

THESE CIFRE

---

En vue de l'obtention du grade de  
DOCTEUR de L'UNIVERSITE DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR

**DEBOVE Lola**

**Effets de la maladie d'Alzheimer sur le contrôle postural et la  
locomotion et bienfaits de l'activité physique régulière**

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 décembre 2016

---

JURY :

**Yves ROLLAND**, Professeur (PU-PH), Université de Toulouse 3, Rapporteur

**Philippe PERRIN**, Professeur (PU, PH), Université de Lorraine, Rapporteur

**Frédéric NOE**, Maître de Conférences, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Membre

**Alain HAMAOU**, Maître de Conférences (HDR), Institut National Universitaire d'Albi, Membre

**Thierry PAILLARD**, Professeur, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Directeur

## **Remerciements**

*Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse le Professeur Thierry Paillard, pour m'avoir accordé sa confiance pour ce projet de thèse et m'avoir accueillie au sein du Laboratoire Mouvement, Equilibre Performance et Santé de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour. Je suis reconnaissante pour m'avoir guidée, conseillée et soutenue durant tout ce travail.*

*Je remercie les professeurs Philippe Perrin et Yves Rolland pour accepter de rapporter ce travail de thèse*

*Ainsi que les membres du jury, les docteurs Frédéric Noé et Alain Hamaoui*

*Je remercie le conseil départemental et l'Agence Nationale de la Recherche et de la Technologie qui ont permis de financer ces travaux de recherche.*

*Je souhaite exprimer toute la gratitude envers le centre hospitalier de Tarbes-Lourdes en particulier le docteur Couderc, le docteur Gasnier, le docteur Gait, et le docteur Père Saun ainsi que les cadres supérieurs de santé qui ont également porté ce projet Mr Jonet et Mme Vergez. Je remercie également l'équipe des rééducateurs du pôle personnes âgées de Lourdes qui ont participé aux travaux de la thèse.*

*Merci également à Madame Noëlle Bru, directrice de l'UFR sciences et techniques de la Côte basque et enseignant chercheur du laboratoire de mathématiques et de leurs applications de Pau pour avoir guidée dans la réalisation des statistiques de mes études.*

*Je souhaite remercier Julien Maître et Frédéric Noé enseignants chercheurs du Laboratoire Mouvement, Equilibre Performance et Santé de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour pour leurs nombreux conseils et je remercie également tous les membres du STAPS (enseignants et personnel) pour leur sympathie et les moments partagés pendant toutes ces années.*

*Je souhaite exprimer ma gratitude aux sujets qui ont participé aux études, merci pour l'investissement dont ils ont fait part en dépit de leur maladie. Ces moments partagés sont des souvenirs précieux à mes yeux.*

*Merci à mes collègues doctorants Hervé Farfal, Mohamed Kadri et Karim Korchí et Betty Hachard pour la bonne humeur de notre équipe et les moments merveilleux passés ensemble.*

*Enfin je remercie ma famille, mes parents mes frères et mon conjoint Marc qui m'ont soutenue, écoutée, conseillée, chaque jour pendant ces trois années.*

# Sommaire

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liste des abréviations .....                                                   | 9         |
| <b>Partie I : Introduction Générale .....</b>                                  | <b>11</b> |
| Introduction .....                                                             | 12        |
| <b>Chapitre I : Cadre théorique.....</b>                                       | <b>15</b> |
| <b>1   Le contrôle postural et la locomotion .....</b>                         | <b>15</b> |
| 1.1 Définition.....                                                            | 15        |
| 1.2 Le contrôle postural .....                                                 | 15        |
| 1.3 La locomotion.....                                                         | 17        |
| <b>2   Le vieillissement.....</b>                                              | <b>20</b> |
| 2.1 Définition.....                                                            | 20        |
| 2.2 Le vieillissement neurophysiologique .....                                 | 21        |
| 2.2.1 Le système nerveux .....                                                 | 21        |
| 2.2.2 Le système neuromusculaire .....                                         | 22        |
| 2.3 Conséquences fonctionnelles sur le contrôle postural et la locomotion..... | 23        |
| 2.3.1 Le contrôle postural.....                                                | 23        |
| 2.3.2 La locomotion .....                                                      | 25        |
| 2.4 Les effets de l'activité physique sur le vieillissement .....              | 26        |
| 2.4.1 Les différents types d'activité physique .....                           | 27        |
| 2.4.2 Activité physique et risque de chute.....                                | 29        |
| 2.4.3 Activité physique et déclin cognitif .....                               | 30        |

|          |                                                                                                          |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3</b> | <b>La maladie d'Alzheimer .....</b>                                                                      | <b>32</b> |
| 3.1      | Définition.....                                                                                          | 32        |
| 3.2      | Rythmes circadiens.....                                                                                  | 33        |
| 3.3      | Conséquences fonctionnelles.....                                                                         | 34        |
| 3.3.1    | Sur le plan cognitif .....                                                                               | 34        |
| 3.3.2    | Sur le plan moteur .....                                                                                 | 36        |
| 3.3.2.1  | Le contrôle postural .....                                                                               | 36        |
| 3.3.2.2  | La locomotion .....                                                                                      | 37        |
| <b>4</b> | <b>Activité physique et maladie d'Alzheimer .....</b>                                                    | <b>38</b> |
| 4.1      | Les effets préventifs .....                                                                              | 38        |
| 4.2      | Les effets protecteurs.....                                                                              | 39        |
| 4.3      | Les effets sur le contrôle postural et la locomotion.....                                                | 41        |
| 4.3.1    | Le contrôle postural.....                                                                                | 41        |
| 4.3.2    | La locomotion .....                                                                                      | 41        |
|          | <b>Chapitre II : L'objectif des travaux .....</b>                                                        | <b>43</b> |
|          | <b>Partie II : Présentation des travaux.....</b>                                                         | <b>46</b> |
|          | Premier article: The impact of time of day on the gait and balance control of Alzheimer's patients ..... | 47        |
| 1.       | Abstract.....                                                                                            | 48        |
| 2.       | Introduction .....                                                                                       | 49        |
| 3.       | Materials and Methods .....                                                                              | 51        |
| 3.1.     | <i>Subjects</i> .....                                                                                    | 51        |

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2. Procedure .....                                                                                              | 52 |
| 3.3. Postural control .....                                                                                       | 53 |
| 3.4. Gait.....                                                                                                    | 53 |
| 3.5. Statistical analyses .....                                                                                   | 54 |
| 4. Results .....                                                                                                  | 54 |
| 4.1 Balance control .....                                                                                         | 54 |
| 4.2 Gait.....                                                                                                     | 56 |
| 5. Discussion.....                                                                                                | 58 |
| 6. Conclusion.....                                                                                                | 61 |
| Deuxième article: Physical activity counteracts the effects of age and Alzheimer disease on postural control..... |    |
| 1. Abstract.....                                                                                                  | 64 |
| 2. Introduction .....                                                                                             | 65 |
| 3. Materials and methods.....                                                                                     | 66 |
| 3.1. Subjects .....                                                                                               | 66 |
| 3.2. Postural control .....                                                                                       | 67 |
| 3.3. Statistical analyses .....                                                                                   | 68 |
| 4. Results .....                                                                                                  | 68 |
| 5. Discussion.....                                                                                                | 69 |
| 6. Conclusion.....                                                                                                | 71 |

|                                                                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Troisième article: Physical outcomes are of benefit to ADL only after a long training in Alzheimer subjects ..... | 72        |
| 1. Abstract.....                                                                                                  | 73        |
| 2. Introduction .....                                                                                             | 74        |
| 3. Methods .....                                                                                                  | 76        |
| 3.1 Procedure .....                                                                                               | 76        |
| 3.2 ADL .....                                                                                                     | 77        |
| 3.3 Grip strength .....                                                                                           | 77        |
| 3.4 Postural control .....                                                                                        | 77        |
| 3.5 Gait.....                                                                                                     | 78        |
| 3.6 Statistical analyses .....                                                                                    | 78        |
| 4. Results .....                                                                                                  | 79        |
| 5. Discussion.....                                                                                                | 86        |
| 6. Conclusion.....                                                                                                | 90        |
| <b>Partie III: Discussion et conclusion .....</b>                                                                 | <b>91</b> |
| <b>Chapitre I : Discussion générale .....</b>                                                                     | <b>92</b> |
| 1. Impact du moment de la journée sur le contrôle postural et la locomotion.....                                  | 92        |
| 2. Effets de l'AP régulière sur le contrôle postural .....                                                        | 95        |
| 3. Suivi des effets de l'AP à long terme contre la MA.....                                                        | 96        |
| 4. Transferts des effets physiologiques générés par l'AP sur l'autonomie du sujet Alzheimer .....                 | 98        |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Chapitre II : Conclusion générale et perspectives</b> .....        | 100 |
| <b>Références</b> .....                                               | 102 |
| <b>Annexes</b> .....                                                  | 122 |
| Annexe n°1 : Test du Mini Mental State of Examination .....           | 123 |
| Annexe n°2: Test de l'ADL (Activities of Daily Living).....           | 125 |
| Annexe n°3 : Test du contrôle postural sur plate forme de force ..... | 127 |
| Annexe n°4: Test du Hand grip .....                                   | 129 |
| Annexe n°5 : Test du locomètre .....                                  | 130 |

# Liste des abréviations

A group : « Active group » ou sujets diagnostiqués atteints de la maladie Alzheimer et pratiquant de l'activité physique.

AA : « Alzheimer active » ou sujets diagnostiqués atteints de la maladie Alzheimer et pratiquant de l'activité physique.

ADL : «Activity daily living» ou activités de la vie quotidienne

AFDHA : association francophone des droits de l'homme âgé Alzheimer

ANA : « Alzheimer non active » ou sujets diagnostiqués atteints de la maladie Alzheimer et ne pratiquant pas d'activité physique.

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

AP : Activité physique

BMI : « Body mass index » ou indice de masse corporelle

C group : « Control group » ou personnes âgées saines et ne pratiquant pas d'activité physique

CG : Centre de gravité

COP : « Center of foot pressure » ou centre de pression des pieds

COP surface ou SCOP: « Center of foot pressure displacement surface area » ou surface des déplacements du centre de pression des pieds

COPX velocity : « Center of foot pressure displacement velocity on the medio-lateral axis » ou vitesse moyenne de déplacement du centre de pression des pieds sur l'axe médio latéral

COPY velocity : « Center of foot pressure displacement velocity on the anteroposterior axis » ou vitesse moyenne de déplacement du centre de pression des pieds sur l'axe antéropostérieur

HNA : « Healthy non active » personnes âgées saines et ne pratiquant pas d'activité physique.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MA : Maladie d'Alzheimer

MMSE : Mini Mental States Examination

NA group : « Non active group» ou sujets diagnostiqués atteints de la maladie Alzheimer et ne pratiquant pas d'activité physique

NS : non significatif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

VCOP : Vitesse de déplacement du centre de pression

## **Partie I : Introduction Générale**

## **Introduction**

Les démences touchent 18% des personnes âgées de plus de 75 ans et 45% des plus de 90 ans (Direction Générale de la Santé, 2007). Une fois la maladie diagnostiquée, l'espérance de vie des patients se situe entre 5 et 8 ans (Direction Générale de la Santé, 2007). Ces pathologies affectent leur autonomie et engendrent de nombreuses répercussions sur leur entourage (Guelfi et al., 1996 ; Rombard, 2011). La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative progressive, avec une prévalence de 44 millions de personnes à travers le monde en 2015, et ce chiffre estimé risque de doubler d'ici 2050 (Van Cauwenberghe et al., 2015). Malgré la progression constante des recherches scientifiques depuis de nombreuses années, il n'y aurait actuellement aucun traitement efficace capable de guérir ou ralentir la progression de la MA (Folch et al., 2016). Plus récemment, des stratégies de prévention de la MA non pharmacologiques sont apparues. Il s'agit d'interventions sur le mode de vie comme la pratique d'activité physique (AP) (Pitkala et al., 2013 ; Law et al., 2013 ; Jedrzejewski et al., 2014), les exercices cognitifs (Buschert et al., 2010), la musicothérapie (Groene, 1999 ; Mathews, 2001 ; Satoh, 2014), les activités de socialisation (Maci, 2012) et l'alimentation hypocalorique (Mendiola-Precoma et al., 2016).

La MA est un problème important de santé publique qui nécessite de faciliter l'accès aux stratégies de prévention dans le but de réduire son risque de développement. Parmi ces stratégies de prévention l'AP permet déjà chez le sujet âgé sain d'améliorer son autonomie au quotidien et de réduire son risque de chute. Ses effets chez le sujet Alzheimer existent de toute évidence (e.g. Rolland et al., 2007) mais ils restent à quantifier précisément dans le but de définir une prise en charge optimale des patients atteints de cette maladie. On peut se demander si les activités motrices fondamentales (contrôle postural et locomotion) et les activités de la vie quotidienne (ADL) des sujets Alzheimer qui pratiquent de l'AP diffèrent de celles des sujets Alzheimer inactifs. On peut également se demander comment évolue dans le

temps l'effet de l'AP chez les sujets Alzheimer (i.e. sujets Alzheimer actifs) par rapport aux sujets Alzheimer et aux sujets sains inactifs. Enfin, sachant que les sujets Alzheimer présentent des troubles du comportement (troubles psycho-comportementaux) variables selon les moments de la journée (Khachiyants et al., 2011), on peut se demander en préambule avant toute initiative d'intervention en termes d'AP, si ces activités motrices fondamentales i.e. contrôle postural et locomotion, varient parallèlement à ces troubles. Cela permettrait d'identifier éventuellement les moments de la journée les plus propices à l'AP (s'il y en a) ainsi que les moments les plus critiques en termes de risque de chute.

Sur la base de ces interrogations, les objectifs de ce travail doctoral ont été d'apporter des éléments de réponse relatifs aux effets de l'AP sur le contrôle postural et la locomotion chez les sujets Alzheimer ainsi qu'à leur évolution sur le long terme en tenant compte des moments de la journée au cours desquels les séances d'AP et les évaluations posturales et locomotrices ont été réalisées.

Ainsi, trois études ont été réalisées dont les buts successifs ont été de :

- ① analyser l'évolution circadienne du contrôle postural et de la locomotion chez des sujets atteints de la MA,
- ② quantifier les effets de l'AP sur le contrôle postural et la locomotion chez des sujets atteints de la MA,
- ③ étudier la résultante entre les effets de la pratique physique régulière sur le contrôle postural et la locomotion (i.e. chez des sujets Alzheimer actifs) et les effets délétères de la MA cumulés à ceux du vieillissement (i.e. chez des sujets Alzheimer inactifs) sur le long terme.

La première étude visait à évaluer le contrôle postural et la locomotion à différents moments de la journée (en hiver) afin d'observer l'évolution de ces fonctions motrices au cours de la journée et principalement le soir au moment de la tombée de la nuit. En effet, en hiver lorsque les jours sont plus courts, les personnes atteintes de MA peuvent présenter une hyperactivité et une hyperexcitation en soirée appelée syndrome du coucher de soleil. Dans une seconde étude, les effets de l'AP sur le contrôle postural et la locomotion ont été étudiés en comparant un groupe de sujets Alzheimer actifs, un groupe de sujets Alzheimer non actifs ainsi qu'un groupe de sujet sain du même âge également inactif. Enfin, une troisième étude a permis de comparer ces trois groupes sur une période de 30 mois en termes de contrôle postural et de locomotion, tout en analysant simultanément les répercussions de la pratique de l'AP sur l'autonomie dans la vie quotidienne.

Ce travail s'articule autour de trois parties. Une première partie présente l'analyse des données de la littérature relatives aux différents aspects théoriques impliqués dans ce travail c'est-à-dire les activités posturales et locomotrices, le vieillissement, la MA et les effets de l'activité physique chez les sujets Alzheimer. Une seconde partie présente les trois études menées au cours du travail de recherche. Enfin, une troisième partie est composée d'une discussion générale mettant en relation les résultats des différentes études et permettant d'identifier les effets que peut éventuellement induire l'AP sur le contrôle postural, la locomotion et l'autonomie au quotidien des sujets Alzheimer. Cette troisième partie présente également une conclusion générale permettant de répondre aux hypothèses initiales ainsi que de proposer de nouvelles perspectives de recherche.

# **Chapitre I : Cadre théorique**

## **1 Le contrôle postural et la locomotion**

### **1.1 Définition**

La posture peut être définie comme la position des différents segments du corps à un moment donné et l'équilibre comme le maintien du centre de masse de corps au-dessus de la base de soutien afin d'éviter sa chute. Ainsi, le contrôle postural caractérise la faculté de maintenir une organisation segmentaire particulière sans tomber.

La locomotion caractérise l'ensemble des mouvements segmentaires impliqués dans le mouvement global que représente le déplacement du corps dans l'espace.

### **1.2 Le contrôle postural**

La station debout bipodale chez l'homme est à la fois soutien et préparation au mouvement et fonction d'interface avec le monde extérieur pour la perception et l'action (Berthoz, 1997). L'ensemble des mécanismes qui permet le maintien de la station debout constitue la fonction d'équilibration. L'équilibration humaine est un processus de rétablissement permanent de l'équilibre. En effet, une attitude posturale n'est jamais acquise durablement. Une première cause évoquée concerne les mouvements liquidiens et les contractions musculaires cardiaques et respiratoires. Ces activités physiologiques induisent des oscillations corporelles. Le corps subit constamment des déformations, aussi petites soient-elles. Ce phénomène contribue à modifier son état de repos et perturbe sans cesse son équilibre. Selon Bouisset et Duchêne (1994) les perturbations dues à la respiration seraient de faibles importances et ne peuvent expliquer à elles seules les oscillations posturales du sujet. L'étude de De Luca et al. (1982)

corrobore cette hypothèse puisqu'elle montre que le système neuromusculaire est incapable de maintenir une tension constante, ce qui pourrait représenter la cause essentielle des oscillations du corps en posture érigée.

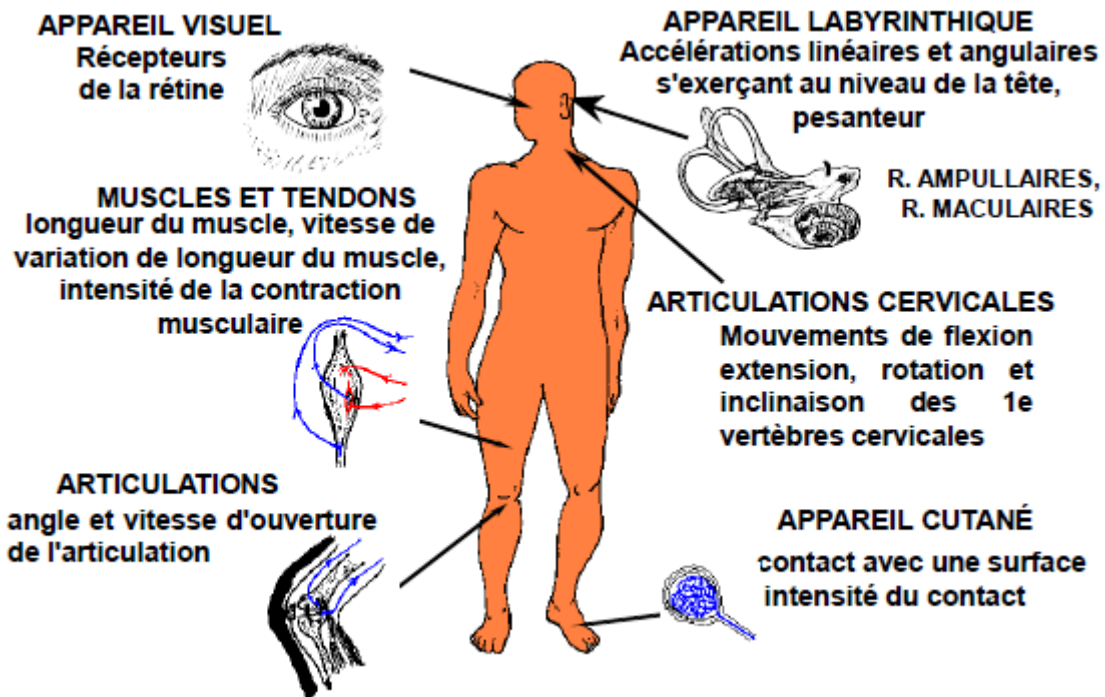


Figure 1 : Les systèmes sensoriels impliqués dans le contrôle des activités posturales et locomotrices.

Le contrôle de la posture ou contrôle postural repose sur une boucle d'adaptation (intégrée dans un programme moteur) sollicitée en permanence dès que le sujet est en position orthostatique (Massion, 1994). Il implique la réception d'informations provenant de multiples récepteurs ou capteurs (Figure 1) que sont les yeux, les propriocepteurs céphaliques de l'appareil vestibulaire, les récepteurs somesthésiques cutanés, les propriocepteurs myoarticulaires ainsi que les récepteurs articulaires situés dans les capsules et les ligaments. Les récepteurs sont sensibles à la position et à la vitesse des mouvements des segments corporels et des articulations. L'intégration centrale des informations sensorielles se traduit par le retour de messages nerveux aux muscles squelettiques (Berthoz, 1997 ; Massion, 1994).

Le contrôle postural représente une composante essentielle de la motricité humaine (Bouisset et Zattara, 1987) qui permet de répondre aux besoins du quotidien. Il peut être quantifié au travers de l'analyse des mouvements du centre de masse du corps du sujet, des déplacements de son centre des pressions des pieds, des déplacements de ses différents segments corporels, de l'activité de ses muscles extenseurs (et fléchisseurs). Les techniques cinétiques, cinématiques, accélérométriques, goniométriques, baropodométriques, et électromyographiques constituent actuellement les techniques les plus utilisées pour caractériser le contrôle postural d'un sujet. L'analyse qualitative consiste à décrire comment le contrôle postural est organisé par rapport aux aspects mécaniques (organisation segmentaire) et neurophysiologiques (contributions sensorielles et leurs intégrations ainsi que la commande motrice).

### **1.3 La locomotion**

La locomotion appelée plus couramment la marche est une translation de l'ensemble du corps, consécutive à des mouvements de rotation segmentaire. Elle résulte d'une activité alternée des membres inférieurs, assurant simultanément le maintien de l'équilibre et la propulsion (Outrequin, 1991 ; Perry, 1992). Elle répond à plusieurs exigences, d'une part, propulser le corps vers l'avant et maintenir l'équilibre en condition statique et dynamique, et d'autre part, coordonner la posture et l'équilibre tout en s'adaptant aux contraintes de l'environnement extérieur. Dans la littérature, le cycle de la marche est généralement décomposé en deux phases principales (Figure 2) : la phase d'appui (lorsque la jambe est sur le sol) et la phase d'oscillation (lorsque la jambe quitte le sol) (Chao et al., 1983 ; Pierrot-Desseiligny et al., 1993).

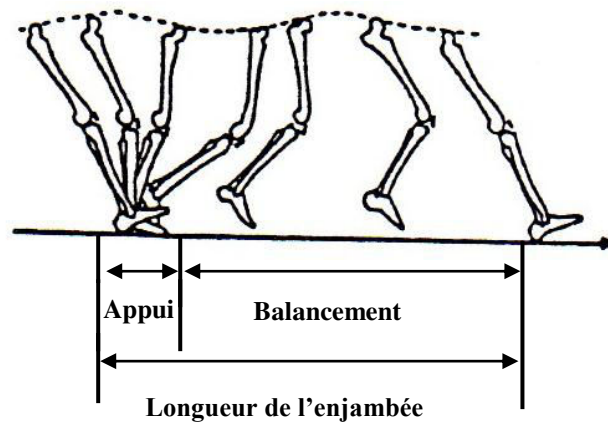


Figure 2 : Représentation des différents paramètres caractérisant un cycle de marche pour le membre inférieur droit.

La marche comprend 4 temps (double appuis, appui monopodal droit, double appuis et appui monopodal gauche). Ce cycle peut être défini par des paramètres temporels (temps d'appui et temps de balancement) et des paramètres spatiaux (longueur de pas et longueur d'enjambée). Ces paramètres spatio-temporels peuvent être caractérisés par le schéma ci-dessous (Figure 3).

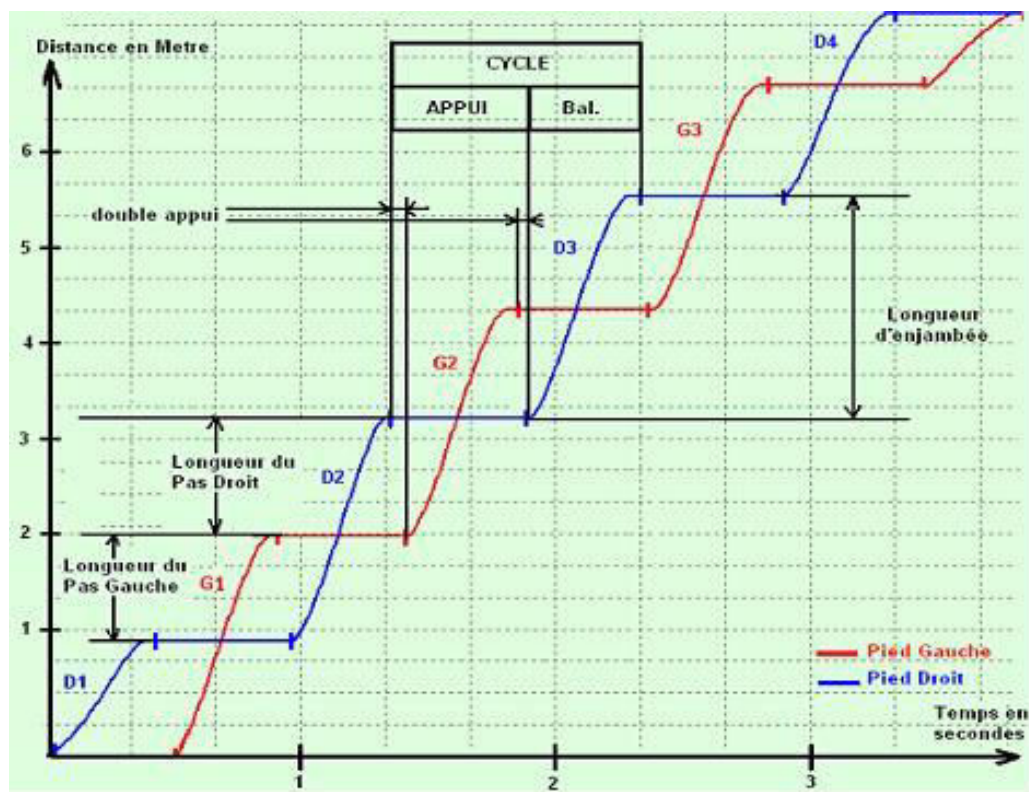


Figure 3 : Caractérisation des paramètres spatio-temporels du cycle de marche

A partir des paramètres spatio-temporels mesurés, le dispositif calcule : la cadence (nombre d'enjambées par minute), la vitesse de marche (produit de la longueur de l'enjambée par la cadence), ainsi que les vitesses moyenne et maximale de balancement, la vitesse de ramener du pied et la vitesse de passage du pied. Ces paramètres sont reportés dans le tableau (Tableau 1) ci-dessous.

| <b>Paramètres du cycle de marche</b> | <b>Unités</b>                  |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Paramètres spatiaux</b>           |                                |
| Longueur d'enjambée                  | m                              |
| Longueur du pas                      | m                              |
| <b>Paramètres temporels</b>          |                                |
| Temps total du cycle                 | s                              |
| Temps d'appui total                  | s et % du temps total du cycle |
| Temps de double appui                | s et % du temps d'appui total  |
| Temps de balancement                 | s et % du temps total du cycle |
| Temps de ramené du pied              | s et % du temps de balancement |
| Temps de passage du pied             | s et % du temps de balancement |
| <b>Cadence</b> totale                | nombre d'enjambées /min        |
| <b>Vitesses</b>                      |                                |
| Vitesse de marche                    | m/min et km/h                  |
| Vitesse moyenne de balancement       | m/s                            |
| Vitesse maximum de balancement       | m/s                            |
| Vitesse de ramener du pied           | m/s                            |
| Vitesse passage du pied              | m/s                            |

Tableau 1 : Description des paramètres d'un cycle de marche.

## 2 Le vieillissement

### 2.1 Définition

Le vieillissement s'accompagne de modifications structurelles et fonctionnelles évolutives de l'organisme qui limitent les capacités d'adaptation de l'individu en diminuant l'efficacité de ses mécanismes de régulation (INSERM, 2008). La dégradation progressive et inévitable des fonctions vitales qui définit la sénescence peut aboutir à un stade d'involution très avancé. Cette involution se traduit par une perte d'autonomie et par une augmentation de la dépendance, du risque de chute et de fracture. Afin de limiter ou d'éviter la dépendance, l'entretien de l'organisme est vital afin de maintenir le plus longtemps possible le fonctionnement des organes essentiels. Le vieillissement affecte globalement toutes les fonctions de l'organisme mais l'amplitude et la vitesse de ses effets varient selon les individus. Les muscles striés squelettiques (effecteurs des mouvements), les os, les structures cérébrales (impliquées dans la vie sociale et dans la programmation motrice) sont dégradés. La structure et les fonctions d'autres organes s'altèrent également, notamment les poumons, le cœur et le réseau vasculaire dont les fonctions permettent d'assurer le transfert de l'oxygène aux muscles et aux différents organes (ANSES, 2016). La composition corporelle se modifie avec l'avancée en âge, avec une baisse de masse maigre et une augmentation de masse grasse (Cederholm et al., 2013). L'atrophie musculaire se caractérise par une perte de tissu musculaire associée à une altération des fonctions du muscle. La sarcopénie peut alors se définir comme la baisse de la masse musculaire associée à une diminution de la force musculaire et de la performance motrice, indépendante de la perte de masse musculaire (Mc Llean et al., 2015).

