'intensité modérée à forte, de durée de 24h au moins dans l'année avaient ces effets là (22) (71). La question se pose donc de la fréquence à laquelle il faut la pratiquer, cette démarche propose ainsi de voir si une fréquence de réalisation est plus adéquate qu'une autre ou si elle n'a pas d'impact sur le changement étudié. La durée de séance étant étroitement liée à la fréquence elle sera de ce fait étudiée aussi.

### 10.1 La non réalisation du protocole

Le protocole décrit est basé sur des lectures bibliographiques recherchées dans le but d'initialement créer une revue systématique. Après l'arrivée de nouvelles revues (22) (71) sur les plateformes de recherches, il semblait judicieux de transformer tout ce travail effectué en amont en allant plus loin et se basant sur ces faits.

Cela a participé au fait que le protocole n'ait pas été réalisé. Le temps restreint ne permettait pas de créer un protocole, faire les recherches pour l'alimenter, le réaliser et l'analyser.

De plus étant étudiant, le recrutement aurait dû se faire pendant notre année d'étude, nous demandant d'avoir une organisation sans failles et un carnet d'adresse rempli. Ce qui n'est pas en notre possession.

La quantité importante de personnes à inclure dans cette intervention pose un problème de réalisation. Ainsi que le recrutement de toutes les ressources autours, plus il y a de patients plus il faut de kiné pour encadrer et d'investigateurs sur chaque site. Tout cela constitue donc un frein supplémentaire à la réalisation de ce protocole.

### 10.2 Limites méthodologiques

Les limites de ce travail peuvent se trouver tout d'abord au niveau de la méthodologie de recherche où seulement les documents en langue anglaise et française ont été pris en compte par nécessité de compréhension. Les chercheurs chinois, coréens et japonais, semblant être en avance sur le questionnement de recherche effectué chez la population MCI, il se peut que nous ayons mis de côtés certains documents.

Au niveau de l'élaboration du protocole certaines contraintes peuvent être envisagées. En effet, ne pas avoir repéré de promoteurs en amont avec la signature d'un contrat établi, forme un risque plus important sur le fait que cet essai ne voit pas le jour. Trouver un nombre assez important de personnes spécifiques sur un temps d'intervention assez long peut être difficile et nécessite que les personnes et les résidences choisies soient d'accord et impliquées pour y participer. Malgré le choix de test assez rapide (15 minutes par test), le nombre de tests à passer peut décourager le patient. De plus, pour certains tests, une formation est nécessaire, ce qui entraîne un coup supplémentaire ou un risque de ne pas trouver de personnes compétentes en un temps défini.

La durée de la période ainsi que la fréquence d'intervention pouvant être contraignantes, jouera sûrement sur le nombre de patients répondant à l'appel d'offre.

Au niveau de l'intervention, le choix de prendre à J1, les résultats des tests diagnostiques effectués en amont pour déceler la population MCI, peut éventuellement créer des biais, car il y aura un temps de latence entre le jour de test et le premier jour d'intervention, les scores peuvent donc changer pendant cette durée. Le fait d'effectuer les interventions des différents groupes à des horaires variables, dans chacun des lieux pourrait aussi former des biais, en fonction de la condition physique et fatigue préalable des participants.

Au niveau statistique le MCID des divers tests pour cette population n'étant pas toujours calculé dans la littérature, cela peut interférer dans les résultats et l'analyse.

### 10.3 Pistes d'amélioration

Des options de réalisation pourront être envisagés tel que le choix de l'utilisation de musiques entraînant la motivation des participants durant l'intervention ainsi qu'une incitation à produire une certaine intensité d'exercice. Il semble que la musique est un rôle à jouer dans l'adhérence à une activité chez la population MCI (134). Il semble être de même pour les patients avec démences (135). Il est donc intéressant de faire un choix de musique judicieux. Concernant la relation entre l'intensité et la musique, il semble qu'un tempo élevé augmente la fréquence cardiaque lors d'un exercice physique à intensité modérée à forte chez des patients sains (136). Il serait donc approprié d'étudier ce paramètre chez les personnes MCI.

De plus, si le protocole s'avère être utile, il pourrait être désirable de mettre en place un système d'activité physique aérobie par vidéo pour améliorer l'adhérence dans le futur de ces personnes.

### 10.4 Intérêt de la mise en place du protocole

Nous pouvons nous poser la question de l'intérêt de la mise en œuvre de ce protocole de par le nombre important (3890) de personnes nécessaire afin d'avoir un effet cliniquement différents d'un groupe par rapport à l'autre. Ce nombre conséquent peut être traduit par un effet faible dans chaque groupe et donc des moyennes estimées des groupes assez proche l'une de l'autre. Cela est ajouté à un écart type important qui augmente la variabilité des résultats.

