UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

ÉCOLE DOCTORALE
SCIENCES DU MOUVEMENT HUMAIN

THÈSE DE DOCTORAT

Les jeux vidéo sérieux en pratique gérontologique : application aux relations activité physique/cognition

Guillaume SACCO

Laboratoire Cognition Behaviour Technology (CoBTeK)

Présentée en vue de l'obtention du grade de docteur en *Sciences du Mouvement Humain* **d'***Université Côte d'Azur*

Dirigée par : *Olivier Guérin* / *Monique Thonnat*

Soutenue le : *07 juin 2018*

Devant le jury, composé de :

Sylvie Bonin-Guillaume, PU-PH, Aix-Marseille Université

Olivier Guérin, PU-PH, Université Côte d'Azur

Antoine Piau, MD-PhD, Université Toulouse 3

François Puisieux, PU-PH, Université Lille 2

Philippe Robert, PU-PH, Université Côte d'Azur

Achille Tchalla, MCU-PH, Université de Limoges

Monique Thonnat, DR0 HDR, INRIA

Raphaël Zory, PU, Université Côte d'Azur

Les jeux vidéo sérieux en pratique gérontologique : application aux relations activité physique/cognition

Jury :

Rapporteurs :

Sylvie Bonin-Guillaume, PU-PH, Aix-Marseille Université
Achille Tchalla, MCU-PH, Université de Limoges

Examinateurs

Antoine Piau, MD-PhD, Université Toulouse 3
François Puisieux, PU-PH, Université Lille 2
Philippe Robert, PU-PH, Université Côte d'Azur
Raphaël Zory, PU, Université Côte d'Azur
Olivier Guérin, PU-PH, Université Côte d'Azur
Monique Thonnat, DR0 HDR, INRIA

Résumés et mots clés

Titre : Les jeux vidéo sérieux en pratique gérontologique : application aux relations activité physique/cognition

Résumé : Ce travail de thèse présente une approche clinique et thérapeutique visant à fournir de nouvelles techniques de soins pour les patients atteints de troubles neurocognitifs et notamment de maladie d'Alzheimer. Les serious exergames sont des jeux vidéo sérieux intégrant une activité physique. Ils peuvent constituer des outils de production d'environnement enrichi pour les utilisateurs, en associant notamment exercice physique et entraînement cognitif. L'objectif de cette thèse est d'explorer en quoi les serious exergames peuvent contribuer à la prise en charge non médicamenteuse des troubles neurocognitifs. Dans ce travail, nous avons réalisé deux types de contribution. Les premières contributions sont générales, l'une présente notre approche clinique intégrative combinant exercice physique et entraînement cognitif via l'utilisation de serious exergames, et l'autre présente des recommandations concernant l'usage des serious games. Les secondes contributions sont de nature expérimentale. La première expérimentation vise à vérifier une des bases théoriques de notre approche clinique. Les deux expérimentations suivantes constituent une évaluation de la mise en œuvre de notre approche.

Mots-clés : troubles neurocognitifs, jeux vidéo sérieux, gériatrie, fonctions exécutives, exercice physique, entraînement cognitif

Title : Serious video games in gerontological practice: application to relationships between physical activity and cognition

Abstract : This thesis presents a clinical and therapeutic approach aiming to create new care for patients with neurocognitive disorder. Serious exergames are serious video games integrating physical activity. Serious exergames could be tools to product enriched environment associating physical exercise and cognitive training. The aim of this thesis is to investigate whether serious exergames can contribute to the non-pharmacological management of neurocognitive disorders. In this thesis we have made two types of contributions. The first type are general contributions. One presents our integrative clinical approach associating physical exercise and cognitive training using serious exergames. The other one presents recommendations concerning the use of serious exergames. The second type of contributions are experimental. The first one aims to confirm a theoretical base of our clinical approach. The two other experiments assess the implementation of our approached in a population of patients with neurocognitive disorder.