Le processus de vieillissement demeure complexe et multifactoriel et débute relativement tôt au cours de la vie d'un individu. D'après Belsky et al (2015) les marqueurs biologiques du

vieillesse sont présents à partir d'une trentaine d'année. La grande question est de savoir comment limiter les effets délétères du vieillissement puisqu'il est inéluctable. Dans une étude de 1987, Rowe et Khan introduisent le terme de « vieillissement réussi ». Ce concept est une auto-évaluation basée sur une liste de critères plus ou moins objectifs analysant les capacités physiques et mentales et leurs transferts dans les relations sociales et l'autonomie. Ces auteurs distinguent trois types de vieillissement: pathologique, normal ou usuel, et réussi.

Avant de présenter les moyens de prévention contre le vieillissement nous allons étudier plus concrètement le vieillissement neurophysiologique ainsi que ses conséquences sur le contrôle postural et la locomotion.

## **2.2 Le vieillissement neurophysiologique**

### **2.2.1 Le système nerveux**

Le système nerveux est composé de deux grands systèmes, le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). Le SNP s'organise en nerfs émanant de la moelle épinière et de l'encéphale. Il assure la relation entre le corps et le SNC. Le SNC se compose de l'encéphale et de la moelle épinière. Il peut être assimilé au centre de régulation et de traitement de l'information également appelé intégration. Au niveau spinal, le vieillissement se caractérise par une diminution du nombre de neurones (i.e. corps cellulaires) localisés dans la corne ventrale. Cela concerne principalement les motoneurones  $\alpha$  de gros calibres (Terao et al., 1996). En plus de voir leur nombre se restreindre, la densité des fibres myélinisées du faisceau cortico-spinal latéral diminue, ce qui ralentit la vitesse de conduction de l'influx nerveux (Nakanishi et al., 2004). Au niveau cérébral, la matière blanche, la quantité et la qualité des axones diminuent avec l'âge (Raz et Rodrigue 2006). Le volume de la matière grise diminue également dans les zones corticales et sous corticales (Raz et Rodrigue 2006 ; Seidler et al., 2010). La matière grise du cortex préfrontal et pariétal s'atrophie et les

involutions constatées au niveau du cortex pariétal apparaissent plus importantes que celles présentes au niveau des régions temporale et occipitale. D'une part, l'atrophie du cortex moteur primaire peut contribuer au ralentissement/altération des mouvements observés chez le sujet âgé et d'autre part, l'atrophie du cortex somatosensoriel contribuerait à une dégradation de sa capacité à contrôler le mouvement et la posture (Seidler et al., 2010). Les phases pré-motrices et motrices de ces activités motrices fondamentales sont plus longues (Salthouse et Somberg, 1982).

Au niveau du SNP, les gaines de myélines des fibres nerveuses sont encore plus détériorées au niveau des nerfs périphériques qu'au niveau cortical (Matsumoto et al., 2012). L'exécution d'une réponse motrice adaptée à l'environnement implique l'intégration des afférences provenant des récepteurs sensoriels. Ainsi, non seulement les involutions du SNC et du SNP liées au vieillissement affectent la qualité des afférences et l'efficacité de leur intégration mais elles altèrent également particulièrement la commande motrice (Paillard 2009).

## **2.2.2 Le système neuromusculaire**

La masse et la force musculaires déclinent avec l'âge, de 30 à 50 % entre 30 et 80 ans (Frischknecht, 1998). La valeur de la masse musculaire resterait relativement stable jusqu'à 50 ans puis diminuerait pour atteindre une perte de 30 % entre 50 et 80 ans, soit approximativement une baisse de masse musculaire de 1 % par an (Butler-Browne et Bigard, 2006). Les fibres musculaires représentent près de 70 % du volume du quadriceps chez les sujets de 20 ans, alors qu'elles ne représentent pas plus que 50 % du volume du muscle à 80 ans (Lexell et al., 1988). La capacité de production de force est davantage affectée au cours des mouvements rapides que des mouvements lents, traduisant une baisse de puissance musculaire (Pousson et al., 2001). Cette baisse, estimée entre 3 à 4 % par an serait deux fois plus importante que celle qui affecte la force maximale (-1 à 2 % par an) (Skelton et al., 1994).

Concernant l'architecture musculaire, le vieillissement s'accompagne d'une diminution de l'angle de pennation formé par les fibres musculaires (trajet délimité par leurs insertions sur les aponévroses), ce qui accroît la composante longitudinale du vecteur force et compense en partie la perte de force liée à l'atrophie musculaire (Narici et al., 2003). Néanmoins, la diminution du nombre de sarcomères en parallèle (atrophie des fibres) et en série (longueur des fibres) réduit la force exprimée par fibre musculaire (Narici et Maffulli, 2010). Le tissu tendineux subit aussi d'importantes modifications quantitatives et qualitatives, lesquelles affectent les propriétés mécaniques du tendon et contribue à détériorer la force musculaire intrinsèque du complexe myotendineux (Narici et Maffulli, 2010).

Chaque mouvement programmé s'accompagne d'une synergie des muscles agonistes et antagonistes, le rôle des muscles antagonistes étant d'assurer la stabilité articulaire et une meilleure efficacité gestuelle. Le vieillissement du système nerveux central joue un rôle fondamental dans la dégradation de la coordination entre les muscles agonistes et antagonistes (Hortobágyi et al., 2009). Cela permet d'expliquer la baisse de précision du mouvement chez le sujet âgé et la réduction des capacités de production de force et de contrôle du mouvement.

Le vieillissement des structures nerveuses et musculaires influe directement sur le contrôle postural et la locomotion.

## **2.3 Conséquences fonctionnelles sur le contrôle postural et la locomotion**

### **2.3.1 Le contrôle postural**

L'instabilité posturale liée au vieillissement débute généralement à partir de 65 ans. Elle est principalement responsable des chutes chez les personnes âgées (Rubenstein, 1988). D'après une récente étude de Lohne-Seiler et al. (2016), le contrôle postural se dégrade en fonction de

l'âge des sujets. Des sujets âgés entre 65 et 69 ans ont eu un meilleur équilibre statique que des sujets plus âgés.

L'altération de la fonction sensorielle myotatique affecte la proprioception et dégrade la fonction d'équilibration, ce qui augmente le risque de chute chez la personne âgée. Les chutes sont de plus en plus fréquentes et dangereuses pouvant provoquer de graves fractures et parfois la mort (Russell et al., 2006). La sensibilité des fuseaux neuromusculaires régresse, ce qui affecte l'efficacité du réflexe myotatique dans le maintien de la posture érigée (Mynark et Koceja, 2001). Les capacités des sujets âgés à réagir efficacement et rapidement à des perturbations physiologiques ou mécaniques mettant en péril leur équilibre postural sont affectées. L'augmentation de la fréquence des chutes avec l'âge est liée à une diminution de la force et de la masse musculaires du membre inférieur qui est une conséquence directe du vieillissement neuromusculaire. Une régression modérée de la force musculaire aggrave peu le risque de chute tant qu'un seuil critique n'est pas atteint. En revanche, une fois ce seuil franchi, le risque augmente notablement (Paillard, 2009).

D'autres facteurs sont également susceptibles d'affecter la fonction d'équilibration (Figure 4) tels que l'altération des fonctions cognitives (temps de réaction, anticipation, vigilance), du schéma corporel, de l'acuité visuelle (avec rétrécissement du champ visuel), de la sensibilité vestibulaire (avec éventuellement négligence des informations vestibulaires) et cutanée plantaire, de la force musculaire, des synergies musculaires, de la souplesse articulaire (mobilité de la hanche et de la cheville et dorsiflexion du pied) ainsi que l'augmentation des latences motrices (durée du traitement central et vitesse de conduction nerveuse périphérique et centrale).

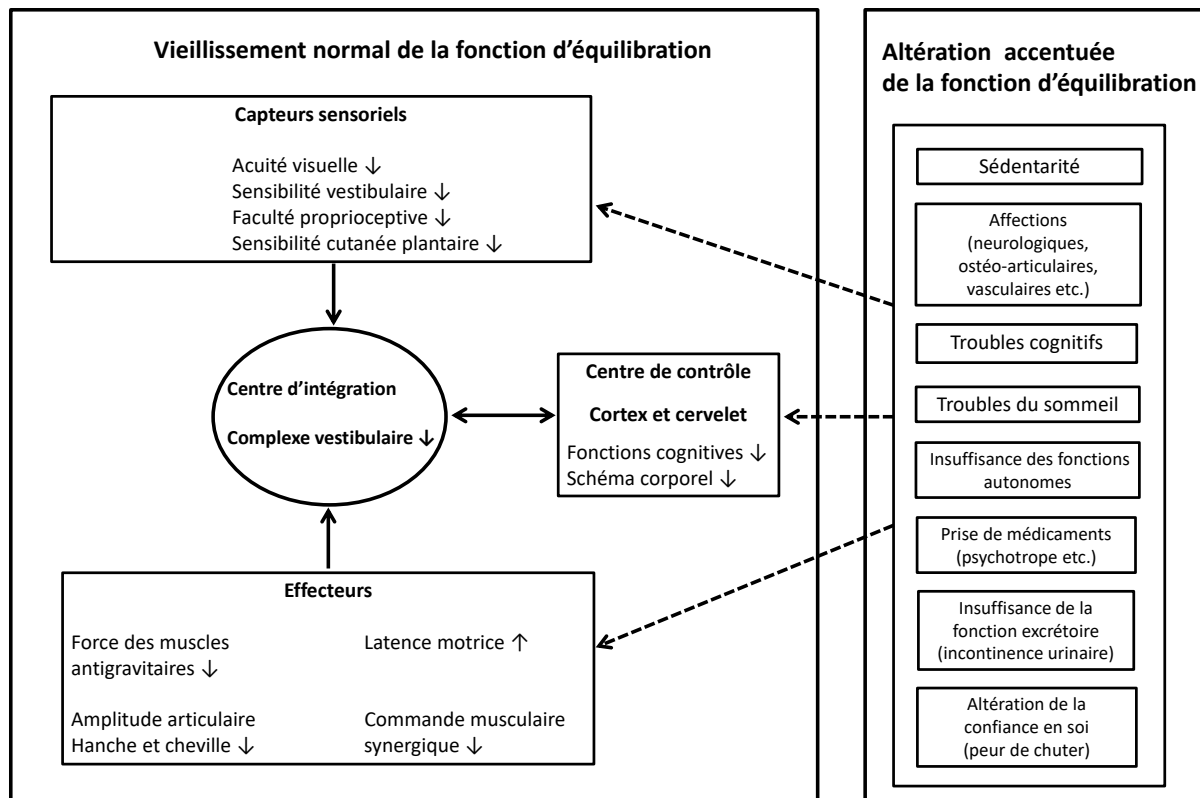


Figure 4 : Illustration de l'involution de la fonction d'équilibration avec l'avancée en âge (Paillard, 2016)

### 2.3.2 La locomotion

Comme la posture, la locomotion est affectée par le vieillissement. Les troubles de la marche représentent la moitié des troubles induisant la perte d'indépendance des sujets âgés (Alexander, 1995).

Les caractéristiques spatio-temporelles de la marche sont la vitesse de marche, la longueur du pas, les temps d'appuis, de doubles appuis et de balancement, la cadence et la durée du cycle de marche. La marche, pouvant être définie comme une succession d'épisodes de déséquilibres corporels transitoires nécessitant d'être rétablis constamment par la pause du pied de balancement en avant de la verticale passant par le centre de gravité, subit des modifications fonctionnelles. L'analyse des caractéristiques spatio-temporelles de la marche permet d'identifier certains processus de détérioration de la locomotion chez la personne âgée.

Incontestablement, la vitesse de marche régresse. Une vitesse de 1,13 m/s pour les femmes et 1,26 m/s pour les hommes chez des sujets âgés entre 70 et 79 ans ainsi qu'une vitesse de 0,94 m/s pour les femmes et 0,97 m/s pour les hommes chez des sujets âgés entre 80 et 99 ans représentent des statuts fonctionnels confortables (Peel et al., 2013). En revanche, une vitesse de marche correspondant à 0,8 m/s est prédictive de faibles capacités fonctionnelles tandis qu'une vitesse correspondant à 0,6 m/s constitue un seuil prédictif de déclin fonctionnels très avancés chez les sujets âgés (Abellan van Kan et al., 2009). L'activité marche étant l'activité la plus basique qui permet à une personne âgée de conserver son autonomie et son indépendance, il convient de décrire sommairement les caractéristiques principales de sa dégradation.

Taylor et al. (2013) ont rapporté que la longueur du pas diminue, le temps de balancement augmente et la vitesse de marche est plus lente chez les chuteurs multi récidivistes que chez les non chuteurs. Les temps de double appuis sont également plus longs et la largeur de pas plus importante.

## **2.4 Les effets de l'activité physique sur le vieillissement**

La sédentarité est le premier facteur aggravant les effets du vieillissement devant la consommation de tabac et d'alcool, les maladies chroniques, l'invalidité, les symptômes dépressifs, le statut social et l'indice de masse corporel. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, l'AP régulière et adaptée est associée à une diminution des risques de sarcopénie, une amélioration de l'équilibre et à une diminution du risque de chute. L'AP régulière pourrait également limiter le déclin cognitif. Tous ces bénéfices ont un retentissement positif sur les activités de la vie quotidienne (Fang, 2011) et contribuent au vieillissement réussi.

### **2.4.1 Les différents types d'activité physique**

L'AP représente probablement l'un des moyens les plus efficaces et les plus faciles à proposer afin de limiter l'impact du vieillissement. Il existe différentes modalités d'exercice, dont les trois plus importantes reposent sur des exercices de renforcement musculaire adaptés (entraînement en force), des exercices dynamiques, prolongés et de relativement faible intensité (entraînement en endurance) et des exercices d'équilibration.

Le renforcement musculaire induit une augmentation de la synthèse protéique qui permet une augmentation du volume relatif des myofibrilles. Cette synthèse protéique caractérise l'anabolisme musculaire et permet de réduire voire d'annihiler les effets du processus sarcopénique avec l'avancée en âge. Dans les fibres musculaires, le nombre de sarcomères peut augmenter en parallèle (diamètre) mais également en série (longueur) (Paillard 2009). Cependant, l'amélioration des performances musculaires observées n'est pas liée uniquement à une augmentation du volume musculaire (Tracy et al., 1999). Les améliorations des performances musculaires sont aussi à mettre sur le compte d'adaptations neurologiques qui se traduisent par une meilleure synchronisation spatiale et temporelle de la contraction musculaire. Chez le sujet âgé, l'entraînement en endurance est susceptible d'augmenter la diffusion de l'oxygène dans le muscle squelettique et de favoriser son utilisation pour la fourniture de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. L'entraînement en endurance a également des conséquences bénéfiques sur le développement des défenses antioxydantes (Ji, 2002). Les exercices aérobies stimuleraient les capacités oxydatives du muscle vieillissant et augmenteraient en conséquence ses capacités fonctionnelles, ce qui permettrait aux personnes âgées de mieux résister à la fatigue (Ji, 2002).

La pratique régulière d'AP et plus particulièrement les exercices d'équilibration chez les personnes âgées améliorent la sensibilité des capteurs sensoriels, facilitent l'intégration des informations sensorielles et optimisent la fonction motrice (Paillard, 2009). L'AP améliore

également leur capacité d'orientation spatiale et contribue à bonifier leur schéma corporel postural (Paillard, 2009). L'entraînement sensorimoteur peut modifier les mécanismes de contrôle spinal chez des sujets âgés entre 60 et 80 ans de moyenne d'âge (Granacher et al., 2006). Le temps de latence diminue et l'activité réflexe augmente en amplitude sous l'effet d'une augmentation de la vitesse de conduction des afférents du groupe II (et d'une augmentation de la vitesse de conduction nerveuse globalement) et d'une amélioration de la sensibilité des fuseaux neuromusculaires via la boucle gamma. Ces modifications neurophysiologiques se traduisent sur le plan postural par une diminution de la vitesse de balancement angulaire de la cheville (Granacher et al., 2006). Sur le plan de la commande motrice, l'AP engendre une diminution de la co-activation du *tibialis anterior* et du *soleus* et optimise ainsi l'efficacité de la fonction motrice (Nagai et al., 2012). Par ailleurs, les réflexes vestibulospinaux, vestibulo-oculaires et visio-oculaires seraient améliorés (Gauchard et al., 2003).



Les capacités d'équilibration peuvent être reconditionnées par la pratique d'exercices physiques stimulants les voies sensorielles et motrices chez la personne âgée (Perrin et al., 1998 ; Perrin et al., 1999 ; Gauchard et al., 2003 ; Maitre et al., 2013) réduisant ainsi le risque de chute (Lee et al., 2013). L'organisation mondiale de la santé (OMS) estimait en 2010 que l'AP régulière diminue le risque de chute de près de 30 % chez les personnes âgées dont la mobilité est réduite. Les exercices aérobies tels que la marche peuvent également améliorer la stabilité posturale grâce notamment à un affinement de la proprioception chez des hommes âgés de 66 ans de moyenne d'âge (Paillard et al., 2004).

Les programmes d'intervention multi-activités (combinant la marche, le renforcement musculaire, la souplesse et l'endurance) seraient les plus efficaces pour réduire le nombre de chutes chez des sujets âgés (Silva et al., 2013 ; El-Khoury et al., 2013). Enfin, les programmes d'intervention destinés à prévenir les chutes diminueraient la peur de chuter chez les personnes âgées (Chase et al., 2012) et faciliteraient ainsi leur mise en mouvement.

### **2.4.3 Activité physique et déclin cognitif**

Le vieillissement cérébral s'accompagne de modifications structurelles et fonctionnelles plus ou moins importantes en fonction des individus. Le déclin cognitif se manifeste en premier lieu par des troubles mnésiques (capacités de mémorisation d'un vocabulaire ou d'informations nouvellement apprises) puis par une régression des performances cognitives (temps de réaction, attention sélective, capacités visuo-spatiales, capacités d'apprentissage, capacités d'adaptation à l'environnement). La dégradation du processus de plasticité synaptique expliquerait au moins en partie ces altérations (Bergado et Almaguer 2002).

Les effets bénéfiques de l'AP permettraient de fournir une neuroprotection (Kirk-Sanchez, 2014) et d'augmenter la résistance au développement de troubles cognitifs liés à l'âge (Briones, 2006). Selon Lee et al. (2015), plus la quantité d'AP serait élevée, plus la

probabilité de réduire le déclin cognitif serait important. L'AP régulière serait également susceptible d'améliorer les fonctions exécutives, l'attention, la vitesse de réflexion, la mémoire épisodique et la mémoire procédurale (Colcombe et al., 2004 ; Bixby et al., 2007 ; Angevaren et al., 2008 ; Voelcker-Rehage et Niemann 2013). L'exercice aérobie aurait un effet favorable sur la matière grise au niveau des lobes frontal et temporal et améliorerait ainsi les performances cognitives (Kramer et al., 2002 ; Voelcker-Rehage et Niemann, 2013).

L'AP aérobie d'intensité élevée à modérée induirait une augmentation du débit sanguin organique. Cette augmentation génère une élévation de l'utilisation de l'oxygène au niveau cérébral et engendre une amélioration du métabolisme des glucides et des neurotransmetteurs ce qui améliore le fonctionnement cognitif (Gligoroska et Manchevska, 2012 ; Voelcker-Rehage et Niemann, 2013). Concernant les adaptations cérébrales, l'AP induit des réactions physiologiques qui stimule l'angiogenèse, la neurogenèse et la synaptogenèse (Eggermont et al., 2006 ; Deslandes et al., 2009 ; Lista et Sorrentino, 2009 ; Gligoroska et Manchevska 2012 ; Tarumi, 2014). Ces adaptations cérébrales protègent le cerveau au moins partiellement contre les maladies neuro-dégénératives telles que la MA.

## **3 La maladie d'Alzheimer**

### **3.1 Définition**

La maladie d'Alzheimer (MA) est apparue au début du vingtième siècle (Berchtold et Cotman, 1998). C'est une maladie neuro-dégénérative qui est associée à un syndrome démentiel. Elle se caractérise par une atteinte des fonctions cognitives, un retentissement significatif sur la vie quotidienne et l'existence de lésions cérébrales spécifiques. Ces lésions cérébrales sont caractéristiques de la maladie et se traduisent par la dégénérescence neurofibrillaire qui est une lésion intraneurale ainsi que par la présence de plaques séniles représentant des lésions extraneuronales (Braak et Braak, 1998). La dégénérescence neurofibrillaire est caractérisée par un amas de filaments anormaux constitués d'une protéine appelée «Tau» (tubule-associated unit). Cette protéine est un constituant normal du cytosquelette associé aux microtubules. En présence de la MA, la protéine Tau est anormalement phosphorylée et n'assure plus la polymérisation des microtubules. La progression de la dégénérescence neurofibrillaire se propage du cortex entorhinal, vers l'hippocampe puis vers le néocortex (Delacourte et al., 1999). Les plaques séniles sont constituées d'amas d'amyloïde. Ces plaques induisent une réaction inflammatoire et la formation de radicaux libres et expliquent l'aspect dystrophique des neurones situés autour d'elles. Ces altérations cérébrales affectent la transmission du message nerveux et engendrent le dysfonctionnement, puis la mort des neurones. L'étude de la dégénérescence neurofibrillaire montre une évolution topographique hiérarchique et, lorsqu'un stade d'évolution est atteint, l'état intellectuel est affecté (Gomez-Isla et al., 1996). Cette topographie spécifique de la MA est précise, séquentielle et prédictible (Braak et Braak, 1998). Les premières atrophies apparaissent dans les structures temporales internes, avec des atteintes du cortex transentorhinal, entorhinal et de l'hippocampe (Braak et Braak, 1998;

Delacourte et al., 1999). Ces premières atteintes cérébrales sont associées à la précocité des troubles mnésiques (Gomez-Isla et al., 1996).

Avec l'avancée de la maladie, de nombreux troubles apparaissent et impactent le bon déroulement des activités de la vie quotidienne. Ces troubles peuvent avoir la forme d'amnésie (perte de souvenir) - les plus connus-, d'aphasie (troubles du langage), d'agnosie (trouble de la reconnaissance), et d'apraxie (trouble de la motricité). Des troubles du comportement et des troubles du rythme circadien peuvent également émerger pouvant parfois obliger les sujets à vivre dans des structures spécialisées.

Dans un premier temps, les troubles des rythmes circadiens seront présentés. Dans un second temps, les conséquences de la maladie sur les fonctions cognitives, le contrôle postural et la locomotion seront abordées.

### **3.2 Rythmes circadiens**

Les troubles des rythmes circadiens sont fréquents chez les sujets âgés, et plus encore chez les déments en raison de leur atteinte cérébrale liée à la maladie qui désynchronise les oscillateurs circadiens (Cermakian, 2011).

Ces troubles engendrent des changements de comportement à certains moments de la journée, comme, par exemples, l'inversion du rythme nyctéméral et le moins connu « Sundown Syndrome » ou « Sundowning » (Volcier, 2001 ; Kirste, 2014).

Le "Sundowning" est spécifique de la démence et est caractérisé par l'émergence de symptômes neuropsychiatriques tels que l'agitation, la confusion, l'anxiété et l'agressivité en fin d'après-midi, le soir ou la nuit. Ce phénomène est plus fréquent en hiver lors du coucher de soleil. C'est la raison pour laquelle il porte son nom. Il est reconnu pour être associé à une altération des rythmes circadiens et de la cognition (Khachiyants et al., 2011).

La répercussion des troubles sur le comportement a été observée dans une étude de Volcier et al. (2001) par le biais d'accéléromètres qui décrivaient une activité motrice nocturne plus importante que l'activité diurne. Ces troubles circadiens complexifient davantage la prise en charge des patients atteints de la MA, d'autant plus qu'ils se rajoutent aux déficiences cognitivo-motrices déjà induites par cette dernière.

### **3.3 Conséquences fonctionnelles**

#### **3.3.1 Sur le plan cognitif**

La MA est connue et reconnue pour ses altérations cognitives. C'est d'ailleurs par ce biais que sont majoritairement détectés les premiers stades de la maladie.

En 1982, le psychiatre Barry Reisberg et al. présentent l'« Echelle de Détérioration Globale », décrivant sept stades d'évolution cognitive de la MA (Figure 6). Les études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelles et structurelles ont amélioré la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents du vieillissement et de la neurodégénérescence (Buschert, 2010). Les personnes atteintes précocement par la MA peuvent présenter une diminution du volume de matière grise dans le cortex frontal médial et temporo-pariétal ainsi qu'une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne (Vidoni, 2010).

## ÉCHELLE DE DÉTÉRIORATION GLOBALE DE REISBERG

|                |                                                                                                                                                                                                              |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stade 1</b> | Aucun symptôme                                                                                                                                                                                               |
| <b>Stade 2</b> | Symptômes légers (pertes de mémoire récente, difficultés à prendre des décisions) sans déclin mesurable aux tests neuropsychologiques                                                                        |
| <b>Stade 3</b> | Symptômes légers avec déclin mesurable aux tests neuropsychologiques, mais sans entrave importante aux activités de tous les jours                                                                           |
| <b>Stade 4</b> | Démence légère (capacité de conduire une automobile à condition d'être accompagné)                                                                                                                           |
| <b>Stade 5</b> | Démence modérée (choix des vêtements fait par une autre personne ; déplacements effectués à pied dans des endroits familiers seulement ; gestion des finances personnelles effectuée par une autre personne) |
| <b>Stade 6</b> | Démence sévère (doit être lavé et habillé par une autre personne ; ne peut rester seul)                                                                                                                      |
| <b>Stade 7</b> | Démence très sévère à terminale (incapacité de marcher de façon sécuritaire ; difficulté à avaler)                                                                                                           |

Figure 6 : Echelle de Détérioration Globale de Reisberg (1982)

La dégénérescence de la MA se produit principalement dans un sous-ensemble de neurones cérébraux adultes qui conservent malgré tout un certain degré de plasticité structurale. Les zones cérébrales affectées par la pathologie (e.g. hippocampe, zones d'association du néocortex) sont impliquées dans la régulation des «fonctions supérieures» telles que l'apprentissage, la mémoire, la perception et la conscience de soi (Arendt, 2000).

Dans les premiers stades de la MA, il semble que les troubles prédominants soit principalement d'ordre cognitif. Cependant, le dysfonctionnement cognitif contribue à une altération de la capacité physique (Cedervall et al., 2012). En outre, plus la tâche cognitive est complexe plus les troubles moteurs induits sont importants (Scarmeas, 2005 ; Orcioli-Silva, 2012). La MA impacterait également la fonction motrice.

### **3.3.2 Sur le plan moteur**

Le déclin moteur et le déclin cognitif sont liés et évoluent avec la maladie. Les performances motrices diminuent progressivement et sont corrélées avec le niveau cognitif (Herbert, 2008). Au-delà d'un certain niveau cognitif de référence, le déclin moteur s'accélère et les répercussions sur les ADL sont plus importantes (Herbert, 2008 et 2010 ; McGough, 2011). Le déclin des performances motrices est spécifique de la MA. Dans une étude de 2009, Boyle et al. mettent en évidence un lien entre la force musculaire et le déclin cognitif. Le déclin de la force pourrait même être un marqueur précoce de la MA (Buchman, 2007). Néanmoins, les principaux signes du déclin moteur peuvent être identifiés au travers des performances du contrôle postural et de la locomotion.

#### **3.3.2.1 Le contrôle postural**

A l'image du déclin moteur, le contrôle postural décline progressivement et proportionnellement à l'avancée de la maladie (Deschamps et al., 2014) et génère une perte de l'autonomie du sujet (Kenny et al., 2008 ; Mazoteras Munoz et al., 2010). Les chutes provoquées par les effets de la MA pourraient révéler une évolution de la maladie (Camicioli et al., 2004 ; Allan et al., 2009 ; Rolland et al., 2009 ; Suttanon et al., 2012 ; Suttanon et al., 2013) ou bien même caractériser les premiers signes du diagnostic de la MA (Ballard et al., 1999 ; Allan et al., 2005). Le déclin du contrôle postural pourrait s'observer par une mesure de la vitesse du centre de pression chez les patients Alzheimer (Mignardot et al., 2014).