Initialement l'idée de comparer une même activité aérobie à différente fréquence et durée chez des patients MCI est pertinente. Dans les études relevées il y avait bien des différences statistiques entre les groupes réalisant l'activité aérobie et leur groupe contrôle dans la diminution des troubles cognitifs chez la population MCI. Cependant, la différence clinique n'était pas établit dans tous les essais, le MCID étant de 1 point sur le score MMSE pour la population MCI. Seul une des études les plus récentes de 2019 (76), a un effet clinique assez proche du MCID. Il serait donc judicieux d'analyser les études à venir sur le sujet, pour affirmer la pertinence de ce protocole. Si plus d'études démontrent une différence clinique significative (1 point en plus sur le score MMSE) alors la taille d'effet sera plus importante et donc le nombre de sujet sera moindre. De plus, les études prises en compte dans ce calcul possèdent un nombre assez faible de personnes, étant moins représentatif de la réelle population qu'un large échantillon. C'est pourquoi il peut être intéressant d'attendre de nouvelles études afin d'aller plus loin dans le protocole et être plus précis. En effet, l'étude des paramètres physique efficace au niveau de la cognition globale chez cette population est en plein essor. Il serait intéressant d'analyser les futurs documents sortant sur ce sujet afin de réactualiser le protocole et évaluer sa faisabilité.

Concrètement au niveau où nous en sommes et avec les informations actuelles en notre possession, il semble que la réalisation de notre protocole soit compromis. Des recherches futures pourront nous aider à nous statuer autrement sur ce sujet.

## 10.5 Perspectives professionnelles

### 10.5.1 Perspectives cliniques

Le prix du cardio-fréquence-mètre polar H7 varie entre 60 et 80 euros. Le coût sera donc multiplié par le nombre de personnes comprises dans l'étude. Cela peut représenter un coût important demandant éventuellement une aide financière. Des études ont analysé les différents cardio-fréquence-mètre existant ainsi que le niveau de leur validité (137) (138). Celui-ci pour le calcul de l'intensité, est moins précis que la VO<sub>2</sub>. Mais il est plus facile d'utilisation. De plus cette activité pourrait se mettre en place chez les personnes en résidence sénior avec la réalisation de l'activité par vidéo et un calcul de l'intensité faite avec un téléphone portable et application qui pourrait être aussi efficace qu'un cardio-fréquence-mètre (139).

En parallèle, une utilisation du score de Borg (140) durant l'activité aurait pu se faire, celle-ci semblant avoir une corrélation importante avec la fréquence cardiaque et la VO<sub>2</sub> (141). Le score

de Borg pour une activité modérée se situant entre 11 et 13 (140). Cependant, l'étude relevant ce résultat se fait en Chine donc il faudrait voir si le score et les seniors en France ont les mêmes paramètres pour affirmer ces résultats dans notre population.

Tous ces éléments pourraient faciliter la prise en charge de seniors MCI chez eux seuls à la suite de l'intervention d'un kinésithérapeute par exemple.

### 10.5.2 Perspectives de recherche

Notre protocole connaît certaines limites. De plus, l'évolution des revues sorties récemment à propos des modalités d'activité pour les personnes MCI en vue de réduire leurs troubles cognitifs est rapide. C'est pourquoi des études ou protocole sont sûrement en cours de réalisation sur ce sujet. Il serait donc pertinent de poursuivre nos recherches dans ce domaine. Il serait aussi intéressant de focaliser les recherches sur les différentes fonctions cognitives et analyser les paramètres de l'activité physique qui permettent chez cette population la réduction de chacun de ces troubles.

De plus, il semble opportun de réaliser une étude avec un échantillonnage plus important, donc représentatif, et d'étudier l'influence du traitement selon le genre. Les femmes ou hommes MCI, n'ont peut-être pas les mêmes troubles cognitifs au départ et ne réagissent peut-être pas de la même manière à ce traitement.

Dernièrement, au regard des recommandations actuelles, le couplage d'activité physique et d'entraînement cognitif semble être d'autant plus bénéfique à cette population (15) (142). Il serait donc judicieux d'étudier d'une par les paramètres de l'entraînement cognitif le plus efficace chez cette population. Puis d'analyse le couplage des paramètres de ces deux activités cognitives et physiques sur les troubles cognitifs globaux ainsi que spécifiques à chacun.

## 11 Conclusion

Le protocole que nous avons créé est basé sur la littérature actuelle et pourra être modifié en fonction de l'évolution de la recherche et des recommandations.

Ce travail nous a permis de mieux appréhender notre future pratique. Les nombreuses lectures réalisées augmentent notre seuil de connaissances, celui-ci étant plus détaillé et actualisé sur ce type de population. En effet, notre démarche professionnelle future sera en raccord avec notre sujet, la prise en charge des personnes avec des légers troubles cognitifs se doit d'être dépistée

le plus tôt possible afin de ralentir le déclin et d'améliorer l'autonomie. L'autonomie de ces personnes étant optimisée par une activité physique régulière, notamment en aérobie.

La réalisation d'un protocole demande une démarche rigoureuse nécessitant de justifier chaque outil utilisé et son but. Ces exigences des travaux de recherches nous permettent de prendre conscience des difficultés, choix, réflexion et limites de mise en place d'une étude. Cela nous permet tout simplement de comprendre la manière dont les chercheurs conçoivent leurs études. En parallèle, cette initiation à la recherche rend possible ainsi l'acquisition des prérequis pour poursuivre notre cursus universitaire vers des modules de recherche, et vers un objectif de publication.