Keywords: neurocognitive disorders, serious games, geriatrics, executive functions, physical exercise, cognitive training

À mon grand-père.

« Ὁ βίος βραχύς, ἡ δὲ τέχνη μακρή, ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς, ἡ δὲ πεῖρα σφαλερή, ἡ δὲ κρίσις χαλεπή. Δεῖ δὲ οὐ μόνον ἑωυτὸν παρέχειν τὰ δέοντα ποιεῦντα, ἀλλὰ καὶ τὸν νοσέοντα, καὶ τοὺς παρεόντας, καὶ τὰ ἔξωθεν. »

« La vie est courte, la science est longue, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile. Il faut non seulement faire soi-même ce qui convient ; mais encore être secondé par le malade, par ceux qui l'assistent et par les choses extérieures »

- Hippocrate - *Aphorismes (sect. I, no. 1)*

Remerciements

A Olivier, mon maître et ami, pour son soutien indéfectible depuis le début.

A Monique, sans qui ce travail aurait eu une tenue bien différente. Lorsque tu as lu la première version de mon travail tu m'as dit « tu peux rendre quelque chose comme ça, ou faire une vraie thèse… ». Merci pour ta franchise et ton soutien si précieux. J'espère que maintenant c'est une vraie thèse.

A Philippe, qui a accompagné avec bienveillance mon projet professionnel de recherche tout au long de mon clinicat et au-delà.

A François, pour tes conseils durant ces années. Merci d'avoir eu la clairvoyance de me permettre de travailler avec Monique.

A Greg, mon jumeau de thèse, grand maître marabout.

Au Pr Alain Franco, pour son tutorat bienveillant.

Aux membres de l'équipe CoBTeK et notamment Alexandra, Alexandre, Jérémy, Minh Khue et Valéria. Merci pour votre aide, votre compétence et votre bonne humeur indéfectible.

A mes collègues de Cimiez, Isa, Véro, Rabia, Cyrielle, Françoise, Emilie, Marine, Deborah, Fanny, Seb, Jean-mi, Cyp, FH, Edouard, André, Patrice et Noémie (pour la dernière ligne droite, sincèrement), ainsi qu'à mes internes, Cyp (re), Gregory, Matthieu, Guérande, Delphine, Charlotte, Jonathan, Dalila, Amélie et Emeline (pour la dernière ligne droite également), d'avoir contribué chacun à sa façon, à la réussite de ce projet, en me permettant d'y consacrer du temps.

A mon équipe du A4Sud, de m'avoir permis de me libérer du temps cerveau disponible, par la grande qualité du travail que vous réalisez au quotidien avec nos patients.

A mes parents, pour tout et pour le reste.

A mes enfants, Lucas et Eléanore, pour avoir eu la gentillesse de regarder papa tant travailler à la maison, sans jamais l'avoir embêté, sauf pour avoir des bisous et des câlins !

A Sonia, mon épouse, le grand amour de ma vie, pour m'avoir encouragé, soutenu, accompagné, guidé et supporté. Je mesure chaque jour un peu plus la chance que j'ai d'avoir à mes côtés une femme aussi exceptionnelle.