Il semble difficile de connaître l'origine des troubles de la fonction d'équilibration causés par la MA. Pour certains auteurs, le déclin de la fonction d'équilibration serait principalement dû à des altérations de l'intégration sensorielle (Szczepanska-Gieracha et al, 2012 ; Deschamps et al, 2014). D'après Leandri et al. (2009) le déclin de la fonction d'équilibration serait lié à une défaillance progressive du système vestibulaire, ainsi qu'à une réduction fonctionnelle de l'hippocampe. Les altérations progressives du lobe frontal pourraient également amplifier la

perturbation posturale (Nakamura et al., 1997). Les chutes provoquées dans le cadre de la MA sont donc d'origines multifactorielles (Gago et al., 2014) et résultent généralement des altérations cognitives et motrices.

### **3.3.2.2 La locomotion**

La locomotion est également affectée par la MA (Okuzumi et al., 1997). Les paramètres spatio-temporels de la marche subissent des involutions sous l'effet de la maladie (Merory et al., 2007 ; Maquet et al., 2010). Il semble que la vitesse de marche ralentisse progressivement (Alexander et al., 1995 ; Camicioli et al., 1997 ; Beauchet et al., 2008). Certaines études montrent des variations importantes de la vitesse de marche (Nakamura et al., 1996). Dans une étude de Sheridan et al. (2003), l'analyse de la marche révèle une instabilité qui se traduit par une variation importante de la longueur du pas alors que l'étude de Wittwer et al. (2008) indique une variabilité importante des paramètres temporeux de la marche dès les premiers stades de la maladie. D'autres études montrent que l'altération de la marche chez les patients Alzheimer serait liée à la cadence et à la longueur du pas dans des actions en double tâche (Coelho et al., 2012 ; Allali et al., 2008). Tous les auteurs s'accordent à dire que ces changements liés aux paramètres spatio-temporeux de la marche favorisent l'augmentation du risque de chute (Camicioli et al., 2006 ; Webster et al., 2006). Sur le plan cérébral, il semble que l'évolution des atteintes fronto-temporales soit fortement impliquée dans l'involution de la fonction locomotrice (Allali, et al., 2010 ; Jamour et al., 2012 ; Beauchet et al., 2013 ; Olazaran et al., 2013).

L'analyse de la locomotion à l'image du contrôle postural est susceptible de fournir des informations sur la détection (premiers stades de la maladie) mais également sur l'évolution et l'avancée de la maladie par une simple mesure de la vitesse de marche (Pettersson et al., 2002 ; Verghese et al., 2002 ; Eggermont et al., 2010 ; Della Sala et al., 2004).

## 4 Activité physique et maladie d'Alzheimer

De nombreux bienfaits sont attribués à la pratique de l'activité physique. Elle est maintenant reconnue comme une thérapie non médicamenteuse. Dans cette partie, nous aborderons les aspects préventifs et protecteurs de l'activité physique au regard de la MA ainsi que l'impact que ses effets peuvent avoir sur le contrôle postural et la locomotion.

### 4.1 Les effets préventifs

L'exercice physique aigu augmente le débit cardiaque en réponse à l'augmentation des besoins en oxygène et en substrat énergétique par rapport à l'état de repos, ce qui augmente le débit sanguin cérébral. Cette augmentation déclenche divers mécanismes neurobiologiques dans le tissu cérébral (Buchman et al., 2012). L'exercice répété engendre des modifications physiologiques et facilite la synthèse du tissu cérébral et protège le système vasculaire (Aarsland et al., 2010). Une AP régulière peut ainsi augmenter l'angiogenèse, la neurogenèse, la synaptogenèse et la synthèse des neurotransmetteurs dans les différentes structures cérébrales impliquées dans la cognition et permet également la libération de facteurs neurotrophiques et la production d'anti-oxydants enzymatiques (Laurin et al., 2001 ; Abbott et al., 2004 ; Geda et al., 2010 ; Radak et al., 2010).

Il existe une relation inversement proportionnelle entre la quantité d'activité physique entreprise et le risque de déclin cognitif et/ou le développement de la MA (Paillard, 2015). La synthèse du tissu cérébral sous l'influence de l'entraînement aérobie peut augmenter le volume de la matière grise et de la matière blanche du cortex préfrontal (Graff-Radford et al., 2011) ainsi que le volume de l'hippocampe (Erickson et al., 2012).

En outre, les exercices de coordination stimulent la fonction cognitive et engendrent ainsi des adaptations positives de la fonction cérébrale lorsqu'ils sont pratiqués régulièrement (Lytle et

al., 2004 ; Baker et al., 2010 ; Adam, et al., 2013). Les possibles effets d'autres types d'exercices qui stimulent faiblement le système cardio-vasculaire ou la fonction cognitive tels que les étirements et la musculation sont également bénéfiques (Rolland et al., 2008 ; Andel et al., 2008 ; Lautenschlager et al., 2010 ; Arab et al., 2010 ; Baker et al., 2012 ; Balsamo et al., 2013). En revanche, leurs effets restent encore à évaluer précisément.

Globalement, les activités de loisir permettraient de diminuer le risque de démence de 25% (Verghese et al., 2003 ; Le Goff et al., 2009 ; Vidoni et al., 2012). L'AP est indéniablement une thérapie préventive de la MA qui reste encore peu connue du grand public bien que ses bénéfices puissent avoir un impact majeur de santé publique.

## **4.2 Les effets protecteurs**

Les effets de l'AP sur la MA ne sont pas uniquement préventifs mais ils pourraient également contribuer à lutter contre l'évolution de la maladie. Deux phénomènes distincts faciliteraient d'une part, le ralentissement des lésions créées par la maladie (Adlard et al., 2005 ; Allan et al., 2006 ; Burns et al., 2008) et amélioreraient d'autre part, les fonctions cognitives (Santos-Lozano et al., 2016). Plusieurs études ont montré que les mécanismes neuroprotecteurs induits par l'AP sont liés à une augmentation de la production de facteurs de croissance nerveuse et une diminution dans la production de radicaux libres dans les zones cérébrales particulièrement impliquées dans la mémoire telles que l'hippocampe (Cotman et al., 2007 ; Honea et al., 2009).

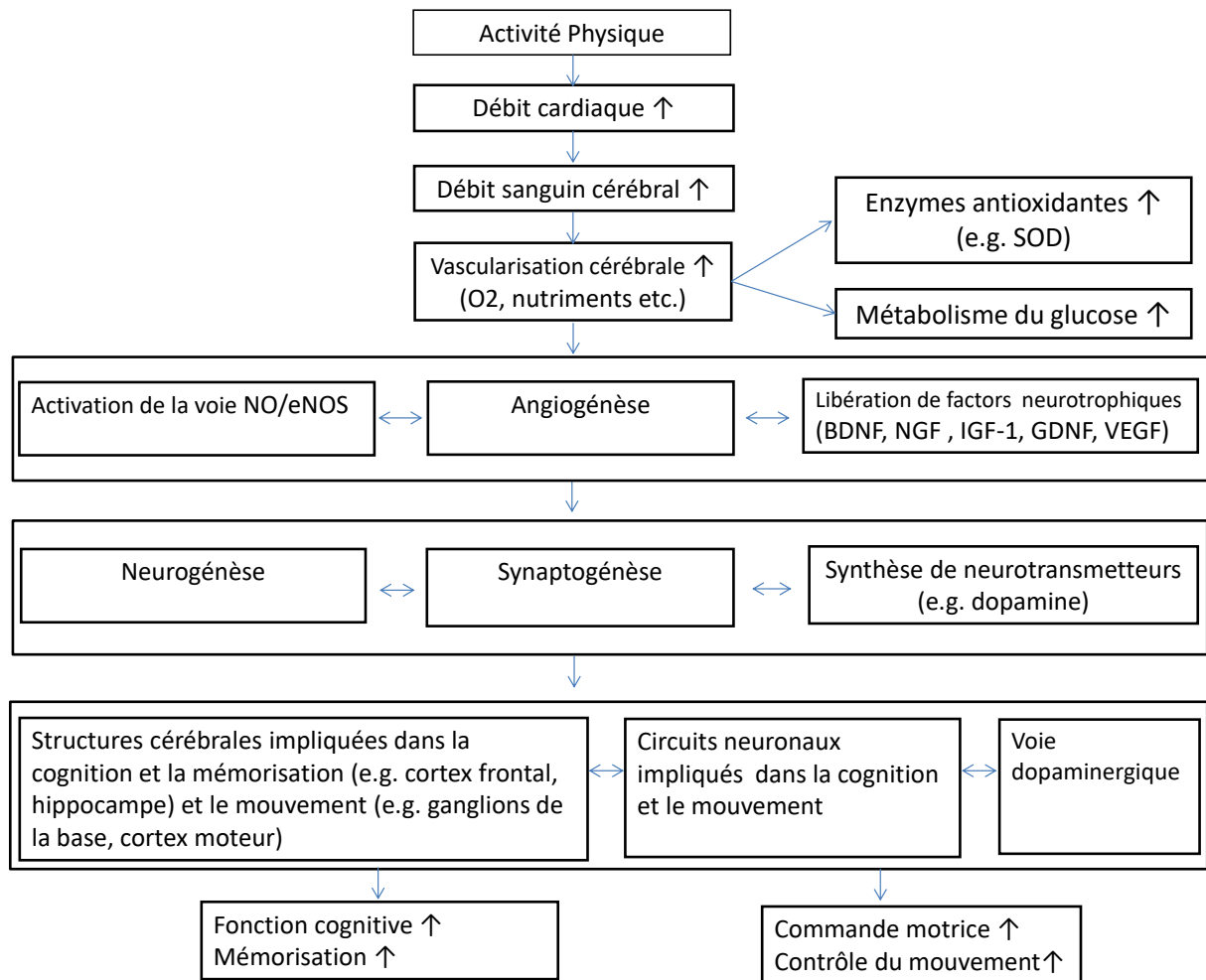


Figure 7 : Effets neuroprotecteurs de l'activité physique sur la fonction cérébrale (Paillard et al., 2015).

Outre les bienfaits cérébraux de l'AP, cette pratique permet également une meilleure gestion des troubles psycho-comportementaux induits par la maladie et facilite la gestion des activités quotidiennes (Heyn et al., 2003; Arkin et al., 2007; Farran et al., 2008; Williams et al., 2008; Dechamps et al., 2010). Les bienfaits de l'AP peuvent également avoir une incidence fortement positive sur l'autonomie des sujets (Rolland et al., 2007).

Sur le plan des recommandations en termes d'activité physique, les exercices aérobies font actuellement l'unanimité dans les sphères scientifiques et médicales (ANSES, 2016). Cependant la combinaison de plusieurs types d'exercices mêlant le renforcement musculaire,

les assouplissements, les exercices de coordination et d'équilibration sont également bénéfiques voire optimaux en termes d'efficacité (Yu et al., 2011 ; Pedroso et al., 2012 ; Coelho et al., 2013 ; Watts et al., 2013 ; Abreu et al., 2013).

### **4.3 Les effets sur le contrôle postural et la locomotion**

Les effets bénéfiques de l'AP ont également des répercussions sur le contrôle postural et la locomotion.

#### **4.3.1 Le contrôle postural**

Nous avons vu que le contrôle postural est très affecté par les effets délétères de la MA. Cependant, quelques études ont pu analyser les effets de l'AP sur le contrôle postural des sujets atteints de MA. En 2013, Garuffi et al. ont proposé un programme de renforcement musculaire et ont observé des améliorations de l'agilité, de la force des membres inférieurs ainsi que du contrôle postural. La même année, De Andrade et al. ont montré qu'un programme d'AP permet d'améliorer le contrôle postural des sujets atteints de MA. D'autres études permettent de mettre en évidence une diminution de risque de chute et une amélioration de l'équilibre des sujets atteints de la MA (Rolland et al., 2000 ; Hernandez et al., 2010 ; Hill et al., 2010). Toutefois, dans ces études, les mesures de contrôle postural ont été réalisées à l'aide de tests cliniques (Annexe n°3). L'évaluation du contrôle postural couplée à des mesures dynamométriques méritent d'être entreprises même si l'état physiologique des patients Alzheimer ne facilite pas la tâche d'évaluation avec ce type d'outil.

#### **4.3.2 La locomotion**

Peu d'études ont analysé les effets de l'AP sur la locomotion chez des sujets Alzheimer. Ahn et Kim (2015) ont examiné les effets d'un programme d'exercices de renforcement musculaire de cinq mois visant à prévenir et à traiter la MA. A l'issue du programme, la vitesse de

marche a été améliorée ainsi que la force musculaire des sujets. L'amélioration de la vitesse de marche a également été observée dans d'autres études à la suite de programmes d'AP (Tappen et al., 1997 ; De Aman et al., 2009). Bien que la marche soit souvent utilisée comme un moyen de pratiquer une AP chez les sujets Alzheimer, elle est cependant peu évaluée dans les protocoles expérimentaux destinés à étudier la relation AP/MA (Tappen et al, 2000 ; Venturelli et al, 2011 ; Muir et al., 2012).

## Chapitre II : L'objectif des travaux

La MA est un problème important de santé publique qui nécessite de faciliter l'accès aux stratégies de prévention dans le but de réduire son risque de développement. Parmi ces stratégies de prévention l'AP permet déjà chez le sujet âgé sain d'améliorer son autonomie au quotidien et de réduire son risque de chute. Ces effets chez le sujet Alzheimer existent de toute évidence (e.g. Rolland et al, 2007) mais ils restent à quantifier précisément dans le but de définir une prise en charge optimale des patients atteints de cette maladie. Sur la base de ce constat, les objectifs théoriques de ce travail doctoral ont été d'apporter des éléments de réponse relatifs aux effets de l'AP sur le contrôle postural et la locomotion chez les sujets Alzheimer ainsi qu'à leur évolution sur le long terme en tenant compte des moments de la journée au cours desquels les séances d'AP et les évaluations posturales et locomotrices ont été réalisées. D'un point de vue pratique, les travaux de ce projet de recherche ont été réalisés dans le but d'améliorer la prise en charge des patients du centre hospitalier de Lourdes (Hautes-Pyrénées) en tentant de répondre à des problématiques récurrentes liées à la gestion des troubles engendrés par la MA.

Ce travail de recherche a reposé sur trois objectifs qui ont donné lieu à trois phases expérimentales.

En premier lieu, on sait que les sujets Alzheimer présentent des troubles du comportement (troubles psycho-comportementaux) variables selon les moments de la journée (Khachiyants et al., 2011). Parmi ces troubles, le syndrome du coucher de soleil se manifeste chez les sujets MA par de l'agitation, de la confusion, de l'anxiété, de la déambulation et de l'hyperactivité en fin d'après-midi, dans la soirée ou durant la nuit (Khachiyants et al., 2011). Ainsi, ce syndrome du coucher de soleil est susceptible d'affecter les activités posturales et locomotrices. C'est pourquoi, on peut se demander en préambule avant toute initiative

d'intervention en termes d'AP, si ces activités motrices fondamentales varient parallèlement à ce syndrome. Cela permettrait d'identifier éventuellement les moments de la journée les plus propices à l'AP (s'il y en a) ainsi que les moments les plus critiques en termes de risque de chute.

*Objectif de la première étude :*

*Il s'agit d'analyser l'impact du syndrome du coucher de soleil sur le contrôle postural et la locomotion et ainsi pouvoir donner des informations sur l'évolution circadienne de ces fonctions motrices des sujets atteints de la MA.*

Ensuite, dans la continuité de ce travail, il convient d'étudier si le contrôle postural, la locomotion et les ADL des sujets Alzheimer qui pratiquent de l'AP diffèrent de celles des sujets Alzheimer inactifs. Une seconde étude transversale et une troisième étude longitudinale permettraient une meilleure analyse des effets de l'AP sur le contrôle postural et la locomotion.

*Objectif de la seconde étude :*

*Il s'agit d'identifier les éventuels effets de l'AP sur le contrôle postural chez des sujets Alzheimer par rapport à des sujets Alzheimer non actifs ainsi qu'à des sujets sains (également non actifs) du même âge.*

Dans la dernière étude, il convient d'analyser les effets de l'AP à long terme sur les paramètres de force musculaire, de contrôle postural, de locomotion et d'autonomie chez des sujets Alzheimer. Il s'agit certes, de quantifier les effets de l'AP sur ces précédentes qualités

physiologiques au long court mais également d'analyser les possibles transferts qu'ils sont susceptibles d'induire sur l'autonomie des sujets Alzheimer.

*Objectif de la troisième étude :*

*Il s'agit dans un premier temps de quantifier la résultante entre les bénéfices de l'AP régulière sur le contrôle postural et la locomotion et les effets délétères de la MA cumulés à ceux du vieillissement sur le long terme. Dans un second temps, cette troisième étude a pour objectif d'analyser les possibles transferts des effets physiologiques générés par l'AP régulière sur l'autonomie du sujet Alzheimer.*

## **Partie II : Présentation des travaux**

Premier article: The impact of time of day on the gait and balance control of Alzheimer's patients

## The impact of time of day on the gait and balance control of Alzheimer's patients

---

Paillard T, Noé F, Bru N, Couderc M, **Debove L.**

The impact of time of day on the gait and balance control of Alzheimer's patients.

Chronobiol Int 19:1-8, 2016,

## **1. Abstract**

Alzheimer patients suffer from circadian dysregulation. The aim of this study was to examine the evolution of balance control and gait at different times of the day (11:00, 14:00, 18:00) in order to identify whether Alzheimer's patients were more likely to fall at certain periods of the day. Spatio-temporal parameters of centre of foot pressure displacements were measured with a force platform and spatio-temporal parameters of walking were evaluated with a gait analysis device. The results highlighted that balance control was worse in the evening and the afternoon than in the morning. Furthermore, the walking speed was faster and support duration, swing duration, and cycle duration were shorter in the evening than in the morning and afternoon. The combined analysis of balance control and gait parameters revealed that balance control and walking are concomitantly altered in the evening which increases the fall risk in the evening, in comparison with the morning, for Alzheimer's patients.

Keywords: Alzheimer's disease, sundown syndrome, chronobiology, gait, postural control, fall risk

## **2. Introduction**

Circadian rhythms are mainly controlled by the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and impact most physiological variables and functions (Bollinger and Schibler, 2014). The daily rhythms in physiology are not just acute responses to timing cues provided by the environment but are driven by an endogenous circadian timing system (Reinberg and Ashkenazi, 2003). These rhythms induce variations in terms of core temperature, hormones, cytokines, neuronal signals, oxygen uptake, minute ventilation, heart rate, muscle contractility, and joint flexibility (Reilly and Brooks, 1986; Racinais et al., 2005; Manire et al., 2010) which engender fluctuations in behavior and the cognitive and physical performance of healthy subjects (Drust et al., 2005; Goel et al., 2013). Physiological qualities such as muscle strength, anaerobic capacity, anaerobic power, and range of motion, as well as psychomotor abilities such as speed and accuracy skills, cyclically evolve during the day (Reilly and Waterhouse, 2009). Optimum physiological and psychomotor performances (mentioned above) require the completion of maximal tasks (in terms of mechanical power, energetic production, execution speed, range of motion or gestural accuracy) consciously achieved by the subjects. Non-maximal tasks carried out unconsciously, i.e. the basic motor activities of daily life such as gait and balance control, are also influenced by circadian rhythms. An automatized motor task such as gait, mainly managed by central pattern generators located at the spinal level (Takakusaki et al., 2013), and a fine motor task such as balance control when standing still, mainly managed at the subcortical level (Sousa et al., 2012), also display diurnal fluctuations in the case of healthy subjects (Bougard and Davenne, 2014; Bessot et al., 2015). Circadian rhythms thus influence all bio-behavioral activities in healthy adults.

Gait and balance control depend not only on motor output (postural muscles) but also on sensory output (visual, vestibular, proprioceptive and plantar cutaneous information) and the

central integration of sensory information (Wolfson et al., 2001; Maitre et al., 2013; Cattagni et al., 2014; Bui and Brownstone, 2015). Just as motor output (being linked to physiological and psychomotor abilities) can be sensitive to circadian rhythms, sensory output can also vary during the day. It has been shown in the case of animal and human subjects that the retinal sensitivity, the response of the vestibular macular receptors, the amplitude of the spinal stretch-reflex, and the plantar cutaneous sensitivity fluctuate during the day and are associated with diurnal rhythms (Dowman and Wolpaw, 1989; Fuller et al., 2002; Golombek and Rosenstein, 2010; Alfuth and Rosenbaum, 2011). It seems logical to conclude then that gait and balance control are affected by circadian rhythms.

The circadian evolution of gait and balance control may be linked to that of body temperature or sleepiness (Forsman and Haeggström, 2013; Bougard and Davenne, 2014; Baccouch et al., 2015; Bessot et al., 2015). Overall, balance control in relation to the time-of-day effect has been studied more closely than gait. Nevertheless, there is controversy about the influence of circadian rhythms on postural control. In normal conditions without sleep deprivation, some studies of young adults have showed that balance control is better in the morning than in the afternoon or evening (Forsman et al., 2007; Gribble et al., 2007; Kwon et al., 2014). Other studies of children and young adults have shown that balance control is better in the late afternoon or evening than in the morning (Bougard et al., 2011; Bougard and Davenne, 2014; Mokosáková et al., 2014; Baccouch et al., 2015). Other studies of young adults have concluded that no specific influence of time-of-day on balance control can be demonstrated (Bougard et al., 2011; Deschamps et al., 2013; Russo et al., 2015). The discrepancies between these results can be attributed to methodological factors (e.g. different analysis techniques and evaluation times between the different studies). Nevertheless, time of day effects appear to be more marked in older subjects. In a study carried out by Huxhold et al. (2011) balance control was shown to fluctuate more in older adults than in young adults during the day

regardless of morning, afternoon or evening, probably due to the effect of the degeneration of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus with advancement in age (Hofman et al., 2000). Furthermore, the balance control of healthy older subjects has been shown to be worse in the late afternoon than in the morning (Jorgensen et al., 2012). Given that there is a direct relationship between balance control and fall risk for older subjects - i.e. the worse the balance control, the greater the fall risk (Desai et al., 2010), one can deduce that this risk increases more in the late afternoon or evening than in the morning. When older subjects are affected by a neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease, this phenomenon may be accentuated, since they are likely to develop sundown syndrome (Khachiyants et al., 2011). This syndrome is characterized by the emergence or increment of neuropsychiatric symptoms such as agitation, confusion, anxiety, pacing, wandering, and hyperactivity in the late afternoon, evening or at night (Khachiyants et al., 2011). Thus, the diurnal fluctuation for Alzheimer's patients, in terms of balance control and gait, could be important between the morning and the evening thereby increasing their risk of falling especially in the evening.

In order to verify this hypothesis, the aim was to study the evolution of balance control and gait at different times of the day in order to identify whether Alzheimer's patients were more sensitive at certain periods than other periods regarding these basic motor activities of daily life.

### **3. Materials and Methods**

#### *3.1. Subjects*

Twenty-three subjects diagnosed with Alzheimer's disease living in a nursing home participated in the study. Only Alzheimer's patients were tested since this study aimed at analyzing the diurnal fluctuation of balance control and gait of this specific population. All the subjects had been diagnosed with Alzheimer's disease by means of neuropsychological

tests, physical examinations, blood tests and Magnetic Resonance Imaging of the brain for at least eighteen months. Prior to the test, patients were measured, weighed and evaluated cognitively using the Mini-Mental State Examination (MMSE) as well as the index of independence in activities of daily living (ADL) (Annexes n°1 et n°2). Subjects had normal morphological characteristics with impaired autonomy and significant cognitive impairment [Mean±SD; Age: 85.0±3.7 years; Body Mass Index (BMI): 24.6± 3.5 kg.m<sup>-2</sup>; MMSE: 16.4± 6.0; ADL: 4.7 ± 1.0]. Exclusion criteria included a documented balance control disorder or a medical condition that might affect balance control. We also excluded persons who had experienced hip, knee or ankle traumatism in the previous 2 years, or lesion of the foot skin support surface, or ankylosis of a large lower limb joints (hip, knee, ankle) or who were receiving medical treatment (bronchodilatadors, corticosteroid, neuroleptics as well as any other drug that is likely to cause sleep). No participants presented sleep disorders. This experimental procedure received the approval of the local committee for the protection of human subjects.

### *3.2. Procedure*

The experiment was conducted in the northern hemisphere in February. The duration of the day is at its shortest during this period and sundown syndrome is therefore accentuated (Khachiyants et al., 2011). Testing sessions were performed three times a day: in the late morning (11:00), early afternoon (14:00) and at the end of the day (18:00) following a normal night's sleep (from 10 pm to 7 am and supervised by a caregiver). Ideally, another measurement in the early morning (between 6:00h and 8:00h) would have been interesting but the subjects are not awakened sufficiently early in the nursing home in order to evaluate them at this time. All test sessions were counterbalanced for five consecutive days in order to avoid possible learning effects (although the risk of this would be limited for Alzheimer's patients)

throughout the day and were carried out by the same experimenter. The mean temperature of the evaluation room was kept stable at 22°C.

### *3.3. Postural control*

A force platform (PostureWin©, Technoconcept™, Mane, France; sampling frequency: 40 Hz; 12 bits A/D conversion) with three strain gauges was used to calculate the centre of foot pressure (COP) displacements. Subjects stood barefoot, their feet formed an angle of 30° (inter-malleolar distance of 5 cm), their hands were kept hanging loosely at their sides and their legs were straight. They were asked to remain as still as possible for 25.6 s while looking at a fixed-level target (1 cm<sup>2</sup>) at a distance of 2m.

COP surface area (estimated by fitting an ellipse that encompasses 90% of the data - SCOP), mean COP velocity (VCOP) and its components along the medio-lateral (VCOPX) and anterior-posterior axis (VCOPY) were calculated (Annex 3).

### *3.4. Gait*

Since kinematic analysis would be experimentally complex with this population, a gait analysis device (Walkmeter©, Technoconcept™, Mane, France; sampling frequency: 50 Hz) was used to calculate the mean spatio-temporal gait data. Subjects were asked to walk as fast as possible over a distance of 4 meters. Each foot was linked via a non-elastic rope wrapped around a pulley, which rotates the axis of an optical potentiometer, and which recorded the foot movements (Precision 0.628 mm). The rope was maintained in a state of mechanical tension by an electrical motor acting on the pulley.

Spatial variables (step length, right and left stride length), temporal variables (single and double support duration, swing duration, cycle duration), cadence and walking speed were calculated (Annex 5).

### 3.5. Statistical analyses

In order to analyze the evolution of the different postural and gait variables throughout the day, the relative increase between two instants  $\Delta 14-11$  (14:00 - 11:00),  $\Delta 18-14$  (18:00- 14:00) and  $\Delta 18-11$ (18:00 - 11:00) were calculated for each subject and each parameter. Normality was tested using the Shapiro-Wilk test. As most of the variables did not meet the assumption of normal distribution, non-parametric analyses were performed. The Wilcoxon-Mann-Whitney test was then performed by comparing each relative increase ( $\Delta 14-11$ ,  $\Delta 18-14$  and  $\Delta 18-11$ ) to a zero reference value. The significance level was set at  $p < 0.05$ . Results are presented as means and standard deviations. Statistical analyses were performed with R statistical software (Ihaka and Gentleman, 1996).

## 4. Results

### 4.1 Balance control

|                                  | Means (SD) at 11    | Means (SD) at 14    | Means (SD) at 18    |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>SCOP (mm<sup>2</sup>)</b>     | 274.23 $\pm$ 189.60 | 353.33 $\pm$ 258.48 | 402.76 $\pm$ 297.26 |
| <b>VCOP (mm.s<sup>-1</sup>)</b>  | 18.42 $\pm$ 8.15    | 21.92 $\pm$ 12.43   | 21.47 $\pm$ 8.18    |
| <b>VCOPX (mm.s<sup>-1</sup>)</b> | 8.12 $\pm$ 3.27     | 9.63 $\pm$ 4.41     | 9.39 $\pm$ 3.88     |
| <b>VCOPY (mm.s<sup>-1</sup>)</b> | 14.97 $\pm$ 7.30    | 18.27 $\pm$ 10.98   | 17.16 $\pm$ 7.17    |

Table 1: Balance control parameters at different periods of the day (11:00; 14:00; 18:00).

Table 1 present means and standard deviations for all the postural variables at 11:00, 14:00 and 18:00. Figure 1 summarizes the results from the statistical analysis performed on the relative increases  $\Delta 14-11$ ,  $\Delta 18-14$  and  $\Delta 18-11$  of the postural variables.  $S_{COP}$  was significantly

increased between 11:00 and 14:00 ( $p=0.019$ ) and between 11:00 and 18:00 ( $p=0.002$ ). No significant increase was observed between 14:00 and 18:00. Similarly,  $V_{COP}$  and its components  $VCOPX$  and  $VCOPY$  were significantly increased between 11:00 and 14:00 ( $VCOP$ :  $p=0.012$ ;  $VCOPX$ :  $p=0.021$ ;  $VCOPY$ :  $p=0.027$ ) and between 11:00 and 18:00 ( $V_{COP}$ :  $p=0.002$ ;  $VCOPX$ :  $p=0.048$ ;  $VCOPY$ :  $p=0.038$ ), without any significant increase between 14:00 and 18:00.

