

RAPPORT SUR LA THESE PRESENTEE PAR

Iréné LOPEZ FONTANA

en vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université Paris-Saclay

(Spécialité : Sciences du Sport, de la Motricité, du Mouvement Humain)

La thèse présentée par Iréné Lopez Fontana s'intitule « Étude des modérateurs du déclin cognitif tout au long de la vie adulte : Comment les différences hommes/femmes amènent à reconsidérer l'influence du style de vie sur le fonctionnement cognitif ».

Ce travail de thèse aborde des questions relatives à l'influence de l'activité physique récente et à long terme sur le déclin cognitif lié à l'avancée en âge, à l'impact des dimensions du style de vie sur la cognition tout au long de la vie adulte et au rôle modérateur du sexe dans les relations entre style de vie et vieillissement cognitif.

Le document est structuré en deux grandes parties, l'une consacrée au cadre théorique et l'autre au cadre expérimental. Plus précisément, le cadre théorique est structuré en deux parties, l'une traitant du vieillissement sain et du vieillissement cognitif associé et l'autre des facteurs modérateurs du vieillissement cognitif (niveau de scolarité, profession, activité physique, activités cognitives et relations sociales, autres dimensions du style de vie). La partie cadre expérimental présente les trois études menées au cours de la thèse. Une étude (étude 2) a porté sur la conception et la validation d'un questionnaire d'évaluation du style de vie général et deux études observationnelles transversales ont été menées. L'une de ces études s'est intéressée à l'impact de l'activité physique récente et à plus long terme et au rôle du sexe sur la cognition (étude 1). L'autre étude s'est attachée à identifier les dimensions du style de vie qui impactent la cognition et au rôle du sexe (étude 3).

La candidate fait globalement preuve de capacité de synthèse et d'analyse et d'une bonne maîtrise de la littérature scientifique dans son domaine. Le travail réalisé est ambitieux et ne semble pas avoir fait l'objet de publications, ou du moins l'information n'est pas donnée dans le manuscrit. Sur le plan de la forme, le document est clair et bien présenté. Le travail est bien structuré et bien écrit, ce qui en facilite sa lecture.

Commentaires généraux

La thématique du vieillissement cognitif et du rôle que l'activité physique peut avoir dans le processus de déclin cognitif est d'un intérêt majeur et indiscutable. Ce travail qui traite plus particulièrement de la relation entre âge et cognition est donc d'importance et ses conclusions méritent une attention particulière. Cependant, il est important de souligner que la méthodologie des études 1 et 3 nécessite d'interpréter ces résultats avec précautions, ce qui est un peu souligné dans la partie discussion générale. Certaines conclusions pourraient être reformulées afin de ne pas laisser penser au lecteur que les résultats peuvent être interprétés comme ceux issus d'études longitudinales (ex page 105 : « *se traduisant par un déclin*

significatif de la cognition au fur et à mesure que l'âge avance »). De même, certains objectifs et certaines hypothèses pourraient également être reformulés en ce sens (ex : p 88 « *Observer si l'activité physique récente et sur le long terme, [...], peut avoir un impact sur le déclin cognitif au cours de l'avancée en âge* ». Le schéma d'étude ne permet pas de répondre à cet objectif mais permet plutôt d'observer si l'activité physique est associée aux performances des fonctions exécutives selon l'âge). Il n'est pas précisé d'aspects éthiques dans les études menées.

Commentaires spécifiques

Cadre théorique

Pour faciliter la lecture et afin d'éviter les confusions entre les facteurs modérateurs, il est suggéré de parler de facteurs d'influence du vieillissement cognitif et de réserver le terme de modérateurs (effet d'interaction) aux facteurs pouvant influencer la relation entre âge et cognition ou activité physique et cognition.

Différents facteurs d'influence du vieillissement cognitif sont présentés. Existe-t-il une prédominance d'un ou plusieurs de ces facteurs ? En d'autres termes, peut-on attribuer un poids à chacun de ces facteurs ? Il semble que oui puisque l'activité physique est présentée comme l'un des facteurs prépondérants dans le manuscrit. Ces facteurs d'influence du vieillissement cognitif peuvent potentiellement être étudiés comme des facteurs modérateurs de la relation entre activité physique et cognition. La même question que celle évoquée précédemment peut alors à nouveau être posée : quel est le poids des différents facteurs modérateurs dans la relation entre activité physique et vieillissement cognitif ? De même, le travail voulant s'intéresser plus particulièrement au processus de vieillissement (effet de l'avancée en âge et pas seulement de l'âge avancé), comment le poids de ces différents facteurs d'influence/modérateurs varie-t-il au cours de la vie ? Si le rôle du sexe est vu comme un modérateur des effets de l'activité physique sur la cognition, il n'est pas présenté comme un facteur d'influence de la cognition ou du vieillissement cognitif. La revue de littérature pourrait faire un point des connaissances à ce sujet. Ces aspects ne sont abordés que dans la partie discussion des études. Une remarque similaire pourrait être faite concernant le stress. Dans le manuscrit, il est mentionné l'intérêt particulier pour l'activité physique écologique. La revue de la littérature aurait pu être présentée selon la distinction soulignée (activité physique écologique vs activité physique injectée).