Table des matières

Résumés et mots clés I
Remerciements IV
Table des matières V
Index des figures VII
Index des tableaux VIII
Index des annexes IX
Chapitre I Introduction 1
1 Contexte de réalisation de la thèse 1
1.1 Contexte scientifique de la thématique 1
1.2 Contexte du travail de la thèse 2
2 Objectifs et contributions 3
3 Structure du manuscrit 3
Chapitre II État de l'art ; quels liens entre cognition, activité physique et serious exergames 5
1 Les troubles neurocognitifs 5
1.1 Cadre nosologique 5
1.2 La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées 7
1.2.1 Le Mild Cognitive Impairment (MCI) 8
1.2.2 La démence 9
1.2.3 Démence de type Alzheimer 10
1.3 Tests d'évaluation des patients atteints de troubles neurocognitifs 11
1.3.1 Évaluation de l'autonomie 12
a L'échelle de Katz 12
b L'échelle de Lawton 12
c La Clinical Dementia Rating scale (CDR) 12
1.3.2 Évaluation du comportement 14
1.3.3 Évaluation du fonctionnement cognitif global 14
2 Les fonctions exécutives 15
2.1 Historique 15
2.2 Définition 16
2.3 Évolution conceptuelle 17
2.4 Le comportement orienté vers un but 24
2.5 Évaluation du fonctionnement exécutif 25
2.6 Altération des fonctions exécutives 26
2.6.1 Troubles du comportement liés aux dysfonctions exécutives 26
2.6.2 Troubles cognitifs liés aux dysfonctions exécutives 27
3 Les interventions non médicamenteuses 29
3.1 Activités de sollicitation des fonctions cognitives 30
3.1.1 Stimulation cognitive 30
3.1.2 La réhabilitation cognitive 30
3.1.3 L'entraînement cognitif 31
3.2 Activité physique et troubles neurocognitifs 31
3.2.1 Activité physique et cognition 31
3.2.2 L'hypothèse métabolique 32
3.2.3 L'activité physique régulière de type aérobie 32
3.2.4 Quelle intensité d'activité physique régulière aérobie dans les troubles neurocognitifs ? 33
3.3 Serious games et troubles neurocognitifs 36
3.3.1 Qu'est ce qu'un serious game ? 37
3.3.2 Serious games, jeux videos et stimulation cognitive 38
3.4 Les approches combinées 39
3.4.1 L'environnement enrichi 39
3.4.2 L'exergaming comme modèle d'environnement enrichi 39
4 Ce que nous retenons de l'état de l'art 40
Chapitre III Approche clinique intégrative utilisant les serious exergames 42
1 Stimulation multimodale 44
1.1 Exercice physique 44
1.2 Entraînement cognitif 45
1.3 Stimulation des affects 45
1.4 Suivi et autonomisation 45
2 Contexte d'utilisation de notre approche 47
2.1 À domicile 47
2.2 En consultation 47
2.3 En recherche clinique 48
Chapitre IV Approche combinant motricité et cognition : étude EPAC-M 49
1 Contexte et objectifs 49
2 Population 49
3 Protocole expérimental 50
3.1 Matériels 50
3.1 Procédure 50
3.2 Évaluations cliniques 52
3.3 Évaluation des fonctions cognitives 52
3.4 Données analysées 53
3.5 Analyses statistiques 54
4 Résultats 54