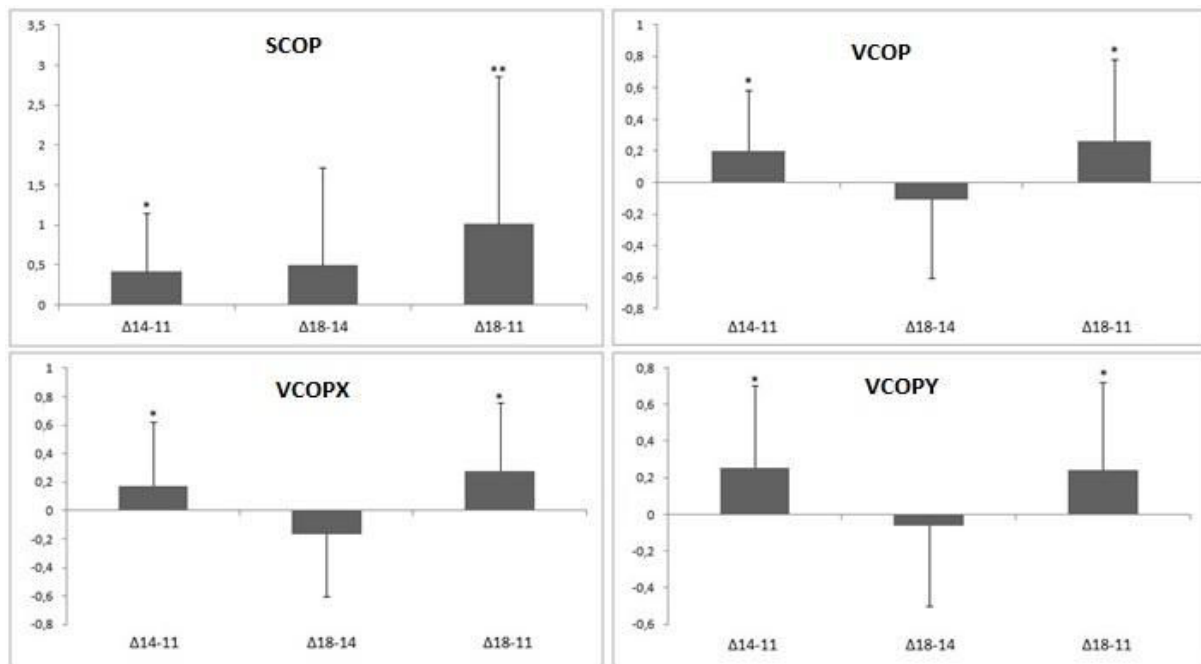


Figure 1: Representation of the relative increase of the SCOP, VCOP, VCOPX and VCOPY between each time period (14:00 -11:00; 18:00 -14:00; 18:00 -11:00) of the day.

\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ .

## *4.2 Gait*

Means and standard deviations of gait parameters at 11:00, 14:00 and 18:00 with their respective relative increases  $\Delta 14-11$ ,  $\Delta 18-14$  and  $\Delta 18-11$  are presented in Table 2. Results revealed that single support duration ( $p=0.021$ ) significantly decreased between 11:00 and 18:00. Single support duration ( $p= 0.017$ ), swing duration ( $p= 0.032$ ), and cycle duration significantly decreased ( $p= 0.012$ ) between 14:00 and 18:00. However, the walking speed significantly increased between 14:00 and 18:00 ( $p= 0.026$ ).

|                                    | Means (SD) at 11   | Means (SD) at 14   | Means (SD) at 18   | $\Delta 14-11$ (SD) | $\Delta 18-14$ (SD) | $\Delta 18-11$ (SD) |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Step length (m)                    | $0.63 \pm 0.23$    | $0.61 \pm 0.22$    | $0.63 \pm 0.20$    | $-0.009 \pm 0.24$   | $0.067 \pm 0.26$    | $0.032 \pm 0.27$    |
| Right stride length (m)            | $0.34 \pm 0.17$    | $0.34 \pm 0.13$    | $0.31 \pm 0.15$    | $0.046 \pm 0.30$    | $-0.065 \pm 0.33$   | $-0.040 \pm 0.40$   |
| Left stride length (m)             | $0.32 \pm 0.15$    | $0.31 \pm 0.16$    | $0.32 \pm 0.16$    | $0.0034 \pm 0.44$   | $0.28 \pm 1.06$     | $0.027 \pm 0.34$    |
| Single support duration (s)        | $0.67 \pm 0.19$    | $0.72 \pm 0.26$    | $0.62 \pm 0.20$    | $0.074 \pm 0.29$    | $-0.10 \pm 0.19 *$  | $-0.074 \pm 0.16 *$ |
| Double support duration (s)        | $0.20 \pm 0.09$    | $0.20 \pm 0.09$    | $0.19 \pm 0.06$    | $0.03 \pm 0.37$     | $-0.016 \pm 0.39$   | $-0.037 \pm 0.33$   |
| Swing duration (s)                 | $0.32 \pm 0.05$    | $0.36 \pm 0.11$    | $0.32 \pm 0.06$    | $0.13 \pm 0.39$     | $-0.071 \pm 0.17 *$ | $-0.0018 \pm 0.15$  |
| Cycle duration (s)                 | $0.99 \pm 0.22$    | $1.07 \pm 0.32$    | $0.95 \pm 0.24$    | $0.078 \pm 0.22$    | $-0.091 \pm 0.16 *$ | $-0.041 \pm 0.16$   |
| Cadence (step.min <sup>-1</sup> )  | $139.37 \pm 32.63$ | $140.98 \pm 34.02$ | $148.98 \pm 37.67$ | $0.029 \pm 0.21$    | $0.071 \pm 0.19$    | $0.085 \pm 0.21$    |
| Walking speed (m.s <sup>-1</sup> ) | $0.76 \pm 0.41$    | $0.73 \pm 0.36$    | $0.80 \pm 0.37$    | $0.014 \pm 0.32$    | $0.13 \pm 0.27 *$   | $0.12 \pm 0.38$     |

Table 2: Spatio-temporal parameters of gait at different periods of the day (11:00; 14:00; 18:00) as well as the relative increases between each time period (14:00 -11:00; 18:00 - 14:00; 18:00 - 11:00). \*p<0.05.

## **5. Discussion**

The aim of this study was to characterize the evolution of the balance control and gait of Alzheimer's patients at different times of the day. The results revealed that balance control was worse in the evening and afternoon than in the morning. The walking speed was faster and gait temporal parameters were smaller in the evening than in the morning and afternoon. Hence, the combined analysis of the balance control and gait of Alzheimer's patients indicates that both these activities were concomitantly altered more in the evening than in the morning, which confirms our initial hypothesis.

Overall, the postural control parameters (SCOP, VCOP, VCOPX and VCOPY) were greater in the afternoon and evening than in the morning, which means that balance control was impaired on both sagittal and frontal planes in the afternoon and evening as compared with the morning. The impairment of balance control generally emanates either from a reduction of motor output, an alteration of sensory output, a regression of central integration or a degradation of all of these factors (totally or partially). The involvement of each of these factors deserves to be considered. In quiet bipedal standing, the reduction of motor output can be mainly linked to an impairment of muscle tone and/or muscle stiffness (Paillard, 2012). Time-of-day does not influence muscle tone (Sedliak et al., 2011) while tendon stiffness decreases in the evening as compared with the morning (Pearson and Onambele, 2006). Thus, the possible decrease of tendon stiffness of plantar extensors and flexors could at least partly explain why balance control was degraded in the last part of the day. Sensory output could also be altered in the afternoon and evening since it has been shown in the case of animals and human subjects that all sensory sensors are sensitive to circadian rhythms. Retinal sensitivity, the response of the vestibular macular receptors, the amplitude of the spinal stretch-reflex and plantar cutaneous sensitivity fluctuate throughout the day (Dowman and Wolpaw, 1989; Fuller et al., 2002; Golombek and Rosenstein, 2010; Alfuth and Rosenbaum, 2011). These

sensory fluctuations suggest then that the sensory output of balance control could be affected in the later part of the day. Finally, as regards the possible impairment of the central integration, it should be noted that although the psychomotor abilities (e.g. speed and accuracy skills) as well as the attentional resources of healthy young and old subjects evolve during the day (Bonnetfond et al., 2003; Reilly and Waterhouse, 2009), the precise time of day would not have any significant impact on the cognitive status of patients with dementia (Madhusoodanan et al., 2010). In addition, dementia reduces the capacity to perform a visual-based task in a quiet standing position which disrupts the perception-action coupling in comparison with healthy old subjects (Jordan et al., 2015). Therefore, the central component of the postural system could be less affected by circadian rhythms than the motor and sensory components of Alzheimer's patients.

These results are in accordance with the findings of Jorgensen et al. (2012), which showed that the balance control of healthy older subjects was worse in the afternoon (16:00) than at the middle of the day (at 12.30). However, these authors did not observe any difference between the morning (9:00) and the middle of the day (12:30), which means that balance control only varies at specific times of the day and is mainly degraded in the afternoon. Evidence suggests that the balance control of healthy older subjects is sensitive to the circadian rhythm. Based on the present results, one can suggest that the impairment of the balance control of Alzheimer's patients starts early in the afternoon. This impairment could be accentuated by their pathology (i.e. Alzheimer's disease). It is recognized, in the case of old subjects, that pathologies can modify the impact related to the time of day. It has been demonstrated for patients with knee osteoarthritis that balance control is less efficient in the late morning than in the early afternoon because knee pain is more pronounced in the morning than in the afternoon (Sorensen et al., 2014; Zhang et al., 2015). Alzheimer's disease could also induce specific time of day effects since Alzheimer's patients suffer from circadian

dysregulation (Stranahan, 2012) which could be involved in the onset and progression of degeneration (Kondratova and Kondratov, 2012). Hence, the specific involution of balance control throughout the day could be partially related to the circadian dysregulation which may be due to a decrease or dysregulation in melatonin level and abnormalities in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus. This may also be related to the development of sundown syndrome (Khachiyants et al., 2011). Sundown syndrome is frequently observed in the case of institutionalized Alzheimer's patients and is characterized by states of agitation, anxiety, and hyperactivity during the late afternoon. Sundowning is a complex phenomenon which is hypothesized to originate from physiological, psychological and environmental factors. Such circadian rhythm disorders can have a major physiological impact (Khachiyants et al., 2011). Sundowning is thus likely to affect the balance control of Alzheimer's patients in the evening or at night until bedtime. In addition to potential alteration of the sensory output due to circadian rhythm disorders, postural control might also be affected by sundowning through a modulation of the motor output. It is known that compared with young subjects, the postural control of elderly healthy subjects involves an increase in the stiffness of the lower leg muscles by means of increased activation of the plantar-flexor and dorsiflexor muscles (Baudry et al., 2012). The general condition of hyperactivity and agitation caused by sundowning might lead Alzheimer's patients to overstate this control strategy by increasing the muscle activation of the ankle muscles, thus impairing postural control maintenance. Additional electromyographical measurements would provide important information about the underlying mechanisms involved in the evolution of the postural control of Alzheimer's patients during the day, even though it might be complicated with such a population. An additional postural test (taken at around 22:00) would have made it possible to verify the assumption that the impairment of balance control persists in the late evening.

The results from the gait analysis mainly showed that walking speed increased while most of the temporal parameters (i.e. support, swing and cycle duration) significantly decreased between the afternoon and the evening (from 14:00 to 18:00). Only support duration was significantly different between 11:00 and 18:00. Such observations seem to be specific to Alzheimer's patients since Bessot et al. (2015) reported an increase in the walking speed of healthy young subjects between 8:00 and 18:00, with longer stride lengths (spatial parameter). This diurnal variation corresponds to the normal circadian rhythms of healthy subjects whereas the variations that were observed in our study of Alzheimer's patients (temporal parameters) may be due to circadian rhythm dysregulation and/or sundown syndrome. The manifestation of sundown syndrome such as agitation and hyperactivity occurs in the late afternoon which could explain why walking speed specifically increased under the effect of the decrease of support and swing durations between 14:00 and 18:00.

Overall the results indicate that balance control was impaired between the morning and the evening and walking speed increased between the afternoon and the evening. The diurnal variations were observed in the afternoon in static condition by means of the quiet standing balance test while they were observed only in the evening in dynamic condition by means of the gait test. The increase of walking speed related to decreases of temporal parameters (without increases of spatial parameters) combined with the impairment of balance control in the evening (i.e. the common period of the day for the impairment of the two tests) is likely to increase the risk of falling, in particular for frail people with Alzheimer's disease.

## **6. Conclusion**

The evolution of the balance control and gait of Alzheimer's patients at different times of the day provides interesting information in terms of prevention of falls. The combined analysis of balance control and gait parameters means that balance control and walking are concomitantly altered in the evening which, for Alzheimer's patients, increases the fall risk in the evening in

comparison with the morning. In terms of practical implications for this population, therapists should privilege physical activities for preventing falls in the morning since balance control is better than in the afternoon and evening while they should accentuate the surveillance of Alzheimer's patients in the evening.

Deuxième article: Physical activity counteracts the effects of age and Alzheimer disease on postural control

## Physical activity counteracts the effects of age and Alzheimer disease on postural control

---

**Lola Debove**, Noelle Bru, Martine Couderc, Frederic Noé, Thierry Paillard

Soumis pour publication

## **1. Abstract**

The aim of this study was to investigate the effects of physical activity on the postural behavior of subjects with Alzheimer's disease (AD). The postural behavior of three age-matched groups of fifty six older subjects was compared: Alzheimer active (AA, n=20), Alzheimer non active (ANA, n=20) and healthy non active (HNA, n=16). The postural performance of HNA subjects was superior to that of ANA subjects and the postural performance of AA subjects was superior to that of both ANA and HNA subjects. AD disturbed postural behavior but participation in regular physical activity made it possible to compensate for the disturbing effects of AD to a surprising extent since the postural control of active AD subjects was also superior to that of healthy subjects.

Keywords: Postural control, Postural performance, Alzheimer's disease, Physical activity, older subjects

## 2. Introduction

Aging alters sensory and motor functions which induces postural disturbances (Wiesmeier et al., 2015). Moreover, in the case of healthy older subjects, the cortical contribution has an increasing role in postural regulation thus leading to a less automatized postural control in comparison with healthy young subjects (Borel and Alescio-Lautier, 2014). This increased cortical contribution probably disadvantages older subjects who suffer from a disease that impairs cognitive function such as Alzheimer's disease (AD). Cerebral lesions generated by this disease cause functional disturbances to the motor cortex (Liepert et al., 2001) which aggravates postural disturbance in comparison with healthy older subjects (Suttanon et al., 2013; Deschamps et al., 2014; Tangen et al., 2014). This aggravation of the postural disturbance of older subjects with AD increases the risk of falling which can affect their autonomy (Allan et al., 2009; Suttanon et al., 2013).

It is known that prevention measures to reduce the risk of falls such as physical activity programs reduce the aging effects in the case of healthy subjects (Lelard and Ahmaidi, 2015). Physical activity increases the cardiac output which augments cerebral blood flow that increases angiogenesis, neurogenesis, synaptogenesis and neurotransmitter synthesis and thus facilitates brain plasticity and the cognitive function of healthy subjects (Paillard, 2015). Furthermore, physical activity improves the sensory and motor functions as well as the central integration of the postural system (Lelard and Ahmaidi, 2015).

Through clinical tests, number studies showed that physical activity improves the postural function of AD subjects (Hernandez et al., 2010; Pedroso et al., 2012; Cadore et al., 2014) while other studies did not observe this improvement (Rolland et al., 2007; Toots et al., 2016). However, few studies used force platform in order to objectively characterize the postural behaviour in AD subjects (Paillard and Noe, 2015). In a recent study, based on force platform evaluation, De Andrade et al. (2013) identified an improvement of postural behavior in

individuals affected by AD who undertook physical exercise combined with cognitive tasks. However, in the case of AD subjects who undertake physical exercise only (without combined cognitive tasks) this improvement of postural behavior, observed with the use of a force platform, remains to be confirmed. If this is confirmed, the postural improvement of AD subjects related to the practice of physical activity only would enable them to totally or partially compensate for the postural disturbance associated with the disease. The aims of this study were 1) to confirm the improvement of the postural behavior of AD patients as a result of regular physical activity (comparing active AD subjects with non-active AD subjects) and 2) to analyze the possible compensatory effects of regular physical activity when comparing active AD subjects with healthy non-active subjects of the same age. We hypothesized firstly that active AD subjects have better postural behavior than non-active AD subjects and, secondly, that they have similar postural behavior to that of non-active healthy subjects.

### **3. Materials and methods**

#### *3.1. Subjects*

A total of 56 subjects living in a nursing home participated in the study. Forty subjects were diagnosed for AD by means of neuropsychological tests, physical examinations, blood tests and Magnetic Resonance Imaging of the brain for at least eighteen months. Among these AD patients, twenty subjects had undertaken regular physical activity for at least 3 years, which combined endurance activities (speed walking), resistance (elastic band and bodyweight based exercises) and balance training (proprioception exercises). They constituted the active Alzheimer's group (AA). The other twenty AD patients were non-active and constituted the non-active Alzheimer's group (ANA). The last sixteen subjects were healthy and non-active and constituted the healthy non-active group (HNA). Exclusion criteria included a documented balance control disorder, a medical condition that might affect balance control, hip, knee or ankle trauma in the previous 2 years, any lesion of the foot skin support surface

and medical treatments including beta blockers or neuroleptics. Subjects' age, body mass index (BMI) and the results of the Mini Mental States Examination (MMSE) are presented in table 1 for the three groups (Annex n°1). The groups were of similar age and BMI whilst there were obviously differences, in terms of the results of the MMSE, between the AD and healthy subjects. This experimental procedure received the approval of the local committee for the protection of human subjects.

|             | Groups      |             |              | Statistics   |                      |        |         |
|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------------|--------|---------|
|             |             |             |              | Group effect | Pairwise comparisons |        |         |
|             | AA          | ANA         | HNA          |              | AA/ANA               | AA/HNA | HNA/ANA |
| <b>Age</b>  | 84.0 ± 8.12 | 85.9 ± 4.29 | 84.5 ± 7.87  | NS           | NS                   | NS     | NS      |
| <b>BMI</b>  | 24.4 ± 3.11 | 26.2 ± 4.49 | 25.63 ± 2.85 | NS           | NS                   | NS     | NS      |
| <b>MMSE</b> | 15.3 ± 7.18 | 14.7 ± 5.95 | 24.5 ± 4.31  | < 0.0001     | NS                   | 0.0005 | 0.0001  |

Table 1. Characteristics (mean ± SD) of the Alzheimer's active group (AA), the Alzheimer's non-active group (ANA) and the healthy non-active (HNA) group.

BMI: Body Mass Index; MMSE, Mini Mental State Examination.

### 3.2. Postural control

A platform force (Stabilotest ® Techno Concept, Mane, France; Sample frequency: 40Hz) was used to calculate the center of foot pressure (COP) displacement. Subjects were asked to remain as still as possible for 25.6 s, while keeping their arms alongside their body and fixing a target positioned in front of them. The COP surface area (90% confidence ellipse mm<sup>2</sup>) and the mean COP velocity (sum of the cumulated COP displacement divided by the total time) along the medio-lateral (COPX) and antero-posterior (COPY) axes were calculated (Annex

n°3). These variables represent indexes of postural performance (the smaller the surface the better the postural performance) and postural control (the smaller the velocity the better the postural control) respectively (Paillard and Noe, 2015). The postural performance and the postural control taken together characterized subjects' postural behavior.

### *3.3. Statistical analyses*

Statistical analyses were performed with R statistical software (Ihaka and Gentleman, 1996). As most of the variables did not meet the assumption of normal distribution and homoscedasticity, a one-factor analysis of variance using the non-parametric Kruskal Wallis test was carried out. Follow up was performed with pairwise Nemenyi tests. The significance level was set at  $p < 0.05$ .

## **4. Results**

Table 2 presents the COP variables for the AA, ANA and HNA groups. The statistical analysis revealed a significant group effect for all postural variables. The pairwise comparisons showed significant differences between the three groups for all COP parameters except between groups AA and HNA regarding the COPX and COPY velocity.

|                       | Groups        |                  |              | Statistics   |                      |        |         |
|-----------------------|---------------|------------------|--------------|--------------|----------------------|--------|---------|
|                       |               |                  |              | Group effect | Pairwise comparisons |        |         |
|                       | AA            | ANA              | HNA          |              | AA/ANA               | AA/HNA | HNA/ANA |
|                       |               |                  |              |              |                      |        | A       |
| COP Surface           |               |                  | 391.70 ±     |              |                      |        |         |
| (mm <sup>2</sup> )    | 143.86 ± 65.1 | 988.03 ± 1021.33 | 500.36       | < 0.0001     | < 0.0001             | 0.019  | 0.0053  |
| COPX                  |               |                  |              |              |                      |        |         |
| velocity              | 6.90 ± 2.36   | 15.67 ± 12.2     | 9.23 ± 4.04  | < 0.0001     | < 0.0001             | NS     | 0.045   |
| (mm.s <sup>-1</sup> ) |               |                  |              |              |                      |        |         |
| COPY                  |               |                  |              |              |                      |        |         |
| velocity              | 11.44 ± 3.93  | 23.86 ± 18.23    | 14.27 ± 6.61 | < 0.0001     | 0.0003               | NS     | 0.036   |
| (mm.s <sup>-1</sup> ) |               |                  |              |              |                      |        |         |

Table 2. Mean (± SD) of postural parameters for the Alzheimer's active group (AA), the Alzheimer's non-active group (ANA) and the healthy non-active (HNA) group.

## 5. Discussion

The first hypothesis was that active AD subjects have better postural behavior than non-active AD subjects and the second hypothesis was that active AD subjects have similar postural behavior to that of healthy non-active subjects. Results confirmed these two hypotheses and also displayed a surprising finding since the postural performance of active AD subjects was even better than that of healthy non-active subjects.

It is known that AD degrades postural behavior (Mazoteras Munoz et al., 2010) as is corroborated by these results, which revealed that the different postural parameters (COP surface, COPX and COPY velocity) were smaller for the healthy non-active subjects than those of non-active AD subjects. These results mean that the HNA group had better postural

behavior than the ANA group and confirm that the decline of cognitive function is associated with that of the postural function (Mazoteras Munoz et al., 2010; Suttanon et al., 2013; Deschamps et al., 2014; Tangen et al., 2014). Deschamps et al., (2014) have suggested that postural impairment could be explained by age-related neural changes experienced by subjects with AD which may result in alterations to the sensory integration process.

Furthermore, the postural behaviour of the AA group was better than that of the ANA group (the three postural parameters were smaller). The beneficial effects of physical activity could result from two different possible causes. Firstly, physical activity may improve AD subjects' postural behavior (De Andrade et al., 2013) as a result of a functional improvement of the postural function related to better sensory input and/or motor output. Secondly, physical activity may slow down the progression of AD (Paillard, 2015) and could thus limit the alteration of the postural behavior of active AD subjects in comparison with non-active AD subjects.

The results of the comparison between the AA group and the HNA group show that the COP surface was smaller for the AA group than for the HNA group. Thus, postural performance was better for the active AD subjects than for the healthy non-active subjects. However, there was no significant difference for the COPX and the COPY velocities, revealing similar postural control for both groups with similar net muscular torque variations (Paillard and Noe, 2015). The kinetic analysis used in this study made it possible to formally characterize surprising postural compensations in the case of AD subjects involved in regular physical activity whose performance for a quiet standing bipedal postural task was superior to that of healthy non-active subjects. However, the analysis of a macroscopic variable such as the COP does not enable changes in the subtle functioning of the postural function to be identified. In the case of AD patients, future works about the effects of physical activity on the postural function should include explorations of cortical and sub-cortical contributions in order to

refine the analysis of automatized (sub-cortical contribution) and voluntary (cortical contribution) postural behavior mechanisms.

## **6. Conclusion**

The aim of this study was to investigate the effects of physical activity on the postural behavior of subjects with AD. The postural behavior of three age-matched groups (AA, ANA and HNA) of older subjects was compared. The postural performance of HNA subjects was superior to that of ANA subjects and the postural performance of AA subjects was superior to that of both ANA and HNA subjects. AD disturbed postural behavior but the participation in regular physical activity compensated for the disturbing effects of AD and even surpassed expectations since the postural behaviour of AD active subjects was superior to that of healthy subjects.

Troisième article: Physical outcomes are of benefit to ADL only after a long training in Alzheimer subjects

## Physical outcomes are of benefit to ADL only after a long training in Alzheimer subjects

---

**Lola Debove**, Frederic Noé, Noelle Bru, Martine Couderc, Thierry Paillard

Soumis pour publication

## **1. Abstract**

The aim of this study was to investigate the long-term effects of physical activity (PA) by elderly subjects with Alzheimer's disease (AD) on key physical outcomes such as gait, balance and grip strength and on activity of daily living (ADL). The study was conducted with 36 elderly subjects: 14 active AD subjects who were involved in a multimodal PA program, 14 non-active AD subjects and 8 non-active healthy subjects. Physical outcomes and ADL were assessed for each group from baseline, at ten, twenty and thirty months. Results showed an improvement in physical outcomes for the active AD subjects over the entire duration of the PA program but not for the non-active AD and healthy subjects. The concomitant evolution of key physical outcomes and ADL occurred after a 30-month period for the active Alzheimer subjects. This observation underlines the necessity of a transfer time to take advantage of the recently developed physical outcomes in order to improve ADL.

Keywords: Alzheimer's Disease; Postural Control; Gait; Hand Grip Strength, Physical Activity

## **2. Introduction**

Age advancement alters the motor and cognitive capacities of healthy subjects (Harada et al., 2013). These alterations are exacerbated by aging-associated diseases such as Alzheimer's disease (AD) (Liepert et al., 2001) which negatively impacts the autonomy of subjects and the activities of daily living (ADL) by disturbing fundamental motor abilities (Scarmeas et al., 2015) such as balance, gait and grip strength (Mazoteras Munoz et al., 2010; Suttanon et al., 2013; Deschamps et al., 2014).

Even though drug treatments cannot cure AD, they have been widely used to limit these motor ability impairments. However, to limit medications and their adverse effects, non-drug therapies such as cognitive training and physical activity (PA) have been developed (Scarmeas et al., 2011; Hernández et al., 2015). The benefits of PA for AD subjects are multiple and concern most physiological functions (Paillard, 2009; Scarmeas et al., 2011; Bherer et al., 2013), with a specific impact on the brain (Paillard, 2009; Bherer et al., 2013; Paillard et al., 2015). Indeed, PA induces an increase in cardiac output which augments cerebral blood flow, thereby increasing angiogenesis, neurogenesis, synaptogenesis and neurotransmitter synthesis and thus facilitating brain plasticity and limiting the degradation of the cerebral mass induced by AD (Paillard, 2015). By enabling better operation of the motor cortex and improving subjects' motor output (Phillips et al., 2014), regular PA enables functional improvements in daily life activities (Paillard, 2009; Scarmeas et al., 2011; De Andrade et al., 2013).

With healthy older individuals, the benefits of PA appear to be directly linked to the notion of training volume and intensity, with a positive dose response relationship with respect to PA and longevity (Gremeaux et al., 2012). Three phases can be identified in the occurrence of these benefits: a first phase lasting approximately 3 months with a rapid and substantial progression of physical abilities, a second phase with a slow and weak progression

(approximately the 3 following 3 months) and a third phase (plateau-phase) in which the recently improved abilities are maintained as long as the subjects are involved in AP programs (Morganti et al., 1995; Paillard, 2009). As illustrated by the review of Hernández et al. (2015), the effects of PA with AD patients have been extensively studied with exercise programs not exceeding 6 months, mainly focusing on the phases of progression of physical abilities following AP programs, but without any specific attention to the third plateau-phase. To our knowledge, only Rolland et al. (2007) have investigated these effects over a 1-year period. Interestingly, they showed that PA significantly slowed the deterioration in ability to perform ADL only after 1 year, with no effect after a 6-month period of AP programs. This result suggests that AD patients should participate in PA programs in the plateau-phase in order to observe positive effects on ADL. Nevertheless, no study has evaluated the effects of PA on ADL with AD subjects over a longer period, i.e. beyond one year. However, the care of AD subjects lasts longer than one year once they have been institutionalized and /or diagnosed.

The aim of this study was therefore to investigate the long-term effects of PA by elderly AD subjects on ADL and on key physical outcomes, such as gait, balance and grip strength. More specifically, we wanted to characterize the concomitant evolution of key physical outcomes and ADL over a 30-month period, during which the benefits of PA and the theoretical maintenance of recently improved physical outcomes and ADL could be compromised by advancing age and the constant evolution of AD.