Enfin, cela nous a demandé un travail de synthèse et de jugement fondamental qui nous permettra dans le futur d'aborder les articles de manière efficace, d'améliorer notre esprit critique et de choisir au mieux les éléments nous permettant d'aider un patient.

## Références bibliographiques

---

1. Espérance de vie - Mortalité – Bilan démographique 2019 | Insee [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2554599?sommaire=1912926&q=esperance+de+vie+2018>
2. En 2018, l'espérance de vie sans incapacité est de 64,5 ans pour les femmes et de 63,4 ans pour les hommes - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/en-2018-l-espérance-de-vie-sans-incapacité-est-de-64-5-ans-pour-les-femmes-et>
3. Kim J-H, Kim D-Y. Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women. *Exp Gerontol*. 2018;104:60-5.
4. Jóźków P, Koźlenia D, Zawadzka K, Konefał M, Chmura P, Młynarska K, et al. Effects of running a marathon on irisin concentration in men aged over 50. *J Physiol Sci JPS*. janv 2019;69(1):79-84.
5. Gmiat A, Micielska K, Kozłowska M, Flis DJ, Smaruj M, Kujach S, et al. The impact of a single bout of high intensity circuit training on myokines' concentrations and cognitive functions in women of different age. *Physiol Behav*. 1 oct 2017;179:290-7.
6. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One*. 2017;12(2).
7. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 16 2018;361.
8. Khan I, Petrou S, Khan K, Mistry D, Lall R, Sheehan B, et al. Does Structured Exercise Improve Cognitive Impairment in People with Mild to Moderate Dementia? A Cost-Effectiveness Analysis from a Confirmatory Randomised Controlled Trial: The Dementia and Physical Activity (DAPA) Trial. *Pharmacoeconomics - Open*. juin 2019;3(2):215-27.
9. Hooghiemstra AM, Eggermont LHP, Scheltens P, van der Flier WM, Scherder EJA. Exercise and early-onset Alzheimer's disease: theoretical considerations. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. janv 2012;2:132-45.
10. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PGHM, van Berckel BNM, Scheltens P, Scherder EJA, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. janv 2016;25:13-23.
11. Fox B, Hodgkinson B, Parker D. The effects of physical exercise on functional performance, quality of life, cognitive impairment and physical activity levels for older adults aged 65 years and older with a diagnosis of dementia: a systematic review. *Jbi Database Syst Rev Implement Rep*. sept 2014;12(9):158-276.
12. Yágüez L, Shaw KN, Morris R, Matthews D. The effects on cognitive functions of a movement-based intervention in patients with Alzheimer's type dementia: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. févr 2011;26(2):173-81.
13. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 juin 2017;72(6):733-9.

14. Zheng G, Xia R, Zhou W, Tao J, Chen L. Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* déc 2016;50(23):1443-50.
15. Park H, Park JH, Na HR, Hiroyuki S, Kim GM, Jung MK, et al. Combined Intervention of Physical Activity, Aerobic Exercise, and Cognitive Exercise Intervention to Prevent Cognitive Decline for Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Clinical Study. *J Clin Med.* 28 juin 2019;8(7).
16. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 31 oct 2012;12:128.
17. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *J Alzheimers Dis JAD.* 2015;43(1):81-91.
18. Devenney KE, Sanders ML, Lawlor B, Olde Rikkert MGM, Schneider S, NeuroExercise Study Group. The effects of an extensive exercise programme on the progression of Mild Cognitive Impairment (MCI): study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Geriatr.* 22 2017;17(1):75.
19. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* mars 1999;56(3):303-8.
20. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry.* août 2006;63(8):916-24.
21. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 16 2018;90(3):126-35.
22. Law C-K, Lam FM, Chung RC, Pang MY. Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. *J Physiother.* 13 déc 2019;
23. Amjad I, Toor H, Niazi IK, Afzal H, Jochumsen M, Shafique M, et al. Therapeutic effects of aerobic exercise on EEG parameters and higher cognitive functions in mild cognitive impairment patients. *Int J Neurosci.* 3 juin 2019;129(6):551-62.
24. Rege SD, Geetha T, Broderick TL, Babu JR. Can Diet and Physical Activity Limit Alzheimer's Disease Risk? *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(1):76-93.
25. de Souto Barreto P, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y. Exercise Training for Preventing Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Clinically Meaningful Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 08 2018;73(11):1504-11.
26. Law C-K, Lam FM, Chung RC, Pang MY. Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. *J Physiother.* janv 2020;66(1):9-18.