4.1 Évaluations cliniques ... 54
4.2 Performances au Go / no - Go ... 55
4.3 Performances au temps de réaction simple ... 56
5 Discussion ... 57
Chapitre V Mise en œuvre de notre approche clinique intégrative ... 59
1 Outil développé pour tester notre approche : le serious exergame X-Torp ... 60
1.1 Le mode scénario de X-Torp ... 61
1.2 Le mode thérapeute de X-Torp ... 62
1.2.1 Tests cognitifs du mode thérapeute ... 62
1.2.2 Test des capacités physiques du mode thérapeute ... 65
2 Évaluation cognitive via notre approche ... 65
2.1 Contexte et objectif ... 66
2.2 Population ... 66
2.3 Protocole expérimental ... 67
2.3.1 Matériels ... 67
2.3.2 Procédure ... 67
2.3.3 Évaluations cliniques ... 67
2.3.4 Évaluation des fonctions cognitives ... 68
2.3.5 Données analysées ... 68
2.3.6 Analyses statistiques ... 69
2.4 Résultats ... 70
2.4.1 Évaluations cliniques ... 70
2.4.2 Temps de passation des TMT ... 70
2.4.3 Corrélations entre les types de TMT et types de trouble neurocognitif ... 71
2.5 Discussion ... 72
3 Stimulation physique et entrainement cognitif via notre approche ... 75
3.1 Contexte et objectifs ... 75
3.2 Population ... 76
3.3 Protocole expérimental ... 77
3.3.1 Matériels ... 77
3.3.2 Procédure ... 77
3.3.3 Évaluations cliniques ... 79
3.3.4 Évaluation physique et cognitives pré et post stimulation par le jeu ... 79
3.3.5 Données analysées ... 80
3.3.6 Analyses statistiques ... 82
3.4 Résultats ... 82
3.4.1 Évaluations cliniques ... 83
3.4.2 Utilisabilité durant les sessions de stimulation via le Mode Scénario d'X-Torp ... 83
a Temps de jeu et performances au jeu ... 83
b Le niveau d'intensité aérobie atteint ... 84
c Émotions et utilisabilité perçues ... 84
3.4.3 Effets de la stimulation via le Mode Scénario d'X-Torp ... 86
3.5 Discussion ... 87
Chapitre VI Recommandations concernant l'utilisation des serious games en pratique clinique ... 92
1 Contexte et objectif ... 92
2 Population ... 92
3 Protocole expérimental ... 92
3.1 Procédure ... 92
3.2 Analyse des données ... 93
4 Résultat ... 94
4.1 Des serious games pour qui ? ... 94
4.2 Quelle est la cible clinique ? ... 95
4.3 Quand les serious games doivent-ils être utilisés et avec qui ? ... 96
4.4 Quand (à quelle fréquence) les serious games doivent-ils être utilisés ? ... 97
5 Synthèse des recommandations ... 97
6 Limites ... 98
Chapitre VII Conclusions et perspectives ... 99
1 Contributions ... 99
1.1 Contributions générales ... 99
1.2 Expérimentations ... 99
2 Limites ... 100
3 Perspectives ... 103
3.1 Perspectives à court et moyen terme ... 103
3.1.1 Approfondir et affiner notre approche ... 103
3.1.2 Favoriser la pratique ... 106
3.1.3 Vers d'autres modalités de stimulation ... 106
3.2 Perspectives à long terme ... 108
3.2.1 Vers une approche préventive ... 108
3.2.2 Vers un changement d'échelle ... 108
Bibliographie ... 110
Annexes ... 123