### 3. Methods

#### *3.1 Procedure*

The study was conducted with 36 institutionalized elderly patients. 28 subjects were diagnosed for AD by means of magnetic resonance imaging, blood and neuropsychological tests. They were separated into two groups of 14 subjects: the active group (A group) which was involved in a multimodal exercise program (before beginning the training program, the subjects were inactive) and the non-active group (NA group) which was not physically or mentally stimulated through activities. The remaining eight subjects were healthy and non-active and constituted the control group (C group). Exclusion criteria included a documented balance control disorder, a medical condition that might affect balance control, hip, knee or ankle trauma in the previous 2 years, any lesion of the foot skin support surface, and medical treatments including beta blockers or neuroleptics. This experimental procedure received the approval of the local committee for the protection of human subjects. The groups were of similar age (A group:  $85.73 \pm 3.17$ , NA group:  $86.06 \pm 3.55$ , C group:  $85.60 \pm 6.86$  years old; mean  $\pm$  SD) and BMI (A group:  $25.59 \pm 3.78$ , NA group:  $24.77 \pm 3.41$ , C group:  $24.79 \pm 2.64$ ) whilst there were obviously differences in terms of the results of the MMSE (A group:  $16.46 \pm 5.47$ , NA group:  $15.73 \pm 5.35$ , C group:  $22.10 \pm 6.9$ ) between the AD and healthy subjects (group effect,  $p=0.037$ ; pairwise comparisons: A group vs C group:  $p=0.049$ ; NA group vs C group:  $p=0.043$ , see 'statistics' section for analysis details). The multimodal exercise of the A group consisted of 5 sessions of 1 hour, five days per week, over 30 months. The exercise program included aerobic, resistance, flexibility, coordination and balance training. Each session, which began with a 10-minute warm-up routine, was adapted to the participants' state at the time of the meeting. Endurance activities were performed through speed walking or low-intensity continuous exercise. Resistance training was performed with exercises using body weight and elastic bands. Balance training was conducted with

proprioceptive exercises. Coordination and flexibility exercises took the form of ball games as well as imitation exercises and a stretching routine was held at the end of the session as a cool-down phase where attention was focused on breathing.

ADL and physical outcomes were assessed for each group from baseline (T0), at ten (T10), twenty (T20) and thirty months (T30).

### *3.2 ADL*

ADL was assessed with the Katz Index of Independence in ADL (Katz et al., 1970). This index evaluates basic activities of daily living (bathing, dressing, toileting, transferring, continence and feeding), with items scored from 0 to 1 (0; 0.25; 0.50; 0.75; 1) in accordance with the level of autonomy and independence which, when added together, give a maximal score of six points (Annex 2).

### *3.3 Grip strength*

Hand-grip muscle strength was measured with a handgrip dynamometer, (A5401, Takei®, Kiki Kogyo). The subjects were asked to stand upright with their arms alongside the body and to perform maximum voluntary contraction, while receiving verbal encouragements. Two attempts for each hand were performed and the highest performance was retained (Annex 4).

### *3.4 Postural control*

A force platform (Stabilotest<sup>®</sup> Techno Concept, Mane, France; sampling frequency: 40Hz) was used to calculate the center of foot pressure (COP) displacement. Subjects were asked to remain as still as possible for 25.6 s with their feet forming an angle of 30° and their hands hanging loosely at their sides while looking at a fixed-level target (1 cm<sup>2</sup>) at a distance of 2m. The COP surface area (90% confidence ellipse - SCOP) and the COP velocity (sum of the cumulated COP displacement divided by the total time) along the mediolateral (COPX) and anteroposterior (COPY) axes were calculated (Annex 3). These variables represent indexes of

postural performance (the smaller the surface the better the postural performance) and postural control (the smaller the velocity the better the postural control) respectively (Paillard and Noe, 2015).

### 3.5 Gait

A gait analysis device (Walkmeter©, Technoconcept™, Mane, France; sampling frequency: 50Hz) was used to calculate the spatio-temporal gait data. Subjects were asked to walk as fast as possible over a distance of 4 m. Each foot was linked via a non-elastic rope wrapped around a pulley which rotated the axis of an optical potentiometer, and which recorded the foot movements (precision 0.628 mm). The rope was maintained in a state of mechanical tension by an electrical motor acting on the pulley. Spatial variables (step length, asymmetry), temporal variables (single- and double-support duration, swing duration, total cycle duration), cadence and walking speed were calculated (Annex 5).

### 3.6 Statistical analyses

Statistical analyses were performed with the R statistical software (Ihaka and Gentleman, 1996). As most of the variables did not meet the assumption of normal distribution and homoscedasticity, a one-factor analysis of variance using the non-parametric Kruskal Wallis test was carried out in order to differentiate between the groups at T0, T10, T20 and T30. Follow up was performed with pairwise Nemenyi tests.

In order to analyse the data evolution of each group throughout the 30-month duration of the experiment, a preliminary subject by subject analysis was performed. This preliminary analysis revealed a global evolution of the data for each subject with a fixed effect of time and different initial levels. Hence a linear mixed effect model was used to formulate  $Y_{it} = \mu + \mathcal{A}_i + \beta \times t + \mathcal{E}_{it}$  with  $\mathcal{A}_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$  and  $\mathcal{E}_{it} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ .  $\mu$  is the constant riding,  $\mathcal{A}_i$  represents the random effect,  $\beta$  is the regression coefficient and  $\mathcal{E}_{it}$  the measurement error.  $i$

represents individuals and  $t$  the time. This model provides the regression coefficient and its associated P-value for each parameter by group.

To compare the evolution of the parameters relative to the initial level (T0), the relative increases were calculated as follows  $\frac{T_x - T_0}{T_0}$  in the T10-T0, T20-T0 and T30-T0 intervals, and compared with a one-factor analysis of variance using the non-parametric Kruskal Wallis. The follow-up was performed with pairwise Nemenyi tests. The significance level was set at  $P < 0.05$ .

#### **4. Results**

Table 1 presents the values from the ADL indexes and physical outcomes (grip strength, balance control, gait) measured at T0, T10, T20, T30, and the regression coefficient for each variable and each group. For the A group, significant positive regressions were noted for grip strength, step length, cadence and walking speed whereas significant negative regressions were observed with SCOP, VCOPX, VCOPY, single support duration and cycle duration. For the NA group, significant positive regressions were observed with SCOP, VCOPX, VCOPY, single support duration and cycle duration whereas significant negative regressions were observed with ADL, grip strength, step length, cadence and walking speed. For the C group, SCOP and VCOPX variables displayed significant positive regressions whereas significant negative regressions characterized grip strength and walking speed.

The pairwise comparisons between the groups at T0, T10, T20 and T30 are presented in table 2 for each variable. At T0, the ADL score of the C group was significantly higher than the ADL score of both the A and NA groups. There was no significant difference for grip strength and gait parameters between the three groups. Considering the postural parameters, SCOP was significantly lower for the C group than for the A and NA groups and VCOPY was significantly higher in the NA group than in the C group.

At T10, only the ADL score of the C group was significantly higher than the ADL score of the A and NA groups. At T20, the ADL score of the C group was significantly higher than the ADL score of the A and NA groups. SCOP was significantly higher for the NA group than for the A group. Among gait parameters, single support duration and cycle duration were significantly higher in the C group than in the A group whereas cadence was significantly lower in the C group than in the A group.

Table 1: Mean values ( $\pm$  SD) at the different measurement times and regression coefficient calculated from T0 to T30.

|                  |                                    | Group    | T0                  | T10                 | T20                 | T30                 | Regression coefficient | P-Value |
|------------------|------------------------------------|----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------|
|                  | ADL                                | Group A  | 4.66 $\pm$ 1.22     | 4.71 $\pm$ 0.23     | 5.06 $\pm$ 0.95     | 5.01 $\pm$ 1.08     | 0.004                  | 0.462   |
|                  |                                    | Group NA | 4.41 $\pm$ 1.18     | 4.12 $\pm$ 1.18     | 3.91 $\pm$ 1.08     | 3.48 $\pm$ 1.05     | -0.042                 | <0.001  |
|                  |                                    | Group C  | 5.60 $\pm$ 0.48     | 5.60 $\pm$ 1.25     | 5.60 $\pm$ 0.30     | 5.54 $\pm$ 0.29     | -0.002                 | 0.566   |
|                  | Hand grip strength (kg)            | Group A  | 15.08 $\pm$ 5.24    | 17.33 $\pm$ 5.34    | 17.50 $\pm$ 5.33    | 18.56 $\pm$ 5.99    | 0.197                  | <0.001  |
|                  |                                    | Group NA | 15.83 $\pm$ 7.78    | 14.06 $\pm$ 7.78    | 13.64 $\pm$ 8.54    | 12.04 $\pm$ 8.02    | -0.197                 | <0.001  |
|                  |                                    | Group C  | 15.21 $\pm$ 4.61    | 14.58 $\pm$ 2.79    | 13.28 $\pm$ 4.00    | 11.67 $\pm$ 3.35    | -0.128                 | <0.001  |
| Postural Control | SCOP (mm <sup>2</sup> )            | Group A  | 311.88 $\pm$ 180.80 | 211.08 $\pm$ 70.98  | 219.03 $\pm$ 110.98 | 138.66 $\pm$ 64.48  | -13.847                | <0.001  |
|                  |                                    | Group NA | 332.02 $\pm$ 164.59 | 645.38 $\pm$ 165.96 | 496.07 $\pm$ 291.86 | 685.69 $\pm$ 415.49 | 17.658                 | <0.001  |
|                  |                                    | Group C  | 186.26 $\pm$ 139.40 | 317.35 $\pm$ 186.86 | 228.43 $\pm$ 164.57 | 547.23 $\pm$ 378.71 | 13.085                 | 0.048   |
|                  | VCOPX (mm.s <sup>-1</sup> )        | Group A  | 8.64 $\pm$ 3.84     | 7.48 $\pm$ 3.83     | 6.41 $\pm$ 2.81     | 6.78 $\pm$ 2.43     | -0.182                 | <0.001  |
|                  |                                    | Group NA | 10.99 $\pm$ 5.92    | 13.69 $\pm$ 4.92    | 16.62 $\pm$ 2.93    | 16.82 $\pm$ 4.66    | 0.125                  | 0.004   |
|                  |                                    | Group C  | 6.70 $\pm$ 2.76     | 7.46 $\pm$ 2.47     | 7.91 $\pm$ 3.46     | 10.52 $\pm$ 4.51    | 0.111                  | 0.027   |
| Gait             | VCOPY (mm.s <sup>-1</sup> )        | Group A  | 14.63 $\pm$ 6.88    | 13.34 $\pm$ 5.68    | 11.16 $\pm$ 4.24    | 10.80 $\pm$ 4.01    | -0.256                 | <0.001  |
|                  |                                    | Group NA | 21.01 $\pm$ 13.30   | 22.41 $\pm$ 11.31   | 26.66 $\pm$ 7.40    | 23.29 $\pm$ 9.37    | 0.150                  | 0.026   |
|                  |                                    | Group C  | 11.76 $\pm$ 6.20    | 16.89 $\pm$ 5.99    | 15.04 $\pm$ 10.45   | 17.37 $\pm$ 4.69    | 0.148                  | 0.099   |
|                  | Step length (m)                    | Group A  | 0.66 $\pm$ 0.31     | 0.82 $\pm$ 0.31     | 0.82 $\pm$ 0.34     | 0.89 $\pm$ 0.38     | 0.002                  | 0.021   |
|                  |                                    | Group NA | 0.66 $\pm$ 0.30     | 0.77 $\pm$ 0.32     | 0.50 $\pm$ 0.28     | 0.51 $\pm$ 0.22     | -0.0041                | 0.001   |
|                  |                                    | Group C  | 0.53 $\pm$ 0.22     | 0.49 $\pm$ 0.14     | 0.47 $\pm$ 0.21     | 0.53 $\pm$ 0.22     | 0.003                  | 0.855   |
|                  | Asymmetry (%)                      | Group A  | -5.62 $\pm$ 19.00   | -7.27 $\pm$ 21.5    | 15.43 $\pm$ 31.08   | 1.55 $\pm$ 23.19    | 0.002                  | 0.385   |
|                  |                                    | Group NA | 3.88 $\pm$ 27.28    | 1.20 $\pm$ 24.64    | -0.39 $\pm$ 32.49   | 14.34 $\pm$ 40.39   | 0.002                  | 0.494   |
|                  |                                    | Group C  | 9.14 $\pm$ 32.13    | -0.24 $\pm$ 39.46   | -7.39 $\pm$ 19.88   | 0.93 $\pm$ 34.39    | 0.012                  | 0.528   |
|                  | Single support duration (s)        | Group A  | 0.69 $\pm$ 0.30     | 0.65 $\pm$ 0.31     | 0.58 $\pm$ 0.18     | 0.61 $\pm$ 0.19     | -0.005                 | 0.005   |
|                  |                                    | Group NA | 0.64 $\pm$ 0.17     | 0.68 $\pm$ 0.18     | 0.74 $\pm$ 0.23     | 0.83 $\pm$ 0.17     | 0.005                  | 0.003   |
|                  |                                    | Group C  | 0.74 $\pm$ 0.28     | 0.77 $\pm$ 0.12     | 1.00 $\pm$ 0.36     | 0.67 $\pm$ 0.30     | 0.004                  | 0.414   |
|                  | Double support duration (s)        | Group A  | 0.23 $\pm$ 0.15     | 0.20 $\pm$ 0.015    | 0.26 $\pm$ 0.09     | 0.34 $\pm$ 0.09     | -0.002                 | 0.061   |
|                  |                                    | Group NA | 0.25 $\pm$ 0.22     | 0.37 $\pm$ 0.22     | 0.35 $\pm$ 0.10     | 0.31 $\pm$ 0.10     | 0.002                  | 0.113   |
|                  |                                    | Group C  | 0.24 $\pm$ 0.11     | 0.27 $\pm$ 0.058    | 0.38 $\pm$ 0.14     | 0.27 $\pm$ 0.08     | 0.003                  | 0.076   |
|                  | Swing duration (s)                 | Group A  | 0.33 $\pm$ 0.12     | 0.36 $\pm$ 0.12     | 0.31 $\pm$ 0.08     | 0.35 $\pm$ 0.06     | -0.001                 | 0.923   |
|                  |                                    | Group NA | 0.31 $\pm$ 0.04     | 0.32 $\pm$ 0.047    | 0.35 $\pm$ 0.12     | 0.30 $\pm$ 0.05     | 0.006                  | 0.432   |
|                  |                                    | Group C  | 0.30 $\pm$ 0.06     | 0.30 $\pm$ 0.050    | 0.34 $\pm$ 0.097    | 0.33 $\pm$ 0.063    | 0.0074                 | 0.175   |
|                  | Cycle duration (s)                 | Group A  | 1.03 $\pm$ 0.31     | 1.02 $\pm$ 0.32     | 0.89 $\pm$ 0.18     | 0.97 $\pm$ 0.21     | -0.005                 | 0.023   |
|                  |                                    | Group NA | 0.95 $\pm$ 0.19     | 1.00 $\pm$ 0.19     | 1.08 $\pm$ 0.21     | 1.11 $\pm$ 0.16     | 0.005                  | <0.001  |
|                  |                                    | Group C  | 1.050 $\pm$ 0.32    | 1.08 $\pm$ 0.17     | 1.34 $\pm$ 0.48     | 1.32 $\pm$ 0.46     | 0.012                  | 0.058   |
|                  | Cadence (step.min <sup>-1</sup> )  | Group A  | 149.99 $\pm$ 47.31  | 168.06 $\pm$ 44.69  | 186.39 $\pm$ 35.50  | 176.75 $\pm$ 45.45  | 1.041                  | 0.001   |
|                  |                                    | Group NA | 144.47 $\pm$ 48.13  | 144.45 $\pm$ 48.13  | 125.44 $\pm$ 26.60  | 122.47 $\pm$ 13.58  | -0.998                 | <0.001  |
|                  |                                    | Group C  | 134.55 $\pm$ 45.98  | 134.67 $\pm$ 24.30  | 140.95 $\pm$ 37.80  | 122.95 $\pm$ 31.86  | -0.727                 | 0.100   |
|                  | Walking speed (m.s <sup>-1</sup> ) | Group A  | 0.78 $\pm$ 0.45     | 1.09 $\pm$ 0.46     | 1.23 $\pm$ 0.43     | 1.13 $\pm$ 0.51     | 0.011                  | <0.001  |
|                  |                                    | Group NA | 0.66 $\pm$ 0.28     | 0.57 $\pm$ 0.28     | 0.46 $\pm$ 0.29     | 0.51 $\pm$ 0.25     | -0.009                 | <0.001  |
|                  |                                    | Group C  | 0.58 $\pm$ 0.29     | 0.50 $\pm$ 0.16     | 0.50 $\pm$ 0.31     | 0.55 $\pm$ 0.19     | -0.006                 | 0.020   |

ADL: Activity of daily living; SCOP: center of foot pressure surface area; VCOPX: medio-lateral velocity of center of foot pressure; VOPY: antero-posterior velocity of center of foot pressure.

Table 2: Pairwise comparisons between the three groups at T0, T10, T20 and T30.

|                     |                         | T0              |                      |        |         | T10             |                      |        |         | T20             |                      |        |         | T30             |                      |        |         |
|---------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|--------|---------|-----------------|----------------------|--------|---------|-----------------|----------------------|--------|---------|-----------------|----------------------|--------|---------|
|                     |                         | Group<br>effect | Pairwise comparisons |        |         | Group<br>effect | Pairwise comparisons |        |         | Group<br>effect | Pairwise comparisons |        |         | Group<br>effect | Pairwise comparisons |        |         |
|                     |                         |                 | A vs<br>NA           | A vs C | NA vs C |                 | A vs NA              | A vs C | NA vs C |                 | A vs NA              | A vs C | NA vs C |                 | A vs NA              | A vs C | NA vs C |
|                     | ADL                     | 0.014           | 0.798                | 0.047  | 0.014   | 0.021           | 0.882                | 0.042  | 0.017   | 0.004           | 0.473                | 0.039  | 0.002   | <0.001          | 0.003                | <0.001 | 0.003   |
|                     | Hand grip strength      | 0.9338          | 0.93                 | 0.98   | 0.99    | 0.372           | 0.276                | 0.523  | 0.387   | 0.428           | 0.752                | 0.827  | 0.183   | <0.001          | 0.004                | 0.003  | 0.505   |
|                     |                         |                 |                      |        |         |                 |                      |        |         |                 |                      |        |         |                 |                      |        |         |
| Postural<br>Control | SCOP                    | 0.044           | 0.919                | 0.041  | 0.045   | 0.674           | 0.283                | 0.382  | 0.387   | 0.005           | 0.005                | 0.907  | 0.111   | <0.001          | <0.001               | <0.001 | 0.488   |
|                     | VCOPX                   | 0.092           | 0.371                | 0.618  | 0.082   | 0.394           | 0.372                | 0.183  | 0.387   | 0.560           | 0.372                | 0.382  | 0.634   | 0.002           | 0.011                | 0.010  | 0.574   |
|                     | VCOPY                   | 0.040           | 0.273                | 0.505  | 0.034   | 0.176           | 0.273                | 0.152  | 0.374   | 0.597           | 0.724                | 0.873  | 0.387   | 0.042           | 0.560                | 0.032  | 0.158   |
| Gait                | Step length             | 0.455           | 0.372                | 0.192  | 0.573   | 0.884           | 0.273                | 0.836  | 0.736   | 0.814           | 0.388                | 0.372  | 0.733   | <0.001          | <0.001               | 0.826  | 0.126   |
|                     | Asymmetry               | 0.963           | 0.923                | 0.726  | 0.809   | 0.553           | 0.493                | 0.172  | 0.273   | 0.248           | 0.431                | 0.663  | 0.634   | 0.458           | 0.293                | 0.591  | 0.483   |
|                     | Single support duration | 0.683           | 0.283                | 0.487  | 0.173   | 0.859           | 0.721                | 0.500  | 0.823   | 0.037           | 0.319                | 0.032  | 0.341   | 0.002           | 0.001                | 0.771  | 0.199   |
|                     | Double support duration | 0.908           | 0.792                | 0.120  | 0.938   | 0.850           | 0.102                | 0.748  | 0.832   | 0.184           | 0.394                | 0.722  | 0.184   | 0.297           | 0.183                | 0.381  | 0.239   |
|                     | Swing duration          | 0.985           | 0.398                | 0.483  | 0.383   | 0.556           | 0.539                | 0.846  | 0.384   | 0.208           | 0.382                | 0.874  | 0.398   | 0.370           | 0.389                | 0.299  | 0.182   |
|                     | Cycle duration          | 0.493           | 0.374                | 0.283  | 0.783   | 0.485           | 0.374                | 0.934  | 0.343   | 0.021           | 0.178                | 0.021  | 0.400   | 0.025           | 0.029                | 0.178  | 0.998   |
|                     | Cadence                 | 0.508           | 0.923                | 0.873  | 0.372   | 0.485           | 0.836                | 0.463  | 0.533   | 0.020           | 0.119                | 0.025  | 0.534   | 0.003           | 0.002                | 0.276  | 0.710   |
|                     | Walking speed           | 0.522           | 0.183                | 0.827  | 0.682   | 0.860           | 0.837                | 0.374  | 0.273   | 0.206           | 0.899                | 0.382  | 0.361   | <0.001          | <0.001               | 0.270  | 0.434   |

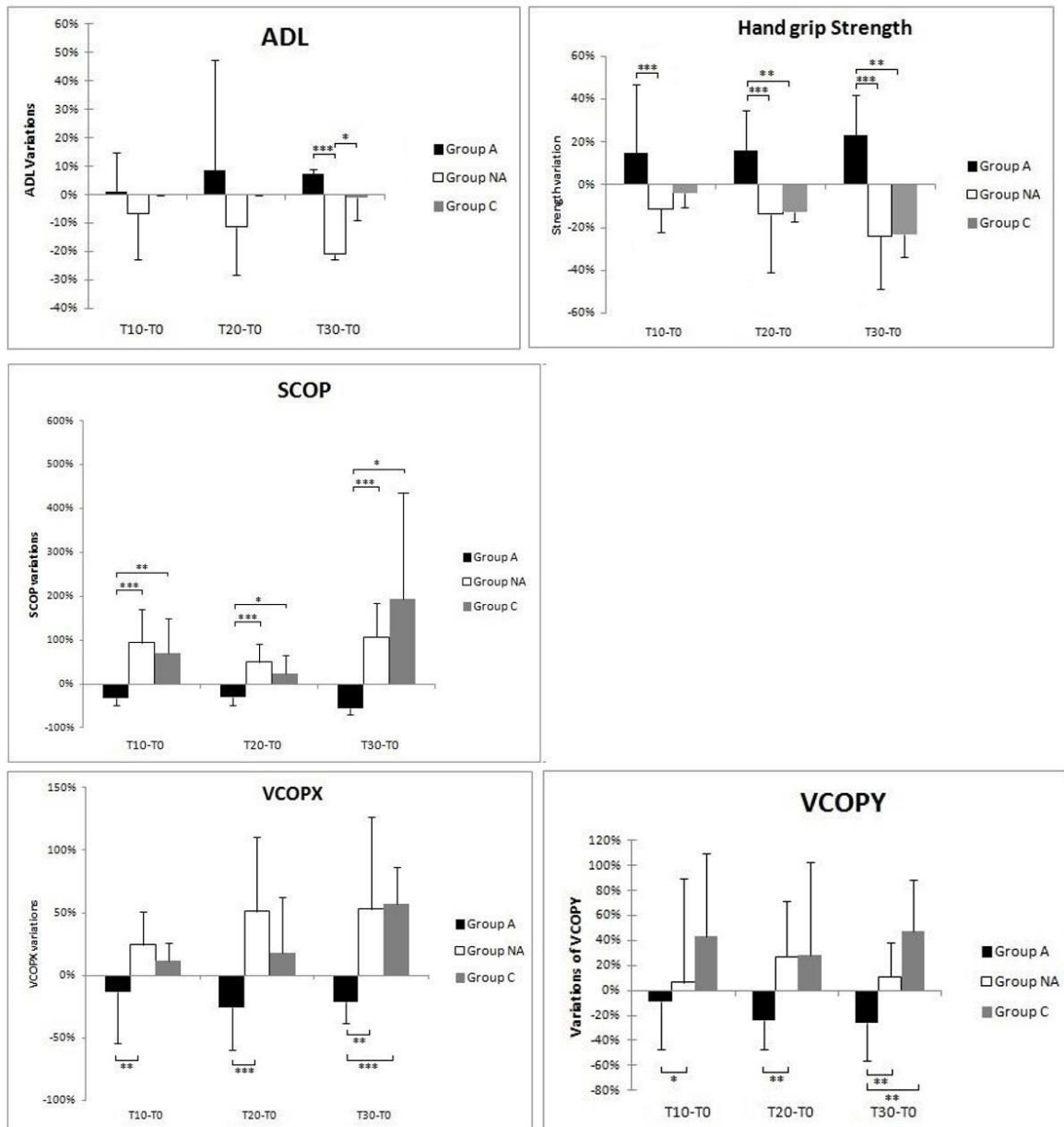
ADL: Activity daily living; SCOP: surface centre of foot pressure ; VCOPX: medio-lateral velocity of centre of foot pressure; VOPY: antero-posterior velocity of centre of foot pressure.

At T30, the ADL score of the C group was significantly higher than the ADL score of the A and NA groups. The A group displayed significant higher grip strength and lower SCOP and VCOPX values than both the NA and C groups. VCOPY was also significantly higher in the A group than in the C group. More than half of the gait parameters (step length, single support duration, cycle duration, cadence, walking speed) presented significantly better values for the A group than for the NA group.

Figure 1 presents the evolution of grip strength, ADL and postural parameters between T0 and T10 (T10-T0), T0 and T20 (T20-T0) and T0 and T30 (T30-T0). Considering the evolution of ADL, no significant difference was observed between groups in the T10-T0 and T20-T0 intervals. Significant differences were observed between the A and NA groups and between the C and NA groups in the T30-T0 interval. As regards the evolution of grip strength, it was significantly different between A and NA groups in the T10-T0, T20-T0 and T30-T0 intervals. Significant differences were also noted between Groups A and C in the T20-T0 and T30-T0 intervals. The evolution of all the postural parameters (SCOP, VCOPX and VCOPY) was significantly different between the A and NA groups in the T10-T0, T20-T0 and T30-T0 intervals. The evolution of SCOP was also significantly different between the A and C groups in these three time intervals. Significant differences also characterized the evolution of VCOPX and VCOPY between the A and C groups in the T30-T0 interval.

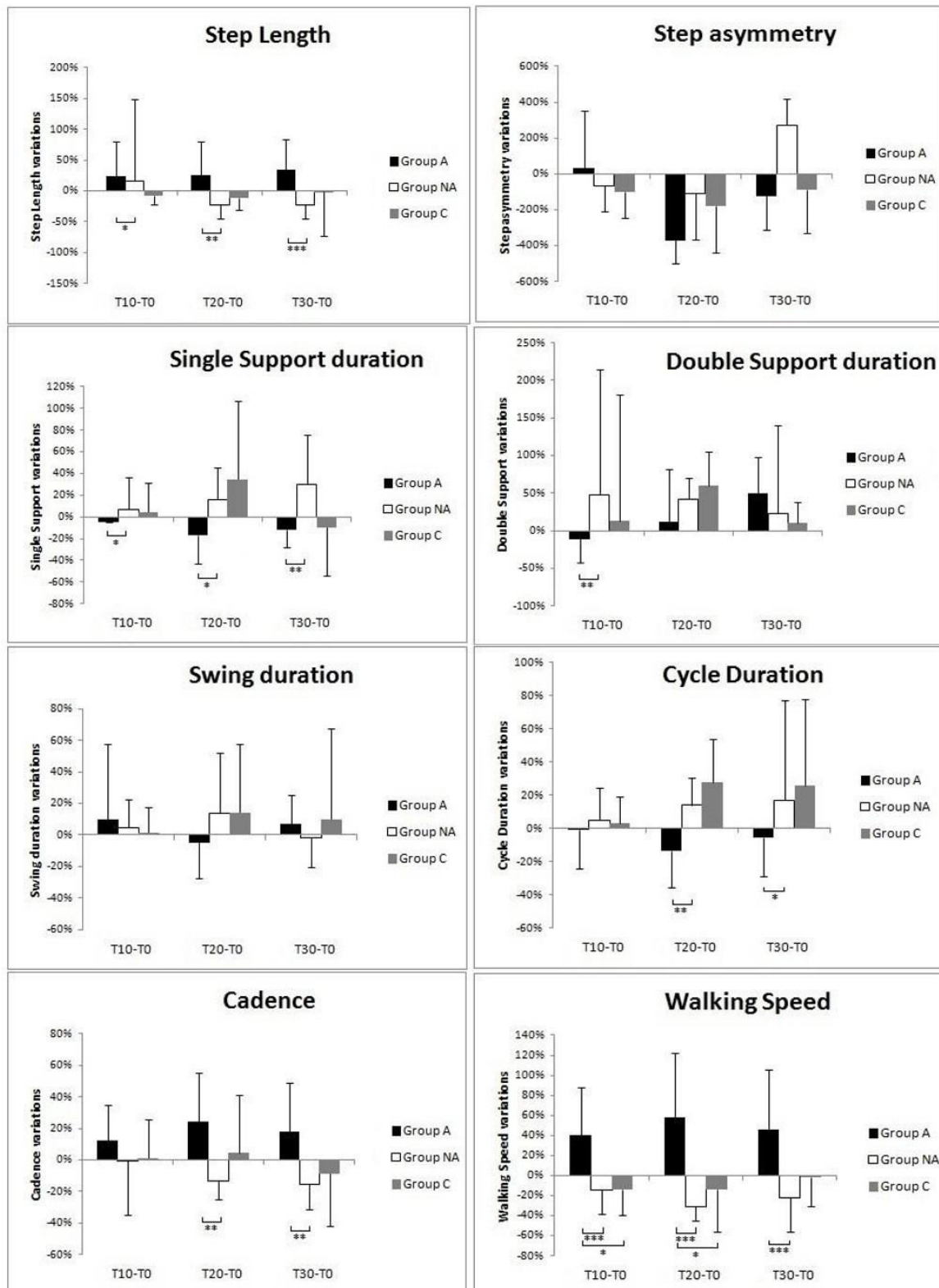
Figure 2 illustrates the evolution of the gait parameters. The step asymmetry and swing duration did not present any significantly different evolution between the three groups in the T10-T0, T20-T0 and T30-T0 intervals. The evolution of the step length, single support duration and walking speed was significantly different between the A and NA groups in these three time intervals. The evolution of walking speed was also significantly different between the A and C groups in the T10-T0 and T20-T0 intervals. The evolution of cycle duration and cadence was significantly different between the A and NA groups in the T20-T0 and T30-T0

intervals. Considering the evolution of the double support duration, only one significant difference was observed between the A and NA groups in the T10-T0 interval.