27. Zhu Y, Zhong Q, Ji J, Ma J, Wu H, Gao Y, et al. Effects of Aerobic Dance on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 20 févr 2020;
28. Warchol N. Autonomie. Les concepts en sciences infirmières-2<sup>ème</sup> édition. Association de recherche en soins infirmiers. 2012; 328: 87-89.
29. Autonomie des personnes âgées: Synthèse documentaire réalisée dans le cadre de la mise en place des plateformes de santé publique à l'ARS de Poitou-Charentes. *ARS*. février 2014: 81.
30. Larousse É. Définitions : mouvement - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/mouvement/53021>
31. Paillard J. LES NIVEAUX SENSORI-MOTEUR ET COGNITIF DU CONTROLE DE L'ACTION. *Publ Cent Rech L'UEREPS*. 1985;(pp. 147-163.).
32. Bourelle J. Utilisation de l'apprentissage moteur implicite comme outil thérapeutique chez les personnes âgées fragiles. :198.
33. OMS | Vieillesse [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/ageing/fr/>
34. OMS incapacité [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41003/9241541261\\_eng.pdf;sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41003/9241541261_eng.pdf;sequence=1)
35. LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. 2005-102 févr 11, 2005.
36. Brodmann K. Brodmann's: Localisation in the Cerebral Cortex . Springer US; 2006; 262 (10): 105-107.
37. Catani M, Bodi I, Dell'Acqua F. Comment on « The geometric structure of the brain fiber pathways ». *Science*. 28 sept 2012;337(6102):1605.
38. OMS | Démence [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/dementia/fr/>
39. Rodríguez JJ, Olabarria M, Chvatal A, Verkhatsky A. Astroglia in dementia and Alzheimer's disease. *Cell Death Differ*. mars 2009;16(3):378-85.
40. Colombo JA, Quinn B, Puissant V. Disruption of astroglial interlaminar processes in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. juin 2002;58(2):235-42.
41. HAS- Recommandations: Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge Décembre 2011: 29.
42. CNFS. Mini-Mental State Examination (MMSE) [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://cnfs.ca/agees/tests/mesurer-l-etat-cognitif/mini-mental-state-examination-mmse>
43. MoCA Montreal - Cognitive Assessment [Internet]. MoCA Montreal - Cognitive Assessment. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.mocatest.org/>

44. Díaz-Mardomingo MDC, García-Herranz S, Rodríguez-Fernández R, Venero C, Peraita H. Problems in Classifying Mild Cognitive Impairment (MCI): One or Multiple Syndromes? *Brain Sci.* 1 sept 2017;7(9).
45. Galvin JE, Sadowsky CH. Practical Guidelines for the Recognition and Diagnosis of Dementia. *J Am Board Fam Med.* 1 mai 2012;25(3):367-82.
46. Martínez G, Vernooij RW, Padilla PF, Zamora J, Flicker L, Cosp XB. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11).
47. Wu Q, Chan JSY, Yan JH. Mild cognitive impairment affects motor control and skill learning. *Rev Neurosci.* févr 2016;27(2):197-217.
48. OMS | Activité physique [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>
49. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
50. Nicoll EA. Principles of Exercise Therapy. *Br Med J.* 19 juin 1943;1(4302):747-50.
51. Qiu S, Bosnyák E, Treff G, Steinacker JM, Nieß AM, Krüger K, et al. Acute exercise-induced irisin release in healthy adults: Associations with training status and exercise mode. *Eur J Sport Sci.* oct 2018;18(9):1226-33.
52. Raefsky SM, Mattson MP. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. *Free Radic Biol Med.* 2017;102:203-16.
53. Wang K, Li H, Wang H, Wang J-H, Song F, Sun Y. Irisin Exerts Neuroprotective Effects on Cultured Neurons by Regulating Astrocytes. *Mediators Inflamm.* 2018.
54. Wrann CD. FNDC5/irisin - their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain Plast Amst Neth.* 2015;1(1):55-61.
55. de Oliveira Bristot VJ, de Bem Alves AC, Cardoso LR, da Luz Scheffer D, Aguiar AS. The Role of PGC-1 $\alpha$ /UCP2 Signaling in the Beneficial Effects of Physical Exercise on the Brain. *Front Neurosci.* 2019;13:292.
56. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:170.
57. Barisic A, Leatherdale S, Kreiger N. Importance of Frequency, Intensity, Time and Type (FITT) in Physical Activity Assessment for Epidemiological Research. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique.* 1 mai 2011;102:174-5.
58. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* août 2007;39(8):1435-45.
59. LEGER GC-L. Comment évaluer et développer vos capacités aérobies. *AREAPS;* 1993.

60. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (4).
61. OMS | Qu'entend-on par activité physique modérée ou intense? [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical\\_activity\\_intensity/fr/](https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/fr/)
62. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 10 juin 2017;14(1):75.
63. Pate RR, O'Neill JR, Lobelo F. The evolving definition of « sedentary ». *Exerc Sport Sci Rev.* oct 2008;36(4):173-8.
64. García-García F, Benito PJ, Hernando ME. Automatic Identification of Physical Activity Intensity and Modality from the Fusion of Accelerometry and Heart Rate Data. *Methods Inf Med.* 7 déc 2016;55(6):533-44.
65. Gellish RL, Goslin BR, Olson RE, McDonald A, Russi GD, Moudgil VK. Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc.* mai 2007;39(5):822-9.
66. Evelyn B, William B, J B. Le Renforcement Musculaire en Rééducation. *Kinesithérapie.* 1 janv 2003;17:69-77.
67. DOTTE. Résistances directes progressives. In: *Kinésithérapie active : Exercices thérapeutiques - 2 - Mécanographie-Poulietherapie-Renforcement musculaire.* 1979. (Plas F. et Hagron E., Paris, Masson; vol. 89).
68. Delorme TL, Watkins AL. Technics of progressive resistance exercise. *Arch Phys Med Rehabil.* mai 1948;29(5):263-73.
69. Larousse É. Définitions : fréquence - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/fr%C3%A9quence/35185>
70. OMS | Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé [Internet]. WHO. [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_recommendations/fr/](https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/fr/)
71. Zhu Y, Zhong Q, Ji J, Ma J, Wu H, Gao Y, et al. Effects of Aerobic Dance on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis JAD.* 20 févr 2020;
72. Cammisuli DM, Innocenti A, Franzoni F, Pruneti C. Aerobic exercise effects upon cognition in Mild Cognitive Impairment: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Ital Biol.* 1 juill 2017;155(1-2):54-62.
73. Dominguez JC, Del Moral MCO, Chio JOA, de Guzman MFP, Natividad BP, Decena J-PM, et al. Improving Cognition through Dance in Older Filipinos with Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(12):1136-41.
74. Liang J-H, Xu Y, Lin L, Jia R-X, Zhang H-B, Hang L. Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* mai 2018;97(20).