Index des figures

Figure 1 : Classification des troubles neurocognitifs selon le DSM V. 6
Figure 2 : Troubles du comportement : fréquences et moment d'apparition. 6
Figure 3 : Le continuum pathologique dans la maladie d'Alzheimer. 7
Figure 4 : Ensemble des profils d'évolution possible d'une plainte mnésique. 8
Figure 5 : Intégration de la notion de démence dans le continuum pathologique de la maladie d'Alzheimer. 10
Figure 6 : Intégration de la CDR et des seuils d'atteintes des ADL et IADL dans le continuum pathologique de la maladie d'Alzheimer. 13
Figure 7 : Cartographie des fonctions cérébrales. 16
Figure 8 : Premier modèle de mémoire de travail selon Baddeley et Hitch 1974. 18
Figure 9 : Deuxième modèle de mémoire de travail selon Baddeley 1986. 18
Figure 10 : Troisième modèle de mémoire de travail selon Baddeley 2012. 19
Figure 11 : Définitions sommaires des principales fonctions cognitives en lien avec les approches des fonctions exécutives, copié et traduit d'après Diamond 2013. 21
Figure 12 : Analyse et force sémantique des fonctions exécutives dans la littérature. 23
Figure 13 : Le processus de comportement orienté vers un but. 24
Figure 14 : Les voies cortico-sous corticales du comportement orienté vers un but 25
Figure 15 : a) l'EDSAC de Cambridge ; b) représentation de l'affichage de Noughts and Crosses sur l'un des trois écrans à tube cathodique de l'EDSAC. 36
Figure 16 : Spacewar! fonctionnant sur le PDP-1 du musée de l'histoire de l'ordinateur en 2007. 36
Figure 17 : Axes de prise en charge thérapeutique des troubles neurocognitifs. 41
Figure 24 : Place des serious exergames dans le schéma global de prise en charge des troubles neurocognitifs. 42
Figure 25 : Les différents aspects de la prise en charge des patients atteints de troubles neurocognitifs pris en compte dans notre approche intégrative. 43
Figure 26 : Impact visé par notre approche intégrative sur l'évolution du déclin cognitif dans les troubles neurocognitifs. 43
Figure 27 : Impact possible du serious exergame dans le modèle de motricité orienté vers un but. 44
Figure 28 : Modélisation de notre approche théorique. 46
Figure 29 : Domaines d'utilisation de notre approche. 48
Figure 18 : Matériel utilisé pour la réalisation de l'entraînement physique et cognitif. 50
Figure 19 : Plan d'entraînement et d'évaluation réalisé lors de l'étude. 51
Figure 20 : Échelle de Borg. 52
Figure 21 : Type de bouton de commande utilisé pour tester le temps de réaction simple et le Go / no - Go. 53
Figure 22 : Performances au Go / no - Go. 55
Figure 23 : Performances au temps de réaction simple. 56
Figure 30 : Représentation du mode de jeu d'X-Torp. 60
Figure 31 : Écran d'accueil de X-torp permettant de choisir le mode scénario (jouer) ou le mode thérapeute (évaluer). 60
Figure 32 : Image du jeu X-Torp avec la vision du joueur à la première personne. 61
Figure 33 : Ecran de sélection des tests cognitifs proposés dans X-Torp. 62
Figure 34 : Exemple de mini jeu proposé dans X-Torp ($TMT_{X\text{-}Torp}$ A). 63
Figure 35 : Exemple du Trail Making Test X-Torp B. 63
Figure 36 : Le Digit Substitution Symbole $Test_{X\text{-}Torp.}$ 64
Figure 37 : Le DMS $48_{X\text{-}Torp.}$ 64
Figure 38 : Le Cancelation $Test_{X\text{-}Torp.}$ 65
Figure 39 : Schéma général de l'étude. 68
Figure 40 : Détail des exclusions réalisées pour l'analyse de donnée. 69
Figure 41 : Temps passation des TMT. 71
Figure 42 : Corrélations entre les temps réalisés au TMT A et la version utilisée dans les différents groupes. 72
Figure 43 : Matériel utilisé pour la réalisation des évaluations physiques. 77
Figure 44 : Résultats des notations à la question «°Des serious games pour qui ? ». 94
Figure 45 : Résultats des notations à la question « Quelle est la cible clinique ? ». 95
Figure 46 : Résultats des notations à la question « Où les serious games doivent-ils être utilisés et avec qui ? ». 96
Figure 47 : Résultats des notations à la question « Quand (à quelle fréquence) les serious games doivent-ils être utilisés ? ». 97

Index des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des études portant sur l'activité physique régulière aérobie dans le cadre du traitement de la maladie d'Alzheimer. 35
Tableau 2 : Caractéristiques anthropométriques et physiologiques des participants. 54
Tableau 3 : Données sociodémographiques et évaluations cliniques. 70
Tableau 4 : Résumé des sessions d'exercice sur X-Torp. 78
Tableau 5 : Questionnaire d'utilisabilité perçue. 79
Tableau 6 : Caractéristiques et comparaisons entre les groupes trouble neurocognitif et âgé contrôle. 83
Tableau 7 : Temps et performances au mode scénario d'X-Torp. 84
Tableau 8 : Résultats des groupes TN et AC sur la stimulation aérobie, le PANAS, l'utilisabilité perçue durant la période d'apprentissage (Semaines 2-3) et la période d'optimisation (Semaines 4-5). 85
Tableau 9 : Résumé des recommandations pour l'utilisation des serious games chez les sujets atteints de troubles neurocognitifs. 98