**Figure 1:** Evolution of ADL, grip strength and postural parameters relative to the initial level.

Results are as a % of evolution compared to T0 and evolutions are calculated between T0 and T10 (T10-T0), T0 and T20 (T20-T0) and T0 and T30 (T30-T0). \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$ ; ADL: activity of daily living, SCOP: center of foot pressure surface area, VCOPX: medio-lateral velocity of center of foot pressure, VCOPY: antero-posterior velocity of center of foot pressure.



**Figure 2:** Evolution of gait parameters relative to the initial level.

Results are as a % of evolution compared to T0 and evolutions are calculated between T0 and T10 (T10-T0), T0 and T20 (T20-T0) and T0 and T30 (T30-T0). \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$

## 5. Discussion

The aim of this study was to investigate the long-term effects of PA by elderly AD subjects on ADL and key physical outcomes (gait, balance and grip strength) and to characterize the concomitant evolution of ADL and these physical outcomes over a 30-month period.

At baseline (T0), the main differences between groups concerned the ADL score and SCOP, which were respectively higher and lower in the C group than in the A and NA groups. These results indicate an alteration of both ADL autonomy and postural function in AD subjects, whose cognitive decline has been shown to strongly affect these fundamental motor abilities (Stern et al., 1994; Suttanon et al., 2013; Deschamps et al., 2014; Jones et al., 2015). Even though AD patients are frequently affected by gait and grip strength impairments (O'Keeffe et al., 1996; Boyle et al., 2009; Mazoteras Munoz et al., 2010) the three groups evaluated in the present study did not present significant differences regarding grip strength and gait parameters at T0, suggesting that these physical outcomes are less sensitive than ADL and postural parameters in differentiating AD subjects from healthy subjects.

Results from regression coefficients allows for characterization of the global evolution of ADL and the parameters of physical outcomes over the 30-month period during which this experiment was conducted. Even though further parameters displayed significant changes within each group, these changes differed between the groups and did not concern the same parameters. Few parameters exhibited significant variations in the C group since only one gait variable (walking speed), two postural variables (SCOP and VCOPX) and grip strength significantly declined. These changes characterize the effects of aging within the 30-month period on healthy aged subjects who were not involved in a specific PA program and illustrated the main impairments of grip strength and postural function. The changes observed in the NA group characterize the combined effects of aging and AD. These changes were larger than in the C group with a decline in ADL, grip strength, gait and balance control, and

illustrate a typical exacerbation of the effects of aging with AD (Cedervall et al., 2014; Fjell et al., 2014). Results of the A group displayed improvements in grip strength, gait and balance control with a preservation of the ADL index. It is now well established that PA can promote a slower decline in AD patients and improve functionality of daily life activities and fundamental motor abilities (Scarmeas et al., 2011; Bherer et al., 2013; Hernández et al., 2015). Nevertheless, the effects of PA with AD patients have mainly been studied over short periods of time - from a few weeks to 6 months (Hernández et al., 2015) without specific focus on longer periods during which the evolution of this chronic generative disease could compromise the benefits of PA. Our results show that PA can provide long-term beneficial effects in elderly AD subjects to a surprising extent. At the end of the AP program (T30), the A group was better than the NA group in terms of ADL and almost all physical outcomes (only 1 postural parameter out of 2 and 3 gait parameters out of 8 did not present significant differences between these two groups), and even better than the C group in terms of grip strength and balance control. These results are in accordance with previous findings which showed that PA could increase the muscle strength, balance and gait of AD subjects (Venturelli et al., 2011; Ahn and Kim, 2015). The combined improvements in these physical outcomes rely on the close relationship that exists between muscle strength and other physical outcomes. In elderly subjects, among whom grip strength is a robust index of general strength (Rantanen et al., 1994; Beenakker et al., 2010), muscular strength of the legs has been demonstrated to be highly related to gait performance (Aniansson et al., 1980; Ringsberg et al., 1999) and balance control (Pijnappels et al., 2008; Ahn and Kim, 2015). Our results show that similar conclusions can be drawn with elderly AD subjects, who also take advantage of this improvement in physical outcomes to maintain their ADL. The maintenance of ADL in AD patients is a key determinant of their quality of life and of the cost of caring (Rolland et al., 2007). Previous studies have shown that short- (a few weeks) and mid-duration (a few

months) PA interventions could stabilize the progressive decline in ADL in nursing home residents with AD (Santana-Sosa et al., 2008; Venturelli et al., 2011; Garuffi et al., 2013). The present study demonstrates that a long-term PA program can contribute to preserving the ADL of AD patients over longer periods of time in spite of the disease. It is important to note that the differences between the groups were mainly observed at the end of the program (T30), suggesting a certain inertia in the occurrence of the benefits of PA. Nevertheless, only an analysis of the evolution of the variables over the whole duration of the program enables a detailed characterization of the kinetics of the adaptations.

The evolution of ADL and physical outcomes during the first 10 months was very similar to what was observed during the first 20 months. When considering both the T10-T0 and T20-T0 intervals, the evolution of ADL was not significantly different between the groups. Significant differences were observed between the A and NA groups in the evolution of grip strength, balance and gait, with improvements and declines in these outcomes which were respectively observed in the A and NA groups. The only differences between the A and C groups concerned walking speed and SCOP which improved in the A group and declined in the C group. Two specificities characterized the T20-T0 interval: the evolution of grip strength significantly differed between the A and C groups and additional gait parameters (cadence, cycle duration) presented significant differences between the A and NA groups. The larger decline in physical outcomes among non-active AD subjects than non-active controls is classically observed (Liepert et al., 2001). The positive influence of PA in limiting this decline has been reported with PA programs of a 1-year period or less (Rolland et al., 2007; Venturelli et al., 2011; Ahn and Kim, 2015). The improvements observed in the A group during the ten months of physical activity typically characterize the first two phases of progression of physical abilities following an AP program (Morganti et al., 1995; Paillard, 2009). Interestingly, the presence of significant differences in the T20-T0 interval which were

not observed in the T10-T0 interval (grip strength evolution between the A and C groups and further gait parameters between the A and NA groups) indicates that the active AD subjects not only manage to maintain the benefits of PA but also succeed in developing motor abilities over nearly 2 years, a duration which is considered more as a plateau-phase than a development-phase of motor abilities (Morganti et al., 1995; Paillard, 2009). Moreover, despite the documented presence of a strong association between physical outcomes and ADL (Santana-Sosa et al., 2008; Venturelli et al., 2011; Hernández et al., 2015) the absence of differences between groups in the evolution of ADL during the first 20 months suggests that a transfer time would be necessary to take advantage of the recently developed motor abilities in order to improve ADL.

Even though the evolution of physical outcomes in the T30-T0 interval was similar to that in the T10-T0 and T20-T0 intervals (except for the significant difference between the A and C groups for VCOPX and VCOPY), significant differences in the evolution of the ADL index were exclusively observed in the T30-T0 interval. This evolution illustrated an improvement in the A group and a decrease in the NA group. The ADL was unchanged in the C group, thus indicating that healthy elderly institutionalized subjects managed to maintain their autonomy in activities of daily living despite the decline in physical outcomes, which mainly concerned muscle force and postural function. Conversely, the decline in the ADL score in the NA group reflects an increased loss of independence induced by AD (Gauthier et al., 1997). The positive evolution of the ADL scores in the A group in the T30-T0 interval, which were not observed in the T10-T0 and T20-T0 intervals, illustrates a late effect of the PA program on ADL with AD subjects, in spite of the earlier improvements that were observed with the main physical outcomes. Similar results were reported by Rolland et al. (2007) with a 12-month PA program which induced significant enhancements of physical performances at 6 months and a delayed positive impact on ADL at 12 months (without a significant effect at 6 months). Taken

together, these findings tend to confirm the idea of a transfer time that would be necessary in order to improve ADL by taking advantage of the recently improved physical outcomes. A similar mechanism is classically observed in a more general sports training context where newly developed fitness benefits can only be exploited in sport-specific movements after a period of latency (Issurin, 2013).

## **6. Conclusion**

The present study demonstrated that a 30-month multimodal exercise intervention can contribute to preserving ADL and improving the physical outcomes of AD patients despite age progression and disease. The improvements in physical outcomes were observed over the entire duration of the AP program, without presenting the plateau-phase that can be encountered after 6 months of training (Morganti et al., 1995; Paillard, 2009). Moreover, the late improvement in ADL underlines the necessity of a transfer time to take advantage of the recently developed motor abilities in order to improve ADL. These results are encouraging for both patients and practitioners and underscore the benefits of long-term participation in PA by elderly AD subjects in order to maintain their motor abilities and their autonomy in activities of daily living.

## **Partie III: Discussion et conclusion**

# Chapitre I : Discussion générale

Les objectifs théoriques de ce travail doctoral ont été d'apporter des éléments de réponse relatifs aux effets de l'AP sur le contrôle postural et la locomotion chez des sujets Alzheimer ainsi qu'à leur évolution sur le long terme en tenant compte des moments de la journée au cours desquels les séances d'AP et les évaluations posturales et locomotrices ont été réalisées. D'un point de vue pratique, les travaux de ce projet de recherche ont été réalisés dans le but d'améliorer la prise en charge des patients du centre hospitalier de Lourdes (Hautes-Pyrénées) en tentant de répondre à des problématiques récurrentes liées à la gestion des troubles engendrés par la MA.

## **1. Impact du moment de la journée sur le contrôle postural et la locomotion**

Le contrôle postural des sujets Alzheimer est moins bon le soir et l'après-midi que le matin. La vitesse de marche est plus rapide et les paramètres temporels de la marche sont plus courts le soir que le matin et l'après-midi. Par conséquent, l'analyse combinée du contrôle postural et de la marche des patients atteints de la MA indique que ces deux activités sont davantage modifiées le soir que le matin de façon concomitante.

Ces résultats sont conformes aux conclusions de Jorgensen et al. (2012), qui ont montré que le contrôle postural des sujets âgés en bonne santé était bon moins dans l'après-midi (16:00) qu'au milieu de la journée (à 12h30). Cependant, ces auteurs ne constatent aucune différence entre le matin (9:00) et le milieu de la journée (12:30), ce qui signifie que le contrôle postural varie seulement à des moments précis de la journée et est principalement dégradé dans l'après-midi. Ces données antérieures suggèrent que le contrôle postural des sujets âgés en bonne santé est sensible au rythme circadien (Jorgensen et al., 2012). Sur la base de nos résultats, on peut suggérer que la dégradation du contrôle postural des patients Alzheimer commence tôt dans l'après-midi. Cette dégradation pourrait être accentuée par la MA. Il est reconnu dans le

cas des sujets âgés, que des pathologies peuvent modifier l'impact postural lié à l'heure de la journée. Il a été démontré chez les patients souffrant d'arthrose du genou que le contrôle postural est moins bon en fin de matinée que dans l'après-midi parce que la douleur au genou est plus prononcée le matin que l'après-midi (Sorensen et al, 2014 ; Zhang et al., 2015). La MA pourrait également induire des effets spécifiques liés au moment de la journée puisque les patients Alzheimer souffrent de dysrégulation circadienne (Stranahan, 2012) qui pourrait être impliquée dans la progression de la maladie (Kondratova and Kondratov, 2012). Par conséquent, l'involution spécifique du contrôle postural durant la journée pourrait être en partie liée à la dysrégulation circadienne, laquelle pourrait être liée à une diminution ou une dysrégulation de la sécrétion en mélatonine et à des altérations du noyau suprachiasmatique hypothalamique. Cela peut aussi être lié au développement du syndrome du coucher du soleil (Khachiyants et al., 2011). Ce syndrome est fréquemment observé chez des patients Alzheimer institutionnalisés, lesquels montrent des états d'agitation, d'anxiété et d'hyperactivité en fin d'après-midi. Le syndrome du coucher de soleil est un phénomène complexe qui est supposé provenir de facteurs physiologiques, psychologiques et environnementaux. Les troubles du rythme circadien peuvent avoir un impact physiologique majeur (Khachiyants et al., 2011). Le syndrome du coucher de soleil est donc susceptible d'affecter le contrôle postural chez des patients atteints de la MA en soirée jusqu'à l'heure du coucher. En plus d'une altération potentielle de la voie sensorielle due à des troubles du rythme circadien, le contrôle postural peut également être affecté par le syndrome du coucher de soleil à travers l'altération de la voie motrice. Il est connu que par rapport aux sujets jeunes, les sujets sains âgés font preuve d'une augmentation de la rigidité des muscles de la jambe qui se traduit par une co-activation accrue des fléchisseurs plantaires et des dorsi-fléchisseurs dans la régulation posturale (Baudry et al., 2012). L'état général d'hyperactivité et d'agitation provoquées par le syndrome du coucher de soleil pourrait conduire les patients

Alzheimer à exagérer cette stratégie de contrôle en augmentant l'activation musculaire des muscles de la cheville, ce qui altérerait le contrôle postural. Des mesures électromyographiques supplémentaires fourniraient des informations importantes sur les mécanismes sous-jacents impliqués dans l'évolution du contrôle postural des patients Alzheimer au cours de la journée, même si cela peut être difficile à réaliser avec une telle population. Un test postural supplémentaire effectué aux alentours de 22h00 aurait permis de vérifier l'hypothèse que la perte de contrôle postural persiste en fin de soirée.

Les résultats de l'analyse de la marche montrent que la vitesse de marche augmente alors que la plupart des paramètres temporels (l'appui monopodal, le balancement et la durée du cycle) diminuent significativement entre l'après-midi et le soir (entre 14h00 et 18h00). Seule la durée de l'appui monopodal est significativement différente entre 11h00 et 18h00. Ces observations semblent être spécifiques aux patients Alzheimer puisque Bessot et al. (2015) ont rapporté une augmentation de la vitesse de marche des sujets jeunes en bonne santé entre 8h00 et 18h00, avec des longueurs de pas plus importantes (paramètre spatial). Cette variation diurne correspond aux rythmes circadiens normaux de sujets en bonne santé, tandis que les variations des paramètres temporels observées dans notre étude avec des patients d'Alzheimer peuvent être dues à une dysrégulation du rythme circadien et/ou au syndrome du coucher du soleil. La manifestation du syndrome du coucher de soleil engendre de l'agitation et de l'hyperactivité à la fin de l'après-midi, ce qui pourrait expliquer pourquoi la vitesse de marche augmente spécifiquement sous l'effet de la diminution du temps d'appui et de balancement entre 14h00 et 18h00.

Globalement, les résultats indiquent que le contrôle postural est altéré entre le matin et le soir et la vitesse de marche augmente entre l'après-midi et le soir. Les variations diurnes sont observées dans l'après-midi à travers des tests statiques (tests de contrôle postural) alors qu'ils sont observés dans la soirée à travers des tests dynamiques (tests de marche). L'augmentation

de la vitesse de marche liée à une diminution des paramètres temporels (sans augmentation des paramètres spatiaux) combinée à la régression du contrôle postural dans la soirée (i.e. la période commune de dégradation des performances aux deux tests) est susceptible d'augmenter le risque de chute, en particulier chez des personnes fragiles atteintes de la MA.

*Le contrôle postural et les paramètres spatio-temporels de la marche sont dégradés de façon concomitante dans la soirée ce qui, pour des patients atteints de la MA, augmente le risque de chute dans la soirée en comparaison avec le matin.*

## **2. Effets de l'AP régulière sur le contrôle postural**

Il est connu que la MA dégrade le contrôle postural (Rolland et al., 2007). Nos résultats corroborent ces précédents résultats puisqu'ils montrent que le groupe de sujets sains inactifs a un meilleur contrôle postural que le groupe de sujets Alzheimer inactifs. Ceci confirme que le déclin de la fonction cognitive est associée à celle de la fonction posturale (Mazoteras Munoz et al., 2010 ; Suttanon et al., 2013; Deschamps et al., 2014; Tangen et al., 2014). Deschamps et al. (2014) ont suggéré que la plus forte dégradation posturale chez les patients Alzheimer par rapport aux sujets sains du même âge pourrait s'expliquer au moins en partie par une altération des zones sensorielles cérébrales chez les sujets Alzheimer.

Par ailleurs, le contrôle postural du groupe de sujets Alzheimer actifs est meilleur que celui du groupe de sujets Alzheimer inactifs. Les effets bénéfiques de l'AP pourraient résulter de deux causes différentes possibles. Premièrement, l'AP peut améliorer le contrôle postural des sujets Alzheimer (De Andrade et al., 2013) à travers une amélioration fonctionnelle de la fonction posturale liée à une meilleure entrée sensorielle et/ou un meilleur rendement moteur. Deuxièmement, l'AP peut ralentir la progression de la MA (Paillard, 2015) et pourrait ainsi limiter la dégradation du contrôle postural des sujets Alzheimer actifs en comparaison avec des sujets Alzheimer non-actifs.

*La performance posturale des sujets sains inactifs est supérieure à celle des sujets Alzheimer inactifs mais la performance posturale des sujets Alzheimer actifs est supérieure à celle des sujets sains et Alzheimer inactifs. Ceci montre que l'AP est efficace pour entretenir les capacités posturales chez les sujets atteints de la MA.*

### **3. Suivi des effets de l'AP à long terme contre la MA**

L'analyse des effets à long terme de l'AP a permis de caractériser l'évolution concomitante de des scores ADL et des performances physiques sur une période de 30 mois chez des sujets Alzheimer.

A l'issue de 30 mois, les sujets Alzheimer inactifs ont subi significativement les effets combinés du vieillissement et de la MA. Leur régression était plus importante que celle des sujets sains inactifs et Alzheimer actifs concernant les scores ADL, la force de préhension, les paramètres spatio-temporels de la marche et le contrôle postural. Ceci illustre une amplification des effets du vieillissement lorsqu'ils sont combinés à ceux de la MA (Cedervall et al., 2014 ; Fjell et al., 2014). En revanche, le groupe de sujets Alzheimer actifs présentent des améliorations de la force de préhension, des paramètres spatio-temporels de la marche et du contrôle postural avec une préservation du score ADL. Il est maintenant bien établi que l'AP peut favoriser le ralentissement de la baisse du score ADL et des habiletés motrices fondamentales chez les patients Alzheimer (Scarmeas et al., 2011 ; Bherer et al., 2013 ; Hernández et al., 2015). Néanmoins, les effets de l'AP chez des patients Alzheimer ont principalement été étudiés sur de courtes périodes de temps - de quelques semaines à 6 mois - sans analyse particulière réalisée sur de longues périodes au cours desquelles l'évolution de cette maladie neurodégénérative chronique est susceptible d'inhiber les effets de l'AP. Nos résultats montrent que l'AP peut engendrer des effets bénéfiques à long terme chez les sujets âgés Alzheimer dans une proportion importante.

A la fin du programme d'AP (30 mois), le groupe de sujets Alzheimer actifs était meilleur que le groupe de sujets Alzheimer inactif en termes d'ADL et pour la quasi-totalité des performances physiques. Il était même meilleur que le groupe de sujets sains inactifs en termes de force de préhension et de contrôle postural. Ces résultats sont conformes aux conclusions antérieures qui ont montré que l'AP pourrait bonifier la force musculaire, le contrôle postural et la marche chez des sujets Alzheimer (Venturelli et al., 2011; Ahn and Kim, 2015). Les multiples améliorations des performances physiques reposent sur une relation étroite qui existe entre la force musculaire et d'autres qualités physiques. Chez les sujets âgés, la force de préhension est un indice fiable de force musculaire générale (Rantanen et al., 1994 ; Beenakker et al., 2010). Il a été démontré que la force musculaire des jambes est fortement liée à la performance locomotrice (Aniansson et al., 1980 ; Ringsberg et al., 1999) et à celle du contrôle postural (Pijnappels et al., 2008 ; Ahn and Kim, 2015). Nos résultats montrent que des conclusions similaires peuvent être établies avec des sujets Alzheimer lesquels peuvent profiter de cette amélioration des performances physiques pour maintenir leur score ADL.

Le maintien du score ADL chez les patients Alzheimer est un facteur déterminant de leur qualité de vie et du coût des soins (Rolland et al., 2007). Des études antérieures ont montré que des durées d'interventions courtes (quelques semaines) et moyennes (quelques mois) d'AP pourraient stabiliser le score ADL chez des sujets Alzheimer institutionnalisés (Santana-Sosa et al., 2008 ; Venturelli et al., 2011 ; Garuffi et al., 2013). Notre étude montre qu'un programme d'AP à long terme peut contribuer à stabiliser le score ADL chez des patients Alzheimer sur des périodes de temps plus longues en dépit de la maladie. Il est important de noter que les différences entre les groupes ont été principalement observées à la fin du programme (30 mois), suggérant une certaine inertie dans l'apparition des bénéfices de l'AP. Cependant, seule une analyse de l'évolution de l'ensemble des variables pendant toute la

durée du programme permet une caractérisation détaillée de la cinétique des adaptations induites.

*Trente mois d'exercice multimodal peut contribuer à stabiliser le score ADL et à améliorer les performances physiques chez des patients atteints de la MA, malgré la progression de l'âge et de la maladie. Les améliorations des performances physiques ont été observées sur toute la durée du programme d'AP, sans présenter de phase de plateau généralement rencontrée au bout de 6 mois d'entraînement.*

#### **4. Transferts des effets physiologiques générés par l'AP sur l'autonomie du sujet Alzheimer**

L'évolution du score ADL et des performances physiques au cours des 20 premiers mois était très semblable à ce qui a été observé au cours des 10 premiers mois. Lorsque l'on considère à la fois l'intervalle 0-10 mois et l'intervalle 0-20 mois, l'évolution du score ADL n'a pas été significativement différente entre les groupes. Des différences significatives ont été observées entre les groupes de sujets Alzheimer actifs et inactifs dans l'évolution de la force de préhension, du contrôle postural et de la locomotion. Le groupe de sujets Alzheimer actifs a progressé tandis que le groupe de sujets Alzheimer inactifs a régressé. Le groupe de sujets Alzheimer actifs présentait même une vitesse de marche supérieure au groupe de sujets sains.

Même si l'évolution des performances physiques dans l'intervalle 0-30 mois est semblable à celle observée dans les intervalles 0-10 mois et 0-20 mois, des différences significatives dans l'évolution du score ADL ont été exclusivement observées dans l'intervalle 0-30 mois. Cette évolution illustre une amélioration du groupe Alzheimer actif et une diminution du groupe Alzheimer inactif. Le score ADL est resté inchangé pour le groupe sain, ce qui indique que les sujets institutionnalisés âgés en bonne santé ont réussi à maintenir leur autonomie dans les activités de la vie quotidienne malgré la baisse de leurs performances physiques, notamment

la force musculaire et le contrôle postural. A l'inverse, la baisse du score ADL du groupe Alzheimer inactif reflète une perte accrue d'indépendance induite par la MA (Gauthier et al., 1997). L'évolution positive des scores ADL dans le groupe Alzheimer actif dans l'intervalle 0-30 mois, qui n'est pas observée dans les intervalles 0-10 mois et 0-20 mois illustre un effet tardif du programme d'AP sur le score ADL des sujets Alzheimer, en dépit des améliorations antérieures qui ont été observées au niveau de leurs performances physiques. Des résultats similaires ont été rapportés par Rolland et al. (2007) avec un programme d'AP de 12 mois qui a induit des améliorations significatives des performances physiques au bout de 6 mois et une amélioration du score ADL au bout de seulement 12 mois (sans effet significatif à 6 mois). Globalement, ces résultats tendent à confirmer qu'il existerait un délai entre l'amélioration des performances physiques et l'amélioration du score ADL. Un mécanisme similaire est classiquement observé dans un contexte plus général de l'entraînement sportif où les qualités physiques nouvellement développées ne peuvent être exploitées dans des mouvements spécifiques au sport qu'après une période de latence (Issurin, 2013).

*L'amélioration du score ADL en fin de programme (seulement après 30 mois) souligne la nécessité d'un délai de transfert pour tirer profit des capacités motrices récemment développées. Ces résultats sont encourageants pour les patients et les praticiens et mettent en évidence les avantages de la pratique d'AP à long terme par des sujets Alzheimer afin de maintenir leurs capacités motrices et leur autonomie dans les activités de la vie quotidienne.*

## Chapitre II : Conclusion générale et perspectives

Ce travail doctoral a consisté à analyser l'évolution circadienne du contrôle postural et de la locomotion chez des sujets atteints de la MA, à quantifier les effets de l'AP sur ces activités motrices fondamentales et à étudier leurs éventuels transferts sur l'autonomie de ces sujets.

Son intérêt est d'avoir étudié les effets de l'AP au moyen de protocoles observationnels et interventionnels longs en intégrant les périodes de pratique optimale au cours d'une journée.

L'évolution du contrôle postural et de la locomotion des patients atteints de la MA à différents moments de la journée fournit des informations intéressantes en termes de prévention des chutes. L'analyse combinée de contrôle postural et des paramètres spatio-temporaux de la marche signifie que le contrôle postural et la locomotion sont modifiés de façon concomitante dans la soirée chez les patients atteints de la MA, ce qui augmente leur risque de chute dans la soirée en comparaison avec le matin. En termes d'implication pratique chez cette population, les thérapeutes devraient privilégier l'AP pour la prévention des chutes dans la matinée puisque le contrôle postural est meilleur durant cette période tandis qu'ils devraient accentuer la surveillance des patients atteints de la MA dans la soirée.

Le contrôle postural de sujets sains est supérieur à celui des sujets Alzheimer inactifs tandis que le contrôle postural des sujets Alzheimer actifs est supérieur à celui des sujets Alzheimer inactifs et à celui des sujets sains. Manifestement, la MA perturbe le contrôle postural mais la participation à une AP régulière compense les effets perturbateurs de cette maladie et même dépasse les attentes puisque le contrôle postural des sujets Alzheimer actifs est supérieur à celui des sujets sains.

Trente mois d'AP régulière peut contribuer à stabiliser le score ADL et à améliorer les performances physiques chez des patients atteints de MA, malgré la progression de l'âge et de

la maladie. Les améliorations des performances physiques ont été observées sur toute la durée du programme d'AP, sans présenter de phase de plateau habituellement rencontrée au bout de 6 mois d'entraînement. L'augmentation du score ADL en fin de programme (seulement après 30 mois) souligne l'existence d'un délai de transfert pour tirer profit des capacités motrices récemment développées. Ces résultats sont encourageants pour les patients et les praticiens et mettent en évidence les avantages de la pratique d'AP à long terme par des sujets Alzheimer afin de maintenir leurs capacités motrices et leur autonomie dans les activités de la vie quotidienne.

A plusieurs reprises, au cours de ce travail doctoral, les capacités cognitives des sujets ont été tacitement considérées notamment dans le cadre des effets d'une AP régulière sans toutefois qu'elles aient été évaluées au cours des différentes études réalisées. A titre prospectif, il conviendrait d'analyser précisément lors de futurs travaux, les effets de l'AP sur l'évolution des capacités cognitives chez les sujets Alzheimer. De même, il serait intéressant de comparer les effets de l'AP chez des sujets Alzheimer actifs avec ceux induits chez des sujets sains actifs (pratiquant le même programme d'AP) du même âge.

Par ailleurs, même si l'AP combinant différents types d'exercices sollicitant la force musculaire, l'endurance et les capacités d'équilibration demeure bénéfique, il conviendrait de définir les intensités, durées et fréquences hebdomadaires les plus efficaces des différents exercices dans le cadre d'une prise en charge optimale des sujets Alzheimer.

Enfin, dans le cadre d'une politique de santé publique efficace il conviendrait également de définir l'AP régulière optimale dans le but de prévenir efficacement l'apparition et le développement de la MA. De futures études ciblant cette thématique devraient permettre d'élargir et de compléter la connaissance des effets préventifs et curatifs éventuels de l'AP contre la MA chez l'homme.

# Références

Aarsland D, Sardahaee FS, Anderssen S, Ballard C (2010) Alzheimer's Society Systematic Review group Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health* 14: 386-395.

Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H (2004) Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 292: 1447-1453.