A la page 21 du manuscrit, il est écrit « *Si de nombreuses études interventionnelles et longitudinales prospectives semblent suggérer que le style de vie influerait davantage sur la cognition, que la cognition sur les choix de style de vie (Albinet, Abou-Dest, André, & Audiffren, 2016 ; Deary, Whalley, Batty, & Starr, 2006), le fait que le déclin cognitif ait pu conduire à un manque d'activité plutôt que l'inverse n'a pas été mesuré dans le cadre de cette thèse.* » Les références citées ici ne s'intéressent pas à l'activité physique mais à la condition physique, ce qui amène d'autres questionnements. Ce point aurait pu faire l'objet d'une distinction entre les résultats des différentes études dans la partie état de l'art (ex : page 52) et faire l'objet d'un point de discussion, où cette notion revient page 117. Ou alors, le choix peut être fait de ne pas aborder cet aspect lié à la condition physique dans ce travail, mais peut l'être dans les perspectives des travaux. Ainsi, tout comme cela est évoqué dans le manuscrit, des effets indirects de l'activité physique sur la cognition via une action sur le stress, l'activité physique pourrait avoir un effet sur la cognition via une amélioration de la condition physique (facteur médiateur ?).

L'intensité (page 43) est présentée comme l'une des caractéristiques de l'activité physique. Cette caractéristique n'est pas seulement mesurable de façon objective et la description du MET qui est faite dans un paragraphe suivant (page 44) pourrait être déplacée. Ce n'est pas le coût métabolique qui est calculé mais une dépense énergétique obtenue à partir de la combinaison de la durée, de la fréquence et de l'intensité exprimée en coût métabolique. Page 45, il est précisé que « *Les activités supérieures à 2 METs sont considérées comme des activités physiques* ». Que veut dire cette phrase ? Sur quelle référence se base ce choix ? De plus, dans ce paragraphe sur l'intensité, il pourrait être précisé que des études se sont intéressées à l'effet bénéfique d'activités d'intensité faible (Lee S et al. Research relationship between light-intensity physical activity and cognitive function in a community-dwelling elderly population - an 8-year longitudinal study. J Am Geriatr Soc. 2013;61(3):452-453). Le cadre théorique est riche et il est difficile d'être exhaustif. Un certain nombre de références auraient pu être utilisées dans le document, sur la relation entre activité physique et cognition/vieillesse cognitif :

- de Souto Barreto P et al. Physical Activity and Cognitive Function in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of 104,909 People From 20 Countries. Mayo Clin Proc. 2016 Nov;91(11):1515-1524.
- Kim GH et al. Higher Physical Activity Is Associated with Increased Attentional Network Connectivity in the Healthy Elderly. Front Aging Neurosci. 2016 Aug 22;8:198.
- Lee Y et al. Changes in physical activity and cognitive decline in older adults living in the community. Age (Dordr). 2015;37(2):20.

et sur le style de vie :

- Fillit HM et al. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. Mayo Clin Proc. 2002 Jul;77(7):681-96.
- Fritsch T et al. Cognitive functioning in healthy aging: the role of reserve and lifestyle factors early in life. Gerontologist. 2007 Jun;47(3):307-22. 18.
- Darviri C et al. The Healthy Lifestyle and Personal Control Questionnaire (HLPCQ): a novel tool for assessing self-empowerment through a constellation of daily activities. BMC Public Health. 2014 Sep 24;14:995.

Etude 2 – De la conception à la validation d'un outil de mesure du style de vie global

L'idée de développer un questionnaire d'évaluation du style de vie est pertinente mais suscite quelques remarques, énoncées ci-après.

Un tableau synthétique des caractéristiques des outils existants et de leur validité aurait pu faciliter la compréhension des limites actuelles et mettre en évidence le besoin de proposer un nouvel outil.

Le contenu des instruments peut être affecté par la méthode de génération des items utilisée (littérature, experts, individus...). Des précisions sur cette étape pourraient être données.

De manière plus générale, il serait utile de fournir une ou des référence(s) sur la méthodologie suivie pour élaborer le questionnaire et étudier ses propriétés (réduction du nombre d'items, cohérence interne des items, validité discriminante des items, égalité des variances des items d'une même dimension, effet plafond, effet plancher...)

De plus, il serait nécessaire de développer les modalités de calcul du score et de préciser son interprétation, voire la gestion des données manquantes. S'il est possible d'identifier le poids des différents facteurs, indépendamment de la variation de ce poids au cours de l'avancée en âge, comment le calcul du score du GLQ pourrait-il prendre en considération ce poids ?

Pourquoi avoir proposé des dimensions a priori et ne pas avoir réalisé l'analyse factorielle à partir des différents items ? L'argument avancé pour ne pas avoir effectué l'analyse factorielle pourrait être discuté et renvoie à la question des dimensions a priori.