Index des annexes

Annexe A : Résultats des calculs d'analyse de variance de notre troisième expérimentation 123
Annexe B : Résultats des groupes troubles neurocognitifs et âgés contrôle sur les performances physiques et cognitives avant (pré-stimulation) et après (post-stimulation) le programme d'entraînement..... 124

Chapitre I Introduction

Dans cette thèse nous allons nous intéresser à l'apport des jeux vidéo sérieux en pratique gérontologique. Ce premier chapitre présente d'abord le contexte de réalisation de la thèse. Il aborde ensuite les objectifs de notre travail ainsi que nos contributions. Il présente enfin la structure générale de notre manuscrit de thèse.

1 Contexte de réalisation de la thèse

1.1 Contexte scientifique de la thématique

Les maladies altérant le fonctionnement cognitif regroupent un très large spectre de pathologies altérant l'intégrité cérébrale et regroupées sous le terme de troubles neurocognitifs. Les troubles neurocognitifs représentent encore à ce jour un enjeu majeur de santé publique. Le raz de marée de patients diagnostiqués, annoncé il y a quelques années, ne semble pas se profiler comme prédit par les modèles épidémiologiques (Helmer et al. 2016). Néanmoins, le nombre important de patients touchés par les troubles neurocognitifs reste important avec près de 47 millions de personnes atteintes de par le monde (Prince et al. 2016) dont près de 850000 personnes en France pour la maladie d'Alzheimer (Ramaroson et al. 2003). Ces atteintes neurocognitives ont des répercussions majeures sur l'autonomie des patients et leur fonctionnement psycho-comportemental. Elles ont également des répercussions importantes pour les aidants de ces patients, qui sont le plus souvent des membres de la famille (Saxena et al. 2012). Cette charge d'aidant, souvent décrite comme un fardeau dans la littérature (Cheng 2017), est responsable d'une dégradation de l'état de santé de ces mêmes aidants (Richardson et al. 2013). Au-delà de l'impact personnel et familial, c'est également la société dans son ensemble qui doit supporter le poids, notamment financier, de ces troubles neurocognitifs, avec un coût annuel mondial estimé à 818 milliards de dollars pour 2015 (Prince et al. 2016), probablement sous-estimé compte tenu de la complexité des éléments d'analyse d'impact économique (Colucci et al. 2014).

Les enjeux sont donc multiples et parfois discordants. Ainsi, pour ne parler que du système de santé français, comment allier la prise en charge de la perte d'autonomie de façon égalitaire et pérenne dans un système de sécurité sociale avec une branche maladie sous forte contrainte financière permanente ? Depuis plus de dix ans, la nécessité d'intégrer le risque de dépendance est souligné par les acteurs du système de santé et semblait avoir été entendu par les acteurs politiques. Or, à ce jour, le projet semble oublié. Par ailleurs, comment assurer une prise en charge médicale réellement préventive, diminuant *de facto* le coût des prises en charge thérapeutiques notamment dans les maladies chroniques, alors même que notre système de soins fait la part belle à une tarification à l'acte de soin, en marginalisant totalement la valorisation des approches préventives ? Comment augmenter le temps de présence des soignants auprès des patients pour répondre aux besoins de prise en charge, quand ces mêmes soignants voient d'années en années les conditions de prise en

charge se dégrader au profit de la rentabilité du soin contre la qualité de ce dernier ? Comment intégrer dans nos pratiques quotidiennes une révolution numérique qui avance à marche forcée, poussée par un marché extrêmement lucratif, qui nous oblige à remettre sans cesse en question nos pratiques, mais après laquelle nous courons en permanence de par notre volonté et la nécessité de valider ses usages de façon scientifiquement robuste ? Faut-il lutter contre ou accompagner et guider au mieux ces évolutions ? Ne sont-elles pas le prix à payer pour le maintien de notre système par répartition ?