Abellan van Kan G, E. André HA, Bischoff Ferrari Y, Boirie G, Onder M, Pahor P, Ritz (2009) Carla Task Force on Sarcopenia: Propositions for Clinical Trials. *Journ Nutri, Health Aging* 13: 700-707.

Abreu, M Hartley G (2013) The effects of Salsa dance on balance, gait, and fall risk in a sedentary patient with Alzheimer's dementia, multiple comorbidities, and recurrent falls. *J Geriatr Phys Ther* 36: 100-108.

Adam S, Bonsang E, Grotz C, Perelman S (2013) Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 8: 377-390.

Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW (2005) Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 25: 4217-421.

Ahn N, Kim K (2015) Effects of an elastic band resistance exercise program on lower extremity muscle strength and gait ability in patients with Alzheimer's disease. *J Phys Ther Sci* 27: 1953-1955.

Alexander NB (1994) Postural control in older adults. *J Am Geriatr Soc* 42: 93-108.

Alexander NB, Mollo JM, Giordani B, Ashton-Miller JA, Schultz AB, Grunawalt JA, Foster NL (1995) Maintenance of balance, gait patterns, and obstacle clearance in Alzheimer's disease. *Neurology* 45: 908-914.

Alfuth M, Rosenbaum D (2011) Are diurnal changes in foot sole sensation dependent on gait activity? *Neurosci Lett* 504:247-251.

Allali, G Assal F, Kressig RW, Dubost V, Herrmann FR, Beauchet O (2008) Impact of impaired executive function on gait stability. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26: 364-369.

Allali, G, Dubois B, Assal F, Lallart E, de Souza LC, Bertoux M, Annweiler C, Herrmann FR, Levy R, Beauchet O (2010) Frontotemporal dementia: pathology of gait? *Mov Disord* 25: 731-737.

Allan LM, Ballard CG, Burn DJ, Kenny RA (2005) Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc* 53: 1681-1687.

Allan LM, McKeith I, Ballard C, Kenny RA (2006) The prevalence of autonomic symptoms in dementia and their association with physical activity, activities of daily living and quality of life. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22: 230-237.

Allan, LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA (2009) Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One* 4(5): e5521.

Aman E, Thomas DR (2009) Supervised exercise to reduce agitation in severely cognitively impaired persons. *J Am Med Dir Assoc* 10: 271-276.

Anand P and Singh B (2013) A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, *Arch Pharmacol Res* 36: 375-339.

Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M (2008) Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63: 62-66.

Anderson HS, Kluding PM, Gajewski BJ, Donnelly JE, Burns JM (2011) Reliability of peak treadmill exercise tests in mild Alzheimer disease. *Int J Neurosci* 121: 450-456.

Aniansson A, Grimby G, Rundgren A (1980) Physical training in old men. *Age Ageing* 9:186-187.

ANSES (2016) Actualisation des repères du PNNS. Révisions des repères relatifs à l'activité physique et la sédentarité. Rapport d'expertise collective Edition scientifique.

Arab L, Sabbagh MN (2010) Are certain lifestyle habits associated with lower Alzheimer's disease risk? *J Alzheimers Dis* 20: 785-794.

Arendt T (2000) Alzheimer's disease as a loss of differentiation control in a subset of neurons that retain immature features in the adult brain. *Neurobiol Aging* 21: 783-787.

Arkin S (2007) Language-enriched exercise plus socialization slows cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 22: 62-77.

Arkin SM (2003) Student-led exercise sessions yield significant fitness gains for Alzheimer's patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 18: 159-170.

Baccouch R, Zarrouk N, Chtourou H, Rebai H, Sahli S (2015) Time-of-day effects on postural control and attentional capacities in children. *Physiol Behav* 142: 146-151.

Baker LD, Bayer-Carter JL, Skinner J, Montine TJ, Cholerton BA, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, Tsai E, Postupna N, Lampe J, Craft S (2012) High-intensity physical activity modulates diet effects on cerebrospinal amyloid-beta levels in normal aging and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 28: 137-146.

Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Cholerton BA, Duncan GE, Mehta PD, Craft S (2010) Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 67: 71-79.

Ballard CG, Shaw F, Lowery K, McKeith I, Kenny R (1999) The prevalence, assessment and associations of falls in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 97-103.

Balsamo S, Willardson JM, Frederico Sde S, Prestes J, Balsamo DC, Dahan da CN, Dos Santos-Neto L, Nobrega OT (2013) Effectiveness of exercise on cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Gen Med* 6: 387-391.

Baudry S, Lecoivre G, Duchateau J (2012) Age-related changes in the behavior of the muscle-tendon unit of the gastrocnemius medialis during upright stance. *J Appl Physiol* 112: 296-304.

- Beauchet O, Allali G, Berrut G, Hommet C, Dubost V, Assal F (2008) Gait analysis in demented subjects: Interests and perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4: 155-160.
- Beauchet O, Allali G, Launay C, Herrmann FR, Annweiler C (2013) Gait variability at fast-pace walking speed: a biomarker of mild cognitive impairment? *J Nutr Health Aging* 17: 235-239.
- Beenakker KG, Ling CH, Meskers CG, de Craen AJ, Stijnen T, Westendorp RG, Maier AB (2010) Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev* 9: 431-436.
- Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, Harrington H, Israel S, Levine ME, Schaefer JD, Sugden K, Williams B, Yashin AI, Poulton R, Moffitt TE (2015) Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci* 112: 4104-4110.
- Berchtold NC, Cotman CW (1998) Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 1: 173-189.
- Berthoz A (1997) Le sens du mouvement. *Odile Jacob: Paris*
- Bessot N, Lericollais R, Gauthier A, Sesboué B, Bulla J, Moussay S (2015) Diurnal variation in gait characteristics and transition speed. *Chronobiol Int* 32: 136-142.
- Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T (2013) A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res*: 657508.
- Billinger SA, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM (2011) Cardiorespiratory response to exercise testing in individuals with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 92: 2000-2005.
- Bollinger T, Schibler U (2014) Circadian rhythms - from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly* 144: 13984.
- Bonnefond A, Rohmer O, Hoeft A, Muzet A, Tassi P (2003) Interaction of age with time of day and mental load in different cognitive tasks. *Percept Mot Skills* 96:1223-1236.
- Borel L, Alescio-Lautier B (2014) Posture and cognition in the elderly: interaction and contribution to the rehabilitation strategies. *Clin. Neurophysiol* 44: 95-107.
- Bossers, WJ, van der Woude LH, Boersma F, Scherder EJ, van Heuvelen MJ (2012) Recommended Measures for the Assessment of Cognitive and Physical Performance in Older Patients with Dementia: A Systematic Review. *Dem Geria Cogn Disord Extra* 2: 589-609.
- Bougard C, Davenne D. (2014) Morning/Evening differences in somatosensory inputs for postural control. *Biomed Res Int* 287436.
- Bougard C, Lepelley MC, Davenne D (2011) The influences of time-of-day and sleep deprivation on postural control. *Exp Brain Res* 209:109-115.
- Bouisset S, Duchêne JL (1994) Is body balance more perturbed by respiration in seating than in standing posture? *NeuroReport* 5: 957-960.
- Bouisset S, Zattara M (1987) Biomechanical study of the programming of anticipatory postural adjustments associated with voluntary movement. *J Biomech* 20: 735-742.

Bouisset S. (1981) Postures et mouvements. Précis de physiologie du travail, notions d'ergonomie, Scherrer J. & Coll, 2e éd., Paris Masson 29-106.

Boyle P, Buchman SA (2009) Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 66: 1339-1344.

Braak H, Braak E (1998) Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 53:127-140.

Bragin V, Chemodanova M, Dzhaferova N, Bragin I, Czerniawski JL, Aliev G (2005) Integrated treatment approach improves cognitive function in demented and clinically depressed patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 20: 21-26.

Briones TL (2006) Environment, physical activity, and neurogenesis: implications for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 3: 49-54.

Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA (2012) Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 78: 1323-1329.

Buchman AS, Wilson RS, Boyle PA, Bienias JL, Bennett DA (2007) Grip strength and the risk of incident Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 29: 66-73.

Bui TV, Brownstone RM (2015) Sensory-evoked perturbations of locomotor activity by sparse sensory input: A computational study. *J Neurophysiol* 113:2824-2839.

Burns JM, Mayo MS, Anderson HS, Smith HJ, Donnelly JE (2008) Cardiorespiratory fitness in early-stage Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22: 39-46.

Buschert V, Bokde AL, Hampel H (2010) Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 6: 508-517.

Butler-Browne, G, Bigard AX (2006) Caractéristiques du vieillissement musculaire et effets préventifs de l'exercice régulier. *Sci Sports* 21: 184-193.

Cadore EL, Moneo AB, Mensat MM, Muñoz AR, Casas-Herrero A, Rodriguez-Mañas L, Izquierdo M (2014) Positive effects of resistance training in frail elderly patients with dementia after long-term physical restraint. *Age* 36:801-811.

Camicioli R, Bouchard T, Liciis L (2006) Dual-tasks and walking fast: relationship to extra-pyramidal signs in advanced Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 248: 205-209.

Camicioli R, Howieson D, Lehman S, Kaye J (1997) Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 48: 955-958.

Camicioli R. and Liciis L (2004) Motor impairment predicts falls in specialized Alzheimer care units. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 18: 214-218.

Cattagni T, Scaglioni G, Laroche D, Van Hoecke J, Gremeaux V, Martin A. (2014) Ankle muscle strength discriminates fallers from non-fallers. *Front Aging Neurosci* 6: 336.

Cederholm T, Cruz-Jentoft AJ, Maggi S (2013) Sarcopenia and Fragility Fractures. *European Journ Phys Rehabil Med* 49: 111-117.

- Cedervall Y, Kilander L, Aberg AC (2012) Declining physical capacity but maintained aerobic activity in early Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 27: 180-187.
- Cedervall Y, Halvorsen K, Aberg AC (2014) A longitudinal study of gait function and characteristics of gait disturbance in individuals with Alzheimer's disease. *Gait Posture* 39:1022–1027.
- Celesia GG, Villa AE, Brigell M, Rubboli G, Bolcioni G, Fiori MG (1993) An electrophysiological study of visual processing in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 87: 97-104.
- Cermakian N, Lamont EW, Boudreau P, Boivin DB (2011) Circadian clock gene expression in brain regions of Alzheimer's disease patients and control subjects. *J Biol Rhythms* 26: 160-170.
- Cignetti F, Caudron S, Vaugoyeau M, Assaiante C (2013) Body Schema Disturbance in Adolescence: From Proprioceptive Integration to the Perception of Human Movement. Journal of motor and postural strategies in children. *Neuroscience* 233:127-138.
- Cocchini G, Della Sala S, Logie RH, Pagani R, Sacco L, Spinnler H (2004) Dual task effects of walking when talking in Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 160: 74-80.
- Coelho FG, de Andrade LP, Pedroso RV, Santos-Galduroz RF, Gobbi S, Costa JL, Gobbi LT (2013) Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: A controlled trial. *Gerias Gerontol Int* 13: 198-203.
- Coelho FG, Santos-Galduroz RF, Gobbi S, Stella F (2009) [Systematized physical activity and cognitive performance in elderly with Alzheimer's dementia: a systematic review]. *Rev Bras Psiquiatr* 31: 163-170.
- Coelho FG, Stella F, de Andrade LP, Barbieri FA, Santos-Galduróz RF, Gobbi S, Costa JL, Gobbi LT (2012) Gait and risk of falls associated with frontal cognitive functions at different stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 19: 644-656.
- Cotman CW, Berchtold NC (2007) Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimers Dement* 3: S30-37.
- De Andrade LP, Gobbi LT, Coelho FG, Christoforetti G, Costa JL, Stella F (2013) Benefits of multimodal exercise intervention for postural control and frontal cognitive functions in individuals with Alzheimer's disease: a controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 61: 1919-1926.
- De Luca CJ, Mambrito B (1987) Voluntary control of motor units in human antagonist muscles: coactivation and reciprocal activation. *J Neurophysiol* 58: 525-542.
- Dechamps A, Alban R, Jen J, Decamps A, Traissac T, Dehail P (2010) Individualized Cognition-Action intervention to prevent behavioral disturbances and functional decline in institutionalized older adults: a randomized pilot trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 25: 850-860.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, Ghazali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 52: 1158-1165.

Della Sala S, Spinnler H, Venneri A (2004) Walking difficulties in patients with Alzheimer's disease might originate from gait apraxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 196-201.

Desai A, Goodman V, Kapadia N, Shay BL, Szturm T (2010) Relationship between dynamic balance measures and functional performance in community-dwelling elderly people. *Phys Ther* 90: 748-760.

Deschamps T, Alban R, Jen J, Decamps A, Traissac T, Dehail P (2014) Postural control and cognitive decline in older adults: position versus velocity implicit motor strategy. *Gait Posture* 39: 628-630.

Deschamps T, Magnard J, Cornu C (2013) Postural control as a function of time-of-day: influence of a prior strenuous running exercise or demanding sustained-attention task. *J Neuroeng Rehabil* 10: 26.

Desgranges B, Chetelat G, Eustache F (2004) Brain substrates of episodic memory disorders in Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 160: 44-54.

Direction Générale de la Santé (2007) France-Alzheimer, AFDHA : l'éthique en question. Recommandations. Paris : ministère de la santé et des solidarités.

Dowman R, Wolpaw JR (1989) Diurnal rhythms in primate spinal reflexes and accompanying cortical somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72: 69-80.

Drust B, Waterhouse J, Atkinson G, Edwards B, Reilly T (2005) Circadian rhythms in sports performance: an update. *Chronobiol Int* 22: 21-44.

Dvorak RV, Poehlman ET (1998) Appendicular skeletal muscle mass, physical activity, and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 51: 1386-1390.

Eggermont LH, Gavett BE, Volkers KM, Blankevoort CG, Scherder EJ, Jefferson AL, Steinberg E, Nair A, Green RC, Stern RA (2010) Lower-extremity function in cognitively healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 91: 584-588.

Erickson K, Weinstein AM, Lopez OL (2012) Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 43: 615-621.

Fang Y (2011) Guiding research and practice: a conceptual model for aerobic exercise training in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 26: 184-194.

Farran CJ, Staffileno BA, Gilley DW, McCann JJ, Yan Li, Castro CM, King AC (2008) A lifestyle physical activity intervention for caregivers of persons with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 23: 132-142.

Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2014) What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol* 117: 20-40.

Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sánchez-López E, García ML, Olloquequi J, Beas-Zarate C, Auladell C, Camins A (2016) Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment. *Neural Plasticity* 2016: 8501693.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.

Forsman P, Häggström E (2013) Circadian amplitude and homeostatic buildup rate in postural control. *Gait Posture* 38: 192-197.

Forsman P, Häggström E, Wallin A, Toppila E, Pyykkö I (2007) Daytime changes in postural stability and repeatability of posturographic measurements. *J Occup Environ Med* 49: 591-596.

Foster PP, Rosenblatt KP, Kuljiš RO (2011) Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2: 28.

Franssen EH, Souren LE, Torossian CL, Reisberg B (1999) Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 47: 463-469.

Frederiksen KS, Sobol N, Beyer N, Hasselbalch S, Waldemar G (2014) Moderate-to-high intensity aerobic exercise in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 29: 1242-1248.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: 146-156.

Friedman R, Tappen RM (1991) The effect of planned walking on communication in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 39: 650-654.

Frischknecht R (1998) Effect of Training on Muscle Strength and Motor Function in the Elderly. *Reprod Nutri Develop* 38: 167-174.

Fuller PM, Jones TA, Jones SM, Fuller CA (2002) Neurovestibular modulation of circadian and homeostatic regulation: vestibulohypothalamic connection? *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 15723-15728.

Gago MF, Fernandes V, Ferreira J, Silva H, Rocha L, Bicho E, Sousa N (2014) Postural stability analysis with inertial measurement units in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 4: 22-30.

Gago MF, Fernandes V, Ferreira J, Yelshyna D, Silva HD, Rodrigues ML, Rocha L, Bicho E, Sousa N (2015) Role of the Visual and Auditory Systems in Postural Stability in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 46: 441-419.

Garuffi M, Costa JL, Hernández SS, Vital TM, Stein AM, dos Santos JG, Stella F (2013) Effects of resistance training on the performance of activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 13: 322-328.

Gauchard GC, Gangloff P, Jeandel C, Perrin PP (2003) Physical activity improves gaze and posture control in the elderly. *Neurosci Res* 45: 409-417.

Gauthier S, Gélinas I, Gauthier L (1997) Functional disability in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 9: 163-165.

Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA (2010) Physical Exercise, Aging, and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 67: 80-86.

Gligoroska JP, Manchevska S (2012) The Effect of Physical Activity on Cognition - Physiological Mechanisms. *Materia Socio-Medica* 24: 198-202.

Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF (2013) Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Prog Mol Biol Transl Sci* 119: 155-190.

Golombek DA, Rosenstein RE (2010) Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 90: 1063-1102.

Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT (1996) Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 16: 4491-4500.

Graff-Radford NR (2011) Can aerobic exercise protect against dementia? *Alzheimers Res Ther* 3: 6.

Gremeaux V, Gayda M, Lepers R, Sosner P, Juneau M, Nigam A (2012) Exercise and longevity. *Maturitas* 73: 312-317.

Gribble PA, Tucker WS, White PA (2007) Time-of-day influences on static and dynamic postural control. *J Athl Train* 42: 35-41.

Groene IR (1999) The Effect of Therapist and Activity Characteristics on the Purposeful Responses of Probable Alzheimer's Disease Participants. *J Music Ther* 35: 119-136.

Guelfi JF et al (1996) American psychiatric association diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition (DSM IV) Washington DC. Masson, Paris.

Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL (2013) Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med* 29: 737-752.

Hebert LE, Bienias JL, McCann JJ, Scherr PA, Wilson RS, Evans DA (2010) Upper and lower extremity motor performance and functional impairment in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 25: 425-431.

Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Bienias JL, Evans DA (2008) Change in direct measures of physical performance among persons with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 12: 729-734.

Hernandez SS, Coelho FG, Gobbi S, Stella F (2010) Effects of physical activity on cognitive functions, balance and risk of falls in elderly patients with Alzheimer's dementia. *Rev Bras Fisioter* 4: 68-74.

Hernandez SS, Sandreschi PF, da Silva FC, Arancibia BA, da Silva R, Gutierrez PJ, Andrade A (2015) What are the Benefits of Exercise for Alzheimer's Disease? A Systematic Review of the Past 10 Years. *J Aging Phys Act* 23: 659-668.

Heyn P (2003) The effect of a multisensory exercise program on engagement, behavior, and selected physiological indexes in persons with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 18: 247-251.

- Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ (2004) The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 85: 1694-1704.
- Hill K, Fearn M, Williams S, Mudge L, Walsh C, McCarthy P, Walsh M, Street A (2010) Effectiveness of a balance training home exercise programme for adults with haemophilia: a pilot study. *Haemophilia* 16: 162-169.
- Hofman MA (2000) The human circadian clock and aging. *Chronobiol Int* 17: 245-259.
- Hollmann W, Struder HK (2000) Brain, psyche and physical activity. *Orthopade* 29: 948-956.
- Honea RA, Thomas GP, Harsha A, Anderson HS, Donnelly JE, Brooks WM, Burns JM (2009) Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23: 188-197.
- Hortobagyi T, Solnik S, Gruber A, Rider P, Steinweg K, Helseth J, DeVita P (2009) Interaction between Age and Gait Velocity in the Amplitude and Timing of Antagonist Muscle Coactivation. *Gait Posture* 29: 558-564.
- Huxhold O, Li SC, Schmiedek F, Smith J, Lindenberger U (2011) Age differences in processing fluctuations in postural control across trials and across days. *Psychol Aging* 26: 731-737.
- Ihaka R, Gentleman R (1996) R: A language for data analysis and graphics. *J Comput Graph Stat* 5:299-314.
- INSERM (2008) Activité physique: contexte et effets sur la santé. Paris: INSERM.
- Issurin VB (2013) Training transfer: scientific background and insights for practical application. *Sports Med* 43: 675-694.
- Jamour M, Becker C, Synofzik M, Maetzler W (2012) Gait changes as an early indicator of dementia. *Z Gerontol Geriatr* 45: 40-44.
- Jankowicz-Szymanska A, Mikolajczyk E, Wojtanowski W (2012) The effect of physical training on static balance in young people with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 33: 675-681.
- Jedrziwski MK, Ewbank DC, Wang H, and Trojanowski JQ (2014) The impact of exercise, cognitive activities, and socialization on cognitive function: results from the national long-term care survey. *Am J Alzheimer Dis Other Dement* 29: 372-378.
- Jedrziwski MK, Ewbank DC, Wang H, Trojanowski JQ (2010) Exercise and cognition: results from the National Long Term Care Survey. *Alzheimers Dement* 6: 448-455.
- Jedrziwski MK, Lee VM, Trojanowski JQ (2005) Lowering the risk of Alzheimer's disease: evidence-based practices emerge from new research. *Alzheimers Dement* 1: 152-160.
- Jensen LE, Padilla R (2011) Effectiveness of interventions to prevent falls in people with Alzheimer's disease and related dementias. *Am J Occup Ther* 65: 532-540.
- Ji LL (2002) Exercise-Induced Modulation of Antioxidant Defense. *An New York Acad Sci* 959: 82-92.

Jones RW, Romeo R, Trigg R, Knapp M, Sato A, King D, Niecko T, Lacey L; DADE Investigator Group (2015) Dependence in Alzheimer's disease and service use costs, quality of life, and caregiver burden: the DADE study. *Alzheimers Dement* 11: 280-290.

Jordan AJ, McCarten JR, Rottunda S, Stoffregen TA, Manor B, Wade MG (2015) Dementia alters standing postural adaptation during a visual search task in older adult men. *Neurosci Lett* 593: 101-106.

Jorgensen MG, Rathleff MS, Laessoe U, Caserotti P, Nielsen OB, Aagaard P (2012) Time-of-day influences postural balance in older adults. *Gait Posture* 35: 653-657.

Kato-Narita EM, Nitrini R, Radanovic M (2011) Assessment of balance in mild and moderate stages of Alzheimer's disease: implications on falls and functional capacity. *Arq Neuropsiquiatr* 69: 202-207.

Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC (1970) Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 10: 20-30.

Kenny AM, Bellantonio S, Fortinsky RH, Dauser D, Kleppinger A, Robison J, Gruman C, Trella P, Walsh SJ (2008) Factors associated with skilled nursing facility transfers in dementia-specific assisted living. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22: 255-260.

Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY (2011) Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatr Investig* 8: 275-287.

Kido T, Tabara Y, Igase M, Ochi N, Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Taguchi K, Miki T, Kohara K (2010) Postural instability is associated with brain atrophy and cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29: 379-387.

Kirk-Sanchez NJ, McGough EL (2014) Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clin Interv Aging* 9: 51-62.

Kirste T, Hoffmeyer A, Koldrack P, Bauer A, Schubert S, Schröder S, Teipel S (2014) Detecting the effect of Alzheimer's disease on everyday motion behavior. *J Alzheimers Dis* 38: 121-132.

Kondratova AA, Kondratov RV (2012) The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci* 13: 325-335.

Kwon Yh, Choi YW, Nam Sh, Lee MH (2014) The influence of time of day on static and dynamic postural control in normal adults. *J Phys Ther Sci* 26: 409-412.

Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W (2006) Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 144: 73-81.

Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K (2001) Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 58: 498-504.

Lautenschlager NT, Cox K, Kurz AF (2010) Physical activity and mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10: 352-358.

Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP (2008) Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 300: 1027-1037.

Law LL, Barnett F, Yau MK, Gray MA (2013) Development and Initial Testing of Functional Task Exercise on Older Adults with Cognitive Impairment at Risk of Alzheimer's Disease - FcTSim Programme - A Feasibility Study. *Occup Ther Int* 20: 185-197.

Le Goff M, Helmer C, Foubert-Samier A, Cowppli-Bony P, Berr C, Dartigues JF (2009) Activities in retired people and the risk of dementia. *C R Biol* 332: 378-384.

Leandri M, Cammisuli S, Cammarata S, Baratto L, Campbell J, Simonini M, Tabaton M (2009) Balance features in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 16: 113-120.

Leandri M, Campbell J, Molfetta L, Barbera C, Tabaton M (2015) Relationship Between Balance and Cognitive Performance in Older People. *J Alzheimers Dis* 45: 705-707.

Lelard T, Ahmaidi S (2015) Effects of physical training on age-related balance and postural control. *Clin. Neurophysiol* 45: 357-369.

Lexell J, Taylor CC, Sjöström M (1988) What Is the Cause of the Ageing Atrophy? Total Number, Size and Proportion of Different Fiber Types Studied in Whole Vastus Lateralis Muscle from 15- to 83-Year-Old Men. *Journ Neurol Sci* 84: 275-294.

Liepert J, Bär KJ, Meske U, Weiller C (2001) Motor cortex disinhibition in Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol* 112: 1436-1441.

Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E (2013) Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 159: 601-612.

Lorbach ER, Webster KE, Menz HB, Wittwer JE, Merory JR (2007) Physiological falls risk assessment in older people with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24: 260-265.

Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M (2004) Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 18: 57-64.

Maci T, Pira FL, Quattrocchi G, Nuovo SD, Perciavalle V, Zappia M (2012) Physical and cognitive stimulation in Alzheimer Disease. the GAIA Project: a pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 27: 107-113.

Madhusoodanan S, Madhusoodanan N, Serper M, Sullivan SJ, D'Antonio E, Negi R, Brenner R (2010) Cognitive status changes based on time of day in nursing home patients with and without dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 25: 498-504.

Maitre J, Gasnier Y, Bru N, Jully JL, Paillard T (2013) Discrepancy in the involution of the different neural loops with age. *Europ Journ Appl Physiol* 113: 1821-1831.

Maitre J, Jully JL, Gasnier Y, Paillard T (2013) Chronic physical activity preserves efficiency of proprioception in postural control in older women. *J Rehabil Res Dev* 50: 811-820.

- Maki BE, Holliday PJ, Topper AK (1994) A Prospective Study of Postural Balance and Risk of Falling in an Ambulatory and Independent Elderly Population. *J Gerontol* 49: 72-84.
- Manckoundia P, Taroux M, Kubicki A, Mourey F (2013) Impact of ambulatory physiotherapy on motor abilities of elderly subjects with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 14:167-175.
- Manire JT, Kipp R, Spencer J, Swank AM (2010) Diurnal variation of hamstring and lumbar flexibility. *J Strength Cond Res* 24: 1464-1471.
- Maquet D, Lekeu F, Warzee E, Gillain S, Wojtasik V, Salmon E, Petermans J, Croisier JL (2010) Gait analysis in elderly adult patients with mild cognitive impairment and patients with mild Alzheimer's disease: simple versus dual task: a preliminary report. *Clin Physiol Funct Imaging* 30: 51-56.
- Massion J (1994) Postural control system. *Curr Opin Neurobiol* 4: 877-887
- Mathews RM, Clair AA, Kosloski K (2001) Keeping the beat: use of rhythmic music during exercise activities for the elderly with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 16: 377-380.
- Matsumoto H, Konomi Y, Shimizu T, Okabe S, Shiota Y, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y (2012) Aging influences central motor conduction less than peripheral motor conduction: A transcranial magnetic stimulation study. *Muscle Nerve* 46:932-936.
- Mazoteras Muñoz V, Abellan van Kan G, Cantet C, Cortes F, Ousset PJ, Rolland Y, Vellas B (2010) Gait and balance impairments in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis. Assoc Disord* 24: 79-84.
- Mc Lean RR, Kiel DP (2015) Developing consensus criteria for sarcopenia: an update. *J Bone Miner Res* 30: 588-592.
- McGough EL, Kelly VE, Logsdon RG, McCurry SM, Cochrane BB, Engel JM, Teri L (2011) Associations between physical performance and executive function in older adults with mild cognitive impairment: gait speed and the timed "up & go" test." *Phys Ther* 91: 1198-1207.
- Merory JR, Wittwer JE, Rowe CC, Webster KE (2007) Quantitative gait analysis in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Gait Posture* 26: 414-419.
- Middleton LE, Kirkland SA, Maxwell CJ, Hogan DB, Rockwood K (2007) Exercise: a potential contributing factor to the relationship between folate and dementia. *J Am Geriatr Soc* 55: 1095-1098.
- Mignardot JB, Beauchet O, Annweiler C, Cornu C, Deschamps T (2014) Postural sway, falls, and cognitive status: a cross-sectional study among older adults. *J Alzheimers Dis* 41: 431-439.
- Mokosáková M, Krsková L, Hlavacka F, Zeman M (2014) Diurnal changes of the postural control in young women without and with hormonal contraceptive treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 35:230-235.
- Morganti CM, Nelson ME, Fiatarone MA, Dallal GE, Economos CD, Crawford BM, Evans WJ (1995) Strength improvements with 1 yr of progressive resistance training in older women. *Med Sci Sports Exerc* 27: 906-912.