75. Zhu Y, Wu H, Qi M, Wang S, Zhang Q, Zhou L, et al. Effects of a specially designed aerobic dance routine on mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1691-700.
76. Qi M, Zhu Y, Zhang L, Wu T, Wang J. The effect of aerobic dance intervention on brain spontaneous activity in older adults with mild cognitive impairment: A resting-state functional MRI study. *Exp Ther Med*. janv 2019;17(1):715-22.
77. Fiatarone Singh MA, Gates N, Saigal N, Wilson GC, Meiklejohn J, Brodaty H, et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) Study—Resistance Training and/or Cognitive Training in Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Double-Sham Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 1 déc 2014;15(12):873-80.
78. Hong S-G, Kim J-H, Jun T-W. Effects of 12-Week Resistance Exercise on Electroencephalogram Patterns and Cognitive Function in the Elderly With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Sport Med*. nov 2018;28(6):500-8.
79. Lü J, Sun M, Liang L, Feng Y, Pan X, Liu Y. Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial. *Clin Interv Aging*. 2016;11:9-16.
80. van Uffelen JGZ, Chinapaw MJM, van Mechelen W, Hopman-Rock M. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. mai 2008;42(5):344-51.
81. Varela S, Ayán C, Cancela JM, Martín V. Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: a randomized pilot study: *Clin Rehabil*. 24 nov 2011.
82. Wei X, Ji L. Effect of handball training on cognitive ability in elderly with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett*. 30 avr 2014;566:98-101.
83. Lam LCW, Chau RCM, Wong BML, Fung AWT, Tam CWC, Leung GTY, et al. A 1-Year Randomized Controlled Trial Comparing Mind Body Exercise (Tai Chi) With Stretching and Toning Exercise on Cognitive Function in Older Chinese Adults at Risk of Cognitive Decline. *J Am Med Dir Assoc*. 1 juill 2012;13(6):568.
84. Lazarou I, Parastatidis T, Tsolaki A, Gkioka M, Karakostas A, Douka S, et al. International Ballroom Dancing Against Neurodegeneration: A Randomized Controlled Trial in Greek Community-Dwelling Elders With Mild Cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. déc 2017;32(8):489-99.
85. Doi T, Verghese J, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, et al. Effects of Cognitive Leisure Activity on Cognition in Mild Cognitive Impairment: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 1 août 2017;18(8):686-91.
86. Douka S, Zilidou VI, Lilou O, Tsolaki M. Greek Traditional Dances: A Way to Support Intellectual, Psychological, and Motor Functions in Senior Citizens at Risk of Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:6.
87. Bisbe M, Fuente-Vidal A, López E, Moreno M, Naya M, de Benetti C, et al. Comparative Cognitive Effects of Choreographed Exercise and Multimodal Physical Therapy in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: Randomized Clinical Trial. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;73(2):769-83.

88. 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.* nov 1975;12(3):189-98.
89. 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]. *Rev Neuropsychol.* 1 juin 2003;13:209-36.
90. Koski L, Xie H, Konsztowicz S. Improving precision in the quantification of cognition using the Montreal Cognitive Assessment and the Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr.* sept 2011;23(7):1107-15.
91. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 7 sept 2015;15:107.
92. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke.* févr 2012;43(2):464-9.
93. Magierska J, Magierski R, Fendler W, Kłoszewska I, Sobów TM. Clinical application of the Polish adaptation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test in screening for cognitive impairment. *Neurol Neurochir Pol.* 1 janv 2012;46(2):130-9.
94. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol.* 31 oct 2016;50(5):1039-52.
95. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* avr 2005;53(4):695-9.
96. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
97. Binégar DL, Hynan LS, Lacritz LH, Weiner MF, Cullum CM. Can a Direct IADL Measure Detect Deficits in Persons with MCI? *Curr Alzheimer Res.* févr 2009;6(1):48-51.
98. Kalligerou F, Fieo R, Paraskevas GP, Zalonis I, Kosmidis MH, Yannakoulia M, et al. Assessing functional status using the IADL-extended scale: results from the HELIAD study. *Int Psychogeriatr.* 10 sept 2019;1-9.
99. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* juin 1982;140:566-72.
100. Morris JC, Ernesto C, Schafer K, Coats M, Leon S, Sano M, et al. Clinical dementia rating training and reliability in multicenter studies: the Alzheimer's Disease Cooperative Study experience. *Neurology.* juin 1997;48(6):1508-10.