Ces considérations, peuvent paraître lointaines au regard de notre sujet de thèse. Pourtant, il nous semble important d'expliciter ces éléments contextuels, reflet de notre époque, qui guide en partie l'orientation des financements de nos tutelles sur les thématiques de recherche et qui ont guidé et guident encore, plus ou moins consciemment, une partie des réflexions du clinicien que nous sommes dans la conduite de nos travaux. En effet, quoi de mieux qu'un système contraint pour stimuler l'imagination et la créativité des approches visant l'amélioration du dit système ?

C'est donc dans ce système contraint mais ô combien passionnant que de multiples axes de travail et de réflexion ont émergé dans la thématique de la prise en charge des troubles neurocognitifs.

1.2 Contexte du travail de la thèse

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le plan de soins et d'aides des patients atteints de troubles neurocognitifs comprend au minimum : « la mise en place de l'ALD n°15[1] ; **les interventions non médicamenteuses** et les éventuels traitements médicamenteux ; la prise en charge des comorbidités et des facteurs de risque ; la surveillance nutritionnelle ; l'orientation vers les services sociaux (mise en place des aides et des financements) ; une information sur les associations de malades et de familles de malades et les structures de répit » (Petitprez 2011). Ces interventions non médicamenteuses correspondent notamment à de l'activité physique et de la stimulation cognitive. Néanmoins, la HAS insiste, au début du chapitre concernant ces prises en charge non médicamenteuses, sur le fait que compte tenu de « difficultés méthodologiques, aucune de ces interventions n'a apporté la preuve de son efficacité » (Petitprez 2011).

Cette absence de validation d'une quelconque intervention non médicamenteuse était donc, au moment du choix de notre sujet de thèse, un élément particulièrement stimulant pour le clinicien chercheur que nous sommes.

Après notre internat, nous avons eu l'opportunité de bénéficier d'un poste de chef de clinique assistant dans le cadre du plan Alzheimer. Ce poste nous a permis de travailler sur l'évaluation de l'autonomie via les outils numériques (Sacco et al. 2012) puis sur des approches de biologie fondamentale (Pardossi-Piquard et al. 2016) au cours de notre master recherche. Ce sont finalement les approches non médicamenteuses qui ont particulièrement retenu notre attention et notamment trois thématiques : 1) la stimulation cognitive ; 2) l'activité physique en tant qu'effecteur de santé physique et cognitive ; 3) les jeux vidéo sérieux comme outils d'évaluation et de prise en charge des troubles neurocognitifs.

[1] ALD n°15 : Affection de Longue Durée n°15.

C'est en considérant ces 3 thématiques que nous avons commencé à envisager l'intérêt de combiner de la stimulation physique et cognitive au cours d'une même activité, en utilisant pour support des jeux vidéo adaptés.

2 Objectifs et contributions

Nous proposons de développer des méthodes de prise en charge efficaces et valides pour les patients. Pour ce faire, nous abordons dans ce travail de thèse l'intérêt des jeux vidéo sérieux comme support de prise en charge non médicamenteuse, notamment en associant activité physique et stimulation cognitive.

Les objectifs de ce travail sont :

- d'évaluer l'intérêt de l'activité physique associée à la stimulation cognitive sur l'amélioration des fonctions cognitives ;
- d'évaluer le comportement d'un test cognitif des fonctions exécutives directement intégré au scénario d'un jeu vidéo sérieux destiné aux patients atteints de troubles neurocognitifs ;
- d'explorer l'intérêt d'un jeu vidéo sérieux associant stimulation physique et cognitive comme support de prise en charge non médicamenteuse des patients atteints de troubles neurocognitifs.