- Muir SW, Speechley M, Wells J, Borrie M, Gopaul K, Montero-Odasso M (2012) Gait assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: the effect of dual-task challenges across the cognitive spectrum. *Gait Posture* 35: 96-100.
- Nakamura T (1996) Variability in gait among patients with Alzheimer-type dementia. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 33: 816-819.
- Nakamura T, Horikawa E, Sasaki H (2000) Postural and gait instability in patient with Alzheimer's disease. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 37: 897-899
- Nakamura T, Meguro K, Sasaki H (1996) Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of the Alzheimer type. *Gerontology* 42: 108-113.
- Nakamura T, Meguro K, Yamazaki H, Okuzumi H, Tanaka A, Horikawa A, Yamaguchi K, Katsuyama N, Nakano M, Arai H, Sasaki H (1997) Postural and gait disturbance correlated with decreased frontal cerebral blood flow in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11: 132-139.
- Nakanishi R, Goto J, Ezure H, Motoura H, Ayabe S, Atsumi T (2004) Morphometric analyses of axons in the human lateral corticospinal tract: cervical/lumbar level comparison and relation to the ageing process. *Okajimas Folia Anat Jpn* 81: 1-4.
- Narici MV, Maffulli N (2010) Sarcopenia: Characteristics, Mechanisms and Functional Significance. *Brit Med Bul* 95: 139-159.
- Narici MV, Maganaris CN, Reeves ND, Capodaglio P (2003) Effect of Aging on Human Muscle Architecture. *J Appl Physiol* 95: 2229-2234.
- Organisation Mondiale de la Santé -OMS- (2010) « Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé ».
- Ogama N, Sakurai T, Shimizu A, Toba K (2014) Regional white matter lesions predict falls in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc* 15: 36-41.
- O'Keeffe ST, Kazeem H, Philpott RM, Playfer JR, Gosney M, Lye M (1996) Gait disturbance in Alzheimer's disease: a clinical study. *Age Ageing* 25: 313-316.
- Okuzumi H, Tanaka A, Haishi K, Meguro K, Yamazaki H, Kobayashi I, Nakamura T (1997) Characteristics of postural control and locomotion of patients with vascular and Alzheimer-type dementias. *Percept Mot Skills* 84: 16-18.
- Olazarán J, Hernández-Tamames JA, Molina E, García-Polo P, Dobato JL, Álvarez-Linera J, Martínez-Martín P; AD Research Unit Investigators (2013) Clinical and anatomical correlates of gait dysfunction in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 33: 495-505.
- Opara JA (2012) Activities of daily living and quality of life in Alzheimer disease. *J Med Life* 5: 162-167.
- Orcioli-Silva D, Simieli L, Barbieri FA, Stella F, Gobbi LT (2012) Adaptive walking in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012: 674589.
- Outrequin G (1991) Anatomie fonctionnelle de la posture et de la marche. Paris.
- Paillard (2009) Vieillissement et condition physique. Ellipse, Paris.

Paillard T (2012) Effects of general and local fatigue on postural control: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 36: 162-176.

Paillard T (2015) Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. *Sports Med Open* 1: 4.

Paillard T (2016) Effets du vieillissement sur la fonction d'équilibration. Edition De Boeck, Belgique, collection posture, équilibre, mouvement *in* Posture et Equilibration humaines 167-180.

Paillard T (2016) Activité physique et contrôle postural chez la personne vieillissante. Edition De Boeck, Belgique, collection posture, équilibre, mouvement *in* Posture et Equilibration humaines 191-199.

Paillard T, Noé F (2015) Techniques and methods for testing the postural function in healthy and pathological subjects. *Biomed Res Int* 2015: 891390.

Paillard T, Rolland Y, de Souto Barreto P (2015) Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol* 11: 212-219.

Pearson SJ, Onambele GN (2006) Influence of time of day on tendon compliance and estimations of voluntary activation levels. *Muscle Nerve*. 33: 792-800.

Pedroso RV, Coelho FG, Santos-Galduróz RF, Costa JL, Gobbi S, Stella F (2012) Balance, executive functions and falls in elderly with Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Arch. Gerontol Geriatr* 54: 348-351.

Peel NM, Kuys SS, Klein K (2013) Gait Speed as a Measure in Geriatric Assessment in Clinical Settings: A Systematic Review. *J Gerontol. Series A, Biol Sci Med Sci* 68: 39-46.

Perez CA, Cancela Carral JM (2008) Benefits of physical exercise for older adults with Alzheimer's disease. *Geriatr Nurs* 29: 384-391.

Perrin P, Schneider D, Deviterne D, Perrot C, Constantinescu L (1998) Training improves the adaptation to changing visual conditions in maintaining human posture control in a test of sinusoidal oscillation of the support. *Neurosci Lett* 245: 155-158.

Perrin P, Gauchard GC, Perrot C, Jeandel C (1999) Effects of physical and sporting activities on balance control in elderly people. *Br J Sports Med*; 33: 121-126.

Perry J (1992) Gait analysis: normal and pathological function. SLACK incorporated Thorofare, New Jersey.

Pettersson AF, Engardt M, Wahlund LO (2002) Activity level and balance in subjects with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 13: 213-216.

Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A (2014) Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci* 8: 170.

Pierrot-Deseilligny E, Pradat-Diehl P, Robain G (1993) Physiopathologie de la spasticité. *Ann Réadapt Méd Phys*. 36: 309-320.

Pijnappels M, van der Burg PJ, Reeves ND, van Dieën JH (2008) Identification of elderly fallers by muscle strength measures. *Eur J Appl Physiol* 102: 585-592.

- Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML, Tilvis RS, Savikko N, Kautiainen H, Strandberg TE (2013) Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 173: 894-901.
- Pitkala KH, Raivio MM, Laakkonen ML, Tilvis RS, Kautiainen H, Strandberg TE (2010) Exercise rehabilitation on home-dwelling patients with Alzheimer's disease - a randomized, controlled trial. Study protocol. *Trials* 11: 92.
- Portet F, Ousset P J, Visser P J, Frisoni G B, Nobili F, Scheltens Ph, Vellas B, J European Consortium on Alzheimer's Disease procedure (2006) Report of the MCI Working Group of the a critical review of the concept and new diagnostic. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 77: 714-771.
- Pousson M, Lepers R, van Hoecke J (2001) Changes in Isokinetic Torque and Muscular Activity of Elbow Flexors Muscles with Age. *Experiment Gerontol* 36: 1687-1698.
- Racinais S, Blanc S, Jonville S, Hue O (2005) Time of day influences the environmental effects on muscle force and contractility. *Med Sci Sports Exerc* 37: 256-261.
- Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, Boldogh I (2010) Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 20: 777-783.
- Rantanen T, Era P, Heikkinen E (1994) Maximal isometric strength and mobility among 75-year-old men and women. *Age Ageing* 23: 132-137.
- Rao AK, Chou A, Bursley B, Smulofsky J, Jezequel J (2014) Systematic review of the effects of exercise on activities of daily living in people with Alzheimer's disease. *Am J Occup Ther* 68: 50-56.
- Rapp MA, Krampe RT, Baltes PB (2006) Adaptive task prioritization in aging: selective resource allocation to postural control is preserved in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatr* 14: 52-61.
- Raz N, Rodrigue KM (2006) Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 730-774.
- Reilly T, Brooks GA (1986) Exercise and the circadian variation in body temperature measures. *Int J Sports Med*. 7: 358-362.
- Reilly T, Waterhouse J (2009) Circadian aspects of body temperature regulation in exercise. *J Therm Biol* 34: 161-170.
- Reinberg A, Ashkenazi I (2003) Concepts in human biological rhythms. *Dialogues Clin Neurosci* 5: 327-342.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T (1982) The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatr* 139: 1136-1139.
- Ringsberg K, Gerdhem P, Johansson J, Obrant KJ (1999) Is there a relationship between balance, gait performance and muscular strength in 75-year-old women? *Age Ageing* 28: 289-293.
- Rockwood K, Middleton L (2007) Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimers Dement* 3: 38-44.

- Rolland Y, Abellan van Kan G, Nourhashemi F, Andrieu S, Cantet C, Guyonnet-Gillette S, Vellas B (2009) An abnormal "one-leg balance" test predicts cognitive decline during Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 16: 525-531.
- Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B (2008) Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc* 9: 390-405.
- Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B (2010) Healthy brain aging: role of exercise and physical activity. *Clin Geriatr Med* 26: 75-87.
- Rolland Y, Cantet C, Barreto Pde S, Cesari M, Abellan van Kan G, Vellas B (2013) Predictors of decline in walking ability in community-dwelling Alzheimer's disease patients: Results from the 4-years prospective REAL.FR study. *Alzheimers Res Ther* 5: 52.
- Rolland Y, Rival L, Pillard F, Lafont C, Rivère D, Albarède J, Vellas B (2000). "Feasibility [corrected] of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 4: 109-113.
- Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, Rivière D, Vellas B (2007) Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 55: 158-165.
- Rombard C (2011) Evaluation des procédures diagnostic de la maladie d'Alzheimer : une revue systématique des méta-analyses. Thèse de médecine, université Claude Bernard, Lyon 1.
- Rowe JW, Kahn RL (1987) Human aging: usual and successful. *Science* 237: 143-149.
- Russell MA, Keith DH, Blackberry I, Day LL and Dharmage SC (2006) Falls Risk and Functional Decline in Older Fallers Discharged Directly From Emergency Departments *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61: 1090-1095.
- Russo L, D'Eramo U, Padulo J, Foti C, Schiffer R, Scoppa F (2015) Day-time effect on postural stability in young sportsmen. *Muscles Ligaments Tendons J* 5: 38-42.
- Ryan JJ, McCloy C, Rundquist P, Srinivasan V, Laird R (2011) Fall risk assessment among older adults with mild Alzheimer disease. *J Geriatr Phys Ther* 34: 19-27.
- Salthouse TA, Somberg BL (1982) Time-accuracy relationships in young and old adults. *J Gerontol* 37: 349-353.
- Santana-Sosa E, Barriopedro MI, López-Mojares LM, Pérez M, Lucia A (2008) Exercise training is beneficial for Alzheimer's patients. *Int J Sports Med* 29: 845-850.
- Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C, Emanuele E, Garatachea N, Lucia A (2016) Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. *Mayo Clin Proc* 91: 999-1020.
- Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Wegesin D, Marder K, Bell K, Honig L, Stern Y (2015) Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Phys Ther Sci* 27: 1953-1955.

Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Wegesin D, Marder K, Bell K, Honig L, Stern Y (2005) Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology* 64: 1696-1703.

Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, Cosentino S, Schupf N, Xin-Tang M, Gu Y, Stern Y (2011) Physical Activity and Alzheimer's disease course. *Am J Geriatr Psychiatry* 19: 471-481.

Scherder E, Eggermont L, Sergeant J, Boersma F (2007) Physical activity and cognition in Alzheimer's disease: relationship to vascular risk factors, executive functions and gait. *Rev Neurosci* 18: 149-158.

Sedliak M, Haverinen M, Häkkinen K (2011) Muscle strength, resting muscle tone and EMG activation in untrained men: interaction effect of time of day and test order-related confounding factors. *J Sports Med Phys Fitness* 51: 560-570.

Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT, Kwak Y, Lipps DB (2010) Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 721-733.

Sheridan PL, Solomont J, Kowall N, Hausdorff JM (2003) Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 51: 1633-1637.

Simion F, Regolin L, Bulf H (2008) A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 809-813

Skelton DA, Greig CA, Davies JM, Young A (1994) Strength, Power and Related Functional Ability of Healthy People Aged 65-89 Years. *Age Ageing* 23: 371-377.

Sobel BP (2001) Bingo vs. physical intervention in stimulating short-term cognition in Alzheimer's disease patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 16: 115-120.

Sørensen RR, Jørgensen MG, Rasmussen S, Skou ST (2014) Impaired postural balance in the morning in patients with knee osteoarthritis. *Gait Posture*. 39: 1040-1044.

Sousa AS, Silva A, Tavares JM (2012) Biomechanical and neurophysiological mechanisms related to postural control and efficiency of movement: a review. *Somatosens Mot Res* 29: 131-143.

Stern Y, Albert SM, Sano M, Richards M, Miller L, Folstein M, Albert M, Bylsma FW, Lafleche G (1994) Assessing patient dependence in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 49: 216-222.

Stranahan AM (2012) Chronobiological approaches to Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 9: 93-98.

Stránský M, Rysavá L (2009) Nutrition as Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Physiol Res Acad Scient Bohemoslovaca* 58: 7-11.

Strubel D, Jacquot JM, Martin-Hunyadi C (2001) Démence et chutes. *Ann Réadapt Méd Phys* ; 44: 4-12.

- Suttanon P, Hill KD, Dodd KJ, Said CM (2011) Retest reliability of balance and mobility measurements in people with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 23: 1152-1159.
- Suttanon P, Hill KD, Said CM, Dodd KJ (2013) A longitudinal study of change in falls risk and balance and mobility in healthy older people and people with Alzheimer disease. *Am J Phys Med Rehabil* 92: 676-685.
- Suttanon P, Hill KD, Said CM, Logiudice D, Lautenschlager NT, Dodd KJ (2012) Balance and mobility dysfunction and falls risk in older people with mild to moderate Alzheimer disease. *Am J Phys Med Rehabil* 91: 12-23.
- Szczepańska-Gieracha J, Chamela-Bilińska D, Kuczyński M (2012) Altered postural control in persons with cognitive impairment during visual feedback tasks. *Gait Posture* 35: 312-315.
- Takakusaki K. (2013). Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord.* 28: 1483-1491.
- Tangen GG, Engedal K, Bergland A, Moger TA, Mengshoel AM (2014) Relationships between balance and cognition in patients with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Phys Ther* 94: 1123-1134.
- Tappen RM, Roach KE, Applegate EB, Stowell P (2000) Effect of a Combined Walking and Conversation Intervention on Functional Mobility of Nursing Home Residents With Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*; 14: 196-201.
- Tappen RM, Roach KE, Buchner D, Barry C, Edelstein J (1997) Reliability of Physical Performance Measures in Nursing Home Residents With Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52: 52-55.
- Tarumi T, Zhang R (2014) Cerebral hemodynamics of the aging brain: risk of Alzheimer disease and benefit of aerobic exercise. *Front Physiol* 5: 6.
- Taylor ME, Delbaere K, Mikolaizak AS, Lord SR, Close JC (2013) Gait parameter risk factors for falls under simple and dual task conditions in cognitively impaired older people. *Gait Posture* 37: 126-130.
- Tenner AJ (2001) Complement in Alzheimer's disease: opportunities for modulating protective and pathogenic events. *Neurobiol Aging* 22: 849-861.
- Terao S, Sobue G, Hashizume Y, Li M, Inagaki T, Mitsuma T (1996) Age-related changes in human spinal ventral horn cells with special reference to the loss of small neurons in the intermediate zone: a quantitative analysis. *Acta Neuropathol* 92: 109-114.
- Toots A, Littbrand H, Lindelöf N, Wiklund R, Holmberg H, Nordström P, Lundin-Olsson L, Gustafson Y, Rosendahl E (2016) Effects of a High-Intensity Functional Exercise Program on Dependence in Activities of Daily Living and Balance in Older Adults with Dementia. *J Am Geriatr Soc* 64: 55-64.
- Tortosa-Martinez J, Clow A (2012) Does physical activity reduce risk for Alzheimer's disease through interaction with the stress neuroendocrine system? *Stress* 15: 243-261.

Tracy BL, Ivey FM, Hurlbut D, Martel GF, Lemmer JT, Siegel EL, Metter EJ, Fozard JL, Fleg JL, Hurley BF (1999) Muscle Quality. II. Effects Of Strength Training in 65- to 75-Yr-Old Men and Women. *J Appl Physiol* 86: 195-201.

Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K (2015) The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med* 18: 421-430.

Venturelli M, Scarsini R, Schena F (2011) Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 26: 381-388.

Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H (2002) Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 347: 1761-1768.

Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H (2003) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 348: 2508-2516.

Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X (2007) Gait dysfunction and risk cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 78: 929-935.

Vidoni ED, Billinger SA, Lee C, Hamilton J, Burns JM (2012) The physical performance test predicts aerobic capacity sufficient for independence in early-stage Alzheimer disease. *J Geriatr Phys Ther* 35: 72-78.

Visser H (1983) Gait and balance in senile dementia of Alzheimer's type. *Age Ageing* 12: 296-301.

Vital TM, Hernandez SS, Stein AM, Garuffi M, Corazza DI, de Andrade LP, Costa JL, Stella F (2012) Depressive symptoms and level of physical activity in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 12: 637-642.

Volicer L, Harper DG, Manning BC, Goldstein R, Satlin A (2001) Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatr* 158: 704-711.

Webster KE, Merory JR, Wittwer JE (2006) Gait variability in community dwelling adults with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 20: 37-40.

Wenk GL (2003) Neuropathologic changes in Alzheimer's disease *J Clin Psychiatr* 64: 7-10.

Wiesmeier IK, Dalin D, Maurer C (2015) Elderly use proprioception rather than visual and vestibular cues for postural motor control. *Front. Aging. Neurosci* 7:97.

Williams CL, Tappen RM (2008) Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 12: 72-80.

Wittwer JE, Webster KE, Andrews PT, Menz HB (2008) Test-retest reliability of spatial and temporal gait parameters of people with Alzheimer's disease. *Gait Posture* 28: 392-396.

Wolfson L (2001) Gait and balance dysfunction: a model of the interaction of age and disease. *Neuroscientist* 7: 178-183.

Yu F, Leon AS, Bliss D, Dysken M, Savik K, Wyman JF (2011) Aerobic training for older men with Alzheimer's disease: individual examples of progression. *Res Gerontol Nurs* 4: 243-250.

Yu F, Savik K, Wyman JF, Bronas UG (2011) Maintaining physical fitness and function in Alzheimer's disease: a pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 26: 406-412.

Yu F, Swartwood RM (2012) Feasibility and perception of the impact from aerobic exercise in older adults with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 27: 397-405.

Zhang Z, Lion A, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Rat AC, Paysant J, Perrin P (2015) Diurnal variation on balance control in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Arch Gerontol Geriatr* 61: 109-114.

## **Annexes**

## Annexe n°1 : Test du Mini Mental State of Examination

### 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 |    | Citron |    | Fauteuil |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   |

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 |    | Citron |    | Fauteuil |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   |

☐  
☐  
☐

#### 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 ? »

☐

Le Mini Mental States Examination est un test d'évaluation des fonctions cognitives et de la capacité mnésique d'une personne. Ce test est employé à visée d'orientation diagnostique devant une suspicion de démence. Il est notamment employé dans le cadre d'un dépistage de la démence de type Alzheimer (Folstein et al., 1975).

Le MMSE évalue plusieurs domaines :

- L'orientation dans le temps et l'espace
- L'apprentissage, l'enregistrement (Répéter et retenir trois mots)
- Attention et calcul (Soustraction de 7 à partir de 100)
- Rappel - Rétention mnésique (Répéter les trois mots précédents)
- Le langage : dénomination, désignation (Montrer au patient un crayon, une montre et lui demander de nommer l'objet)
- Le langage : la répétition (Demander au patient de répéter la phrase suivante : "Pas de MAIS, de SI, ni de ET")
- Le langage : Compréhension orale d'une consigne en trois étapes (Demander au sujet d'obéir à un ordre en 3 temps)
- Le langage : Compréhension du langage écrit (Demander au sujet de lire et de suivre l'instruction suivante)
- Le langage : Écriture (Demander au patient d'écrire une phrase)
- Les praxies constructives (Demander au patient de reproduire un dessin)

Ces axes définissent un score total sur trente points. On considère qu'un score inférieur à 24 points est hautement corrélé à une démence avérée.

## Annexe n°2: Test de l'ADL (Activities of Daily Living)

### CENTRE HOSPITALIER D E LOURDES PÔLE PERSONNES AGEES EVALUATION A.D.L.(activités de la vie quotidienne)

|                                             | Statut<br>d'entrée | Evaluation 2<br>Date : ../../.. | Evaluation 3<br>Date : ../../.. | Evaluation 4<br>Date : ../../.. |
|---------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Hygiène Corporelle</b>                   |                    |                                 |                                 |                                 |
| Autonome                                    | 1                  | 1                               | 1                               | 1                               |
| Surveillance, petite aide                   | 0.75               | 0.75                            | 0.75                            | 0.75                            |
| Aide, stimulation                           | 0.50               | 0.50                            | 0.50                            | 0.50                            |
| Participe peu                               | 0.25               | 0.25                            | 0.25                            | 0.25                            |
| Dépendance totale                           | 0                  | 0                               | 0                               | 0                               |
| <b>Habillage</b>                            |                    |                                 |                                 |                                 |
| Autonome                                    | 1                  | 1                               | 1                               | 1                               |
| Peu pour choix vêtements ou<br>finition     | 0.75               | 0.75                            | 0.75                            | 0.75                            |
| Aide                                        | 0.50               | 0.50                            | 0.50                            | 0.50                            |
| Participe peu                               | 0.25               | 0.25                            | 0.25                            | 0.25                            |
| Dépendant                                   | 0                  | 0                               | 0                               | 0                               |
| <b>Aller aux toilettes</b>                  |                    |                                 |                                 |                                 |
| Autonome                                    | 1                  | 1                               | 1                               | 1                               |
| A parfois besoin d'être orienté             | 0.75               | 0.75                            | 0.75                            | 0.75                            |
| Besoin d'aide toujours pour<br>aller aux WC | 0.50               | 0.50                            | 0.50                            | 0.50                            |
| Ne se souille pas                           | 0.25               | 0.25                            | 0.25                            | 0.25                            |
| Incontinent                                 | 0                  | 0                               | 0                               | 0                               |
| <b>Locomotion/transfert</b>                 |                    |                                 |                                 |                                 |
| Autonome                                    | 1                  | 1                               | 1                               | 1                               |
| Autonome+matériel                           | 0.75               | 0.75                            | 0.75                            | 0.75                            |
| Aide 1 personne                             | 0.50               | 0.50                            | 0.50                            | 0.50                            |
| Aide 2 personnes                            | 0.25               | 0.25                            | 0.25                            | 0.25                            |
| Ne marche pas                               | 0                  | 0                               | 0                               | 0                               |
| <b>Continence</b>                           |                    |                                 |                                 |                                 |
| Continent                                   | 1                  | 1                               | 1                               | 1                               |
| Incontinent occasionnel                     | 0.75               | 0.75                            | 0.75                            | 0.75                            |
| Incontinent urinaire                        | 0.50               | 0.50                            | 0.50                            | 0.50                            |
| Incontinent fécal                           | 0.25               | 0.25                            | 0.25                            | 0.25                            |
| Double incontinent                          | 0                  | 0                               | 0                               | 0                               |
| <b>Alimentation</b>                         |                    |                                 |                                 |                                 |
| Autonome                                    | 1                  | 1                               | 1                               | 1                               |
| Préparation(couper, peler)                  | 0.75               | 0.75                            | 0.75                            | 0.75                            |
| Aide/stimulation/présence                   | 0.50               | 0.50                            | 0.50                            | 0.50                            |
| Participe peu                               | 0.25               | 0.25                            | 0.25                            | 0.25                            |
| Faire manger                                | 0                  | 0                               | 0                               | 0                               |
| <b>TOTAL</b>                                |                    |                                 |                                 |                                 |

L'index de Katz appelé également Independence in Activities of Daily Living (ADL) est un outil largement utilisé permettant la signalisation des capacités fonctionnelles des personnes âgées dans les environnements cliniques et à domicile. C'est une échelle d'autonomie de la personne (Katz et al., 1970).

Cette échelle est utilisée pour détecter les problèmes des patients dans la réalisation de leurs activités ainsi que pour réaliser un plan de soins en accord avec les capacités restantes.

L'index de Katz mesure les performances de six fonctions :

- Se laver
- S'habiller
- Se rendre aux toilettes
- Locomotion
- La continence
- L'aide pour l'alimentation

Cette échelle validée nécessite 3 évaluations étalées dans le temps. Chaque item est noté sur un point. Un score > 6 signe une dépendance.

### Annexe n°3 : Test du contrôle postural sur plate-forme de force

Les mesures concernant la capacité posturale seront effectuées à l'aide d'une plate-forme de force (PostureWin®, Techno Concept, Céreste, France; fréquence d'échantillonnage 40 Hz, conversion A/D: 12 bits) qui enregistre les déplacements du centre des pressions (CP) grâce à trois jauges de contraintes.



Figure 8: plate-forme de force PostureWin®, Techno Concept

Ces jauges de contraintes sont disposées en triangle. L'appareil permet d'enregistrer le déplacement du centre des pressions des pieds d'un sujet debout sur la plate-forme. En combinant les informations des trois capteurs, l'ordinateur nous transmet la position du centre de pressions des pieds à chaque instant. Ce centre de pression peut être assimilé sous certaines conditions à la projection au sol du centre de gravité. Les coordonnées de ce centre sont rapportées sur un repère orthonormé X O Y dont l'origine est O. Le choix de la fréquence d'échantillonnage et de la résolution en bits du convertisseur détermine la précision de la plate-forme.

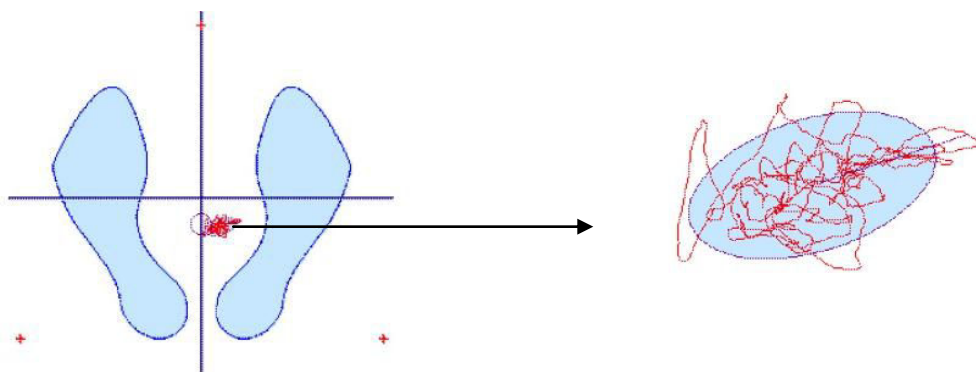


Figure 9 : Le statokinesigramme

Selon le théorème de Shannon, la fréquence d'échantillonnage doit correspondre au moins au double de la fréquence la plus haute à transmettre. Nous choisissons 40 Hz puisque le tremblement physiologique se situe entre 8 à 15 Hz.

L'ensemble des points représentant le trajet du centre des pressions peut être représenté par une surface de déplacement appelée statokinésigramme (Figure 9).

Les informations issues de la plate-forme sont interprétées par ordinateur via un logiciel et transmettent ainsi les paramètres suivants :

- La surface de déplacement du centre de pression en  $\text{mm}^2$  (statokinésigramme) qui est corrélée avec le déplacement du centre de gravité et rend compte des performances posturales.
- La vitesse moyenne de déplacement du centre de pression en  $\text{mm.s}^{-1}$  représente la force musculaire résultante dans le maintien de l'équilibre et caractérise le contrôle postural.

Durant la prise des mesures, il est demandé aux sujets de rester le plus longtemps possible immobiles tout en conservant les bras le long du corps en condition bipodale sur la plate-forme de force. Les sujets sont placés selon des marques précises. Leurs jambes sont tendues et leurs pieds forment un angle de  $30^\circ$  (distance inter malléolaire: 5 cm). Chaque mesure a une durée de 25 secondes en équilibre bipodale statique. Les sujets regardent devant eux et fixent une cible située à deux mètres.

#### Annexe n°4: Test du Hand grip



Figure 10: Hand grip

La force musculaire de préhension a été mesurée à l'aide d'une poignée dynamométrique (A5401, Takei®, Kiki Kogyo). Les sujets ont été invités à se tenir debout avec leurs bras le long du corps et à effectuer la contraction maximale volontaire, tout en recevant des encouragements verbaux. Deux tentatives pour chaque main ont été effectuées et la performance la plus élevée a été retenue.

Ce test permet d'obtenir une valeur de force de préhension maximale en kg.

## Annexe n°5 : Test du locomètre

Le principe de cette méthode est l'enregistrement du déplacement longitudinal des pieds au cours d'un parcours locomoteur à l'aide d'un appareil appelé Walkmeter.



Figure 11 : Dispositif d'évaluation de la marche

Les mouvements du pied sont enregistrés par le codeur optique avec une résolution spatiale de 0.16 mm., la résolution temporelle étant de 1 à 10 ms. -Les signaux issus des deux codeurs optiques sont transmis à un micro-ordinateur qui donne instantanément sur un graphique le déplacement (en cm) des pieds en fonction du temps. Ce dispositif permet donc d'enregistrer sur une distance de 2 à 8 mètres plusieurs cycles locomoteurs successifs (la distance choisie pour les études est 4m). Une analyse mathématique automatisée des courbes permet à l'aide d'algorithmes appropriés d'enregistrer l'ensemble des paramètres spatio-temporels de plusieurs cycles locomoteurs successifs et de donner ainsi une analyse statistique de la fonction locomotrice étudiée (marche lente, marche rapide)

Durant la prise des mesures, il est demandé aux sujets de marcher le plus rapidement possible sur une distance matérialisée de 4m en ligne droite. La durée totale de l'examen depuis la prise en charge du patient jusqu'à l'obtention du bilan chiffré, imprimé et interprété est rapide.