101. Shaik MA, Xu X, Chan QL, Hui RJY, Chong SST, Chen CL-H, et al. The reliability and validity of the informant AD8 by comparison with a series of cognitive assessment tools in primary healthcare. *Int Psychogeriatr.* mars 2016;28(3):443-52.
102. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* déc 2001;58(12):1985-92.
103. Petersen RC. Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.* août 2003;2(8):646-53.
104. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 21 sept 1963;185:914-9.
105. van Roessel S, Keijsers CJPW, Romijn MDM. Dementia as a predictor of morbidity and mortality in patients with delirium. *Maturitas.* juill 2019;125:63-9.
106. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
107. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* août 1992;83 Suppl 2:S7-11.
108. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 1 nov 2018;33(7):901-11.
109. Marvanova M. Drug-induced cognitive impairment: Effect of cardiovascular agents. *Ment Health Clin.* juill 2016;6(4):201-6.
110. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 25 avr 2018;361.
111. Lü J, Sun M, Liang L, Feng Y, Pan X, Liu Y. Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial. *Clin Interv Aging.* 2016;11:9-16.
112. Gagnon G, Hansen K, Woolmore-Goodwin S, Wells J, Borrie M, Fogarty J. Correcting the MoCA for Education: Effect on Sensitivity. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 1 sept 2013;40:678-83.
113. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement N Y N.* 2019;5:354-63.
114. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* nov 1993;43(11):2412-4.
115. Dubois B. Quelques réflexions sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Gerontol Soc.* 1 sept 2009;32 / n° 128-129(1):143-62.
116. Guelfi J-D. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Tome 1 ; Ed. médicales Pierre Fabre. 1993.

117. Suijker JJ, van Rijn M, Ter Riet G, Moll van Charante EP, de Rooij SE, Buurman BM. Minimal Important Change and Minimal Detectable Change in Activities of Daily Living in Community-Living Older People. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(2):165-72.
118. Ainsworth B, Cahalin L, Buman M, Ross R. The current state of physical activity assessment tools. *Prog Cardiovasc Dis*. févr 2015;57(4):387-95.
119. Gillinov S, Etiwy M, Wang R, Blackburn G, Phelan D, Gillinov AM, et al. Variable Accuracy of Wearable Heart Rate Monitors during Aerobic Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(8):1697-703.
120. Pasadyn SR, Soudan M, Gillinov M, Houghtaling P, Phelan D, Gillinov N, et al. Accuracy of commercially available heart rate monitors in athletes: a prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. août 2019;9(4):379-85.
121. Crabieres A. Cahier d'observation: optimiser les recueils de donnée, remplir un CRF. URC Paris Nord - Formation DU. Janvier 2012; 64.
122. Les missions de la CNIL | CNIL [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/les-missions-de-la-cnil>
123. LeeM-les entreprises du médicament. Les études cliniques en 20 questions. Atelier presse « Essais Cliniques » - 19 mai 2011; 11.
124. Stigler SM. Chapter 24 - P.S. Laplace, Théorie analytique des probabilités, first edition (1812); Essai philosophique sur les probabilités, first edition (1814). In: Grattan-Guinness I, Cooke R, Corry L, Crépel P, Guicciardini N, éditeurs. *Landmark Writings in Western Mathematics 1640-1940*. Amsterdam: Elsevier Science; 2005; p. 329-40.
125. Kohler F. Statistiques et essais cliniques. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale- ALN Editions, Nancy, France. 2013: Hegel Vol. 3 N° 1.
126. Code de la santé publique - Article L1121-1. Code de la santé publique.
127. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 mars 5, 2012.
128. CDR Licensing [Internet]. Office of Technology Management. 2019 [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://otm.wustl.edu/for-industry/tools/cdr-licensing/>
129. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
130. Code de la santé publique - Article L1110-4. Code de la santé publique.
131. Code de la santé publique - Article R1123-61. Code de la santé publique.
132. Code de la santé publique - Article L1111-2. Code de la santé publique.
133. Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>

134. van der Wardt V, Hancox J, Gondek D, Logan P, Nair R das, Pollock K, et al. Adherence support strategies for exercise interventions in people with mild cognitive impairment and dementia: A systematic review. *Prev Med Rep.* sept 2017;7:38-45.
135. Spildooren J, Speetjens I, Abrahams J, Feys P, Timmermans A. A physical exercise program using music-supported video-based training in older adults in nursing homes suffering from dementia: a feasibility study. *Aging Clin Exp Res.* févr 2019;31(2):279-85.
136. Maddigan ME, Sullivan KM, Halperin I, Basset FA, Behm DG. High tempo music prolongs high intensity exercise. *PeerJ.* 2019;6.
137. Achten J, Jeukendrup AE. Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med Auckl NZ.* 2003;33(7):517-38.
138. Giles DA, Draper N. Heart Rate Variability During Exercise: A Comparison of Artefact Correction Methods. *J Strength Cond Res.* mars 2018;32(3):726-35.
139. Yakel JP, Meacham KJ, Glave AP, Didier JJ, Williams ML, Waters C, et al. Accuracy of smartphone application to monitor heart rate. *J Sports Med Phys Fitness.* août 2019;59(8):1281-4.
140. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
141. Chung P-K, Zhao Y, Liu J-D, Quach B. A BRIEF NOTE ON THE VALIDITY AND RELIABILITY OF THE RATING OF PERCEIVED EXERTION SCALE IN MONITORING EXERCISE INTENSITY AMONG CHINESE OLDER ADULTS IN HONG KONG. *Percept Mot Skills.* déc 2015;121(3):805-9.
142. Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, Smits T, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC. 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 Res Rev.* 2017;40:75-83.