Dans ce travail de thèse nous avons réalisé deux types de contributions :

1) contributions générales :
    a) la première est la description d'une nouvelle approche de prise en charge non médicamenteuse pour les patients atteints de troubles neurocognitifs,
    b) la seconde est un ensemble de recommandations pour l'usage des jeux vidéo sérieux chez les patients atteints de troubles neurocognitifs ;
2) contributions pratiques via trois expérimentations :
    a) la première expérimentation vise à vérifier une des bases de notre approche,
    b) les deux expérimentations suivantes constituent une évaluation de la mise en œuvre de notre approche.

3 Structure du manuscrit

Chapitre I : nous présentons le contexte général de l'étude, nos objectifs ainsi que nos contributions.

Chapitre II : nous présentons un **état de l'art** décrivant les **liens entre cognition, activité physique et serious game**.

Chapitre III : c'est le cœur de notre manuscrit. En effet, dans ce chapitre, nous présentons une **nouvelle approche clinique intégrative** pour la prise en charge des troubles neurocognitifs.

Chapitre IV : nous présentons ici une **expérimentation** vérifiant l'hypothèse de **l'intérêt d'associer stimulation physique et cognitive** sur les fonctions cognitives.

Chapitre V : nous **décrivons le jeu vidéo sérieux utilisé** pour la mise en œuvre de notre approche et deux **études expérimentales** que nous avons menées afin de valider cette approche.

Chapitre VI : nous émettons des **recommandations** pour l'**usage des serious games en pratique clinique** chez le patient atteint de troubles neurocognitifs.

Chapitre VII : nous concluons notre propos en rappelant les **principales contributions** de cette thèse et en proposant des **perspectives** à court et long terme sur le sujet.

Chapitre II État de l'art ; quels liens entre cognition, activité physique et serious exergames

Dans ce chapitre, nous détaillons le **cadre nosologique** dans lequel s'inscrit ce travail, à savoir les **troubles neurocognitifs**. Puis nous abordons le rôle des **fonctions exécutives,** la notion de **comportement orienté vers un but,** ainsi que les **altérations des fonctions exécutives**. Ensuite, nous traitons **des interventions non médicamenteuses** pour la prise en charge des troubles neurocognitifs, avec un focus sur les **activités de sollicitation des fonctions cognitives** et **l'activité physique**. Enfin, nous décrivons la **place des serious games** ainsi que **les approches combinées.**

1 Les troubles neurocognitifs

1.1 Cadre nosologique

Les maladies touchant le fonctionnement cognitif regroupent un très large spectre de pathologies altérant l'intégrité cérébrale et regroupées sous le terme de troubles neurocognitifs. Les causes peuvent ainsi aller d'une pathologie d'ordre neurodégénérative de type maladie d'Alzheimer, à des causes infectieuses en passant par des causes toxiques ou vasculaires. Ainsi, le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de la société américaine de psychiatrie, dans sa dernière version de 2013 (DSM V ; American Psychiatric Association 2013), propose une classification de ces pathologies en les englobant sous le terme de troubles neurocognitifs (figure 1). Une des raisons qui ont conduit au regroupement relativement récent de l'ensemble de ces pathologies sous le même terme est liée au fait que leurs conséquences à long terme, malgré leurs causes très diverses, sont superposables. Ces conséquences s'articulent autour de trois grands types de troubles que nous pouvons agréger dans le sigle anglais ABC pour *Autonomy Behavior Cognition* (autonomie, comportement, cognition). En effet, quelle que soit la pathologie causale du trouble neurocognitif, la conséquence *in fine* sera une perte d'autonomie dans les activités de vie quotidienne, l'apparition de troubles du comportement ainsi que de troubles de la mémoire.

La perte d'autonomie se caractérise initialement par des difficultés à réaliser des tâches complexes telles que les tâches administratives. L'évolution du trouble neurocognitif conduisant progressivement à l'incapacité d'assurer des tâches élémentaires telles que ses soins d'hygiènes.