La formulation des items est-elle adaptée à la période de rappel (12 derniers mois) ? Par exemple, concernant les « activités physiques » : *Je pratique pendant au moins 10 minutes d'affilées des sports, du fitness ou des activités de loisirs nécessitant : Un effort physique peu élevé. Mon rythme cardiaque augmente légèrement. Je peux parler sans être essoufflé(e) (marche tranquille, pétanque, pêche, etc.).* Comment doit-on répondre ? A quelle unité correspondent les 10 minutes d'affilée ? Est-ce par jour ?

La création du GLQ est en partie justifiée par la nécessité de prendre en considération des nouveaux comportements. Le comportement sédentaire en est un mais n'a pas été intégré ou du moins indirectement. Ce comportement mériterait-il une dimension spécifique ?

Le GLQ pourrait être mis en annexe, dans sa version utilisable.

Etude 1 – Activité physique et cognition et Etude 3 – Style de vie global et cognition

Des remarques communes aux études 1 et 3 peuvent être formulées, suscitant plusieurs questions.

Page 48-49, il est souligné que *l'attention sera portée aux modérateurs démographiques impactant la relation entre activité physique et déclin cognitif mis en évidence par la méta-analyse de Colcombe et Kramer (2003) : la période de vie de la pratique et le sexe.* Comment cette période de pratique est-elle considérée dans les études ? La variable âge est-elle vue comme pouvant refléter cette période de vie de la pratique ?

L'activité physique récente considérée dans ce travail a porté sur les 12 derniers mois. De nombreuses études considèrent comme activité physique récente l'activité physique des 7 derniers jours ou de la semaine passée. Cette différence peut-elle expliquer en partie les résultats obtenus ? L'activité physique sur le long terme a quant à elle été évaluée par le HLAQ et il ne semble pas que les scores aient été calculés en prenant en considération le nombre d'année de pratique. Pour faciliter la compréhension, il serait intéressant d'avoir le MAQ et le HLAQ, dans leur version française, mis en annexe, accompagnés du détail du calcul des scores. Si le MAQ a fait en partie l'objet d'une étude de ses qualités psychométriques suite à sa traduction en langue française, qu'en est-il du HLAQ ?

Aux références citées au sujet des METs (p 93) pourrait être ajoutée : Ainsworth BE et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc. 2011 Aug;43(8):1575-81.

Une version modifiée du « Stroop test » a été utilisée dans les études, sans qu'une référence ait été mentionnée. Y a-t-il une justification à ces modifications et ont-elles un impact sur la validité du test ?

Parmi les facteurs d'influence, il est mentionné le niveau de scolarité et la profession. Le désengagement social étant également présenté comme un facteur d'influence, comment le statut professionnel (actif vs retraité) a-t-il été considéré dans les études 1 et 3 ? La notion d'engagement social est abordée (p 64) mais ne semble pas avoir été considérée sous l'angle du statut professionnel.

Dans les études, le niveau de scolarité et la profession ont été considérés par le biais du « niveau socio-culturel » (NSC) et les analyses ont été menées en contrôlant ce NSC. D'autres facteurs sociodémographiques peuvent-ils influencer cette relation (ex. actif/retraité, IMC, statut marital, ...) ?

L'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires pour répondre aux objectifs des études peut-elle expliquer en partie les résultats ou en limiter leur interprétation ?

Le paragraphe traitement des données des études ne fait pas apparaître d'étude de la distribution des données. Le type d'analyses effectuées pourraient être plus détaillés.

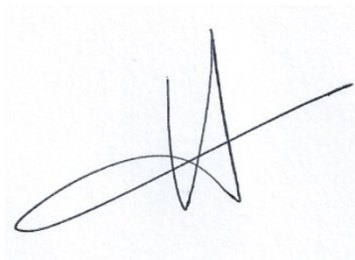
La régression linéaire est-elle le modèle le plus adapté pour étudier le vieillissement cognitif même de manière artificielle (cf p211 « *le vieillissement cognitif a été étudié de manière artificielle* ») ; page 27, il est d'ailleurs précisé que « *La littérature sur la variabilité interindividuelle met en évidence que l'évolution du fonctionnement cognitif ne suit pas un pattern similaire selon les individus.* »

Les résultats des différents tests évaluant les fonctions exécutives ne sont pas présentés. Au vu des écart-type calculés pour le score composite, il serait intéressant d'avoir des résultats plus détaillés.

Dans les limites des études menées, il n'est pas évoqué les aspects liés à la population recrutée et au nombre de sujets nécessaires pour répondre aux objectifs annoncés. De même, si les limites liées à l'utilisation d'un questionnaire pour mesurer l'activité physique, est évoquée, l'utilisation d'un questionnaire non validé en langue française n'est pas mentionnée.

En conclusion, le travail réalisé est conséquent et soulève des questions intéressantes. Les choix méthodologiques effectués pourront être discutés lors de la soutenance pour laquelle j'émet un **avis favorable**. Il serait souhaitable que la version finale du manuscrit puisse prendre en compte certaines remarques formulées dans ce rapport.

A Nice, le 31 Mai 2017

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'A' with a horizontal stroke extending to the right and a vertical stroke extending upwards, with some additional loops and flourishes.

Prof. Anne Vuillemin