## Annexe 1: MMSE (version française consensuelle GRECO)

**Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)****Orientation** / 10

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

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

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

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

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

**Apprentissage** / 3

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

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

Répéter les 3 mots.

**Attention et calcul** / 5

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

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

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

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

**Rappel** / 3

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

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

**Langage** / 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?\*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?\*\*

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »\*\*\*

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

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

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

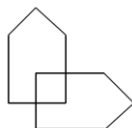
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

**Praxies constructives** / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »



[http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/chamontin/2010\\_2011/169/MMS.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/chamontin/2010_2011/169/MMS.pdf)

Instructions :

[file:///C:/Users/MEYEL/Downloads/The Mini Mental State MMS French standardization a.pdf](file:///C:/Users/MEYEL/Downloads/The%20Mini%20Mental%20State%20MMS%20French%20standardization%20a.pdf)

Annexe 2 : MoCA test

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

[https://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-French\\_7\\_1.pdf](https://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-French_7_1.pdf)

Instruction du test :

[https://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Instructions-French\\_version\\_7.2.pdf](https://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Instructions-French_version_7.2.pdf)

### Annexe 3 : Calendrier détaillé du protocole

Groupes Jours	Groupe 1 (30 minutes 3x/sem)	Groupe 2 (60 minutes 2x/sem)
J1	*	*
J2	X	X
J4	X	
J6	X	X
J8		
J10	X	X
J12	X	
J14	X	X
J16		
J18	X	X
J20	X	
J22	X	X
J24		
J26	X	X
J28	X	
J30 = M1	X	X
J32		
J34	X	X
J36	X	
J38	X	X
J40		
J42	X	X
J44	X	
J46	X	X
J48		
J50	X	X
J52	X	
J54	X	X
J56		
J58	X	X
J60 = M2	X	
J62	X	X
J64		
J66	X	X
J68	X	
J70	X	X
J72		
J74	X	X
J76	X	
J78	X	X
J80		
J82	X	X
J84	X	
J86	X	X

J88		
J90 = M3	X *	X *
J92	X	
J94	X	X
J96		
J98	X	X
J100	X	
J102	X	X
J103		
J104	X	X
J106	X	
J108	X	X
J110		
J112	X	X
J114	X	
J116	X	X
J118		
J120 = M4	X	X
J122	X	
J124	X	X
J126		
J128	X	X
J130	X	
J132	X	X
J134		
J136	X	X
J138	X	
J140	X	X
J142		
J144	X	X
J146	X	
J148	X	X
J150 = M5		
J152	X	X
J154	X	
J156	X	X
J158		
J160	X	X
J162	X	
J164	X	X
J166		
J168	X	X
J170	X	
J172	X	X
J174		
J176	X	X
J178	X	
J180 = M6	X *	X*
M12	*	*

## Annexe 4 : Démarches réglementaire en fonction du projet – INSERM

### DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales			
Promoteur			
Catégorie 1 Recherches interventionnelles	Catégorie 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	Catégorie 3 Recherches non interventionnelles	
Le code Sté Publique jusqu'en oct. 2018 puis Règlement EU	Loi Jardé		
Recherche sur des médicaments <i>(RE : intervention à risque et faible intervention)</i>	Recherches ne portant pas sur des médicaments <i>(autres produits de santé et hors produits de santé)</i>	Recherches à risque minime ❶ <i>Hors produits de santé ou produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation</i>	Recherches observationnelles
Enregistrement (n°EudraCT)	Enregistrement (n°ID-RCB) (site ANSM)		
Autorisation ANSM <i>(ou UE pour le RE)</i>	Autorisation ANSM	Information ANSM (Envoi du résumé et avis du CPP)	
Avis du CPP <i>(Avis éthique de chaque Etat membre pour RE)</i> Information et <u>Consentement écrit libre et éclairé</u>	Avis du CPP Information et <u>Consentement écrit libre et éclairé</u>	Avis du CPP Information et <u>Consentement exprès (écrit ou oral) libre et éclairé</u> ❷❸	Avis du CPP Information et <u>déclaration de non opposition libre et éclairé</u> ❹
CNIL : Engagement de conformité MR001 Ou autorisation/ déclaration CNIL	CNIL : Engagement de conformité MR001 Ou autorisation/déclaration CNIL		CNIL : Engagement de conformité MR003 Ou Engagement de conformité MR001 si consentement Ou autorisation/déclaration CNIL
Assurance			

❶ Définies par arrêté du 18/11/2016  
 ❷ Consentement écrit : Recherches entrant de le champ de la loi Bioéthique  
 ❸ Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence  
 RE : recherche européenne

Les recherches portant sur des données existantes avec changement de finalité et des éléments biologiques existants ne font pas parties des recherches sur la personne humaine telles que définies dans ce tableau

## Annexe 5 : Déclaration normale à la CNIL : numéro cerfa 13809 \* 06

[https://www.formulaires.service-public.fr/gf/cerfa\\_13809.do](https://www.formulaires.service-public.fr/gf/cerfa_13809.do)

Annexe 6 : Lettre d'information et formulaire de non opposition (les éléments en **bleu** seront à compléter)

Etude la prise en charge des patients Mild Cognitive Impairment (MCI)

« **Nom du protocole** »

N° EudraCT:.....

Investigateur coordonnateur	Promoteur
<b>Nom, Adresse de contact, numéro de téléphone</b>	<b>Nom, Adresse de contact, numéro de téléphone</b>

Ce document est remis aux patients dont la participation (après accord oral) est tracée dans le dossier médical.

Un exemplaire est conservé hors du dossier médical avec les documents de l'étude.

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche visant à évaluer une prise en charge pour les patients avec des troubles cognitifs légers (MCI).

Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ce document vous informant des différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à la personne qui vous propose l'étude.

Votre participation à cette recherche est entièrement volontaire et vous avez le droit de vous opposer à y participer, à tout moment de l'étude. Dans ce cas-là, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

**Pourquoi cette recherche?**

La population de MCI est sujette à des risques plus importants de développer des démences dans le futur. Différentes prises en charges médicamenteuse ou non sont possibles.

**Quel est l'objectif de cette recherche?**

L'objectif de cette recherche d'évaluer l'évolution de l'intervention au cours du temps sur vos troubles cognitifs.

**Comment va se dérouler cette recherche?**

La recherche se fait sur plusieurs lieux. Elle va se dérouler sur 12mois et le nombre de sujet sera de 99 personnes.

Diverses testes vous seront demandé et une intervention vous sera proposée.

<b>Qui peut participer ?</b>	<b>Les patients ayant les critères suivant ne pourront pas être inclus dans l'étude :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient masculin ou féminin d'âge supérieur à 65 ans</li> <li>- Patient répondant aux diverses critères MCI (tests et recueil d'informations)</li> <li>- Patient pouvant être suivi sur 12 mois, nécessité d'être assez libre sur les 6 premier mois</li> <li>- Patient affilié à un régime de sécurité sociale</li> <li>- Patient ayant reçu une information éclairée sur l'étude et ayant donné sa non opposition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Personne de moins de 65 ans</li> <li>- Personne démente</li> <li>- Patient sous tutelle, curatelle ou privé de liberté</li> <li>- Patient en incapacité de comprendre le protocole</li> <li>- Prendre des médicaments modifiant la cognition (dans les 6mois)</li> <li>- Participer à un autre essai.</li> <li>- Les patients ayant des problèmes cardio-respiratoire, musculo-squelettique, orthostatique et équilibre</li> </ul>

### **Que vous demandera-t-on ?**

- Préalablement à l'inclusion :  
Votre médecin jugeant que vous pouvez y participer vous fera passer plusieurs tests (MoCA, CDR, MMSE, IADL).
- Lors du premier jour :  
Nous recueillerons votre consentement, puis vos informations caractéristiques (âge, genre, ancienne profession, prise de médicaments). Ces données ainsi que vos tests précédemment passés seront enregistrées et anonymisées. Un groupe d'étude vous sera désigné.
- Déroulé de l'intervention :  
Une activité physique s'effectuera jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois. Vous repasserez les tests effectués initialement au 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup>. Ces questionnaires seront remplis avec l'aide d'un soignant.
- Lors de la visite de contrôle à 12 mois :  
Vous repasserez les tests effectués initialement avec l'aide d'un soignant. Il y aura donc une période sans intervention à proprement parler entre le 6<sup>ème</sup> mois et la visite de contrôle.

### **Quels sont les inconvénients possibles?**

Contrainte temporelle pour les interventions et test. Suivi sur 12 mois.

### **Quels sont vos droits ?**

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez ne pas y participer ou vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche à laquelle ..... vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles et de réaliser une intervention comprenant un exercice physique. Ces éléments mis en œuvre vont nous permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présentée. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au gestionnaire de la recherche. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

De plus avant la réalisation de cette étude, il sera obtenu une autorisation auprès de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés).

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi Politique de Santé Publique :

- Cette recherche aura obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (nom du CPP et date de l'avis)
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.
- Toute nouvelle information arrivant en cours d'étude et susceptible de modifier votre décision sur la participation à cette étude vous sera communiquée dans les meilleurs délais.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, merci d'en informer le médecin vous ayant présenté l'étude.

Nom/Prénom du patient : .....

Date de naissance : .....

Date de délivrance de l'information : ...../...../.....

Nom de la personne ayant donné l'information : .....

Je, soussigné(e) atteste que le/la patient(e) a reçu l'information concernant le protocole de recherche, qu'il ne s'oppose pas à la participation à l'étude et au recueil de ses données dans le cadre de l'étude.

Signature de la personne ayant donné l'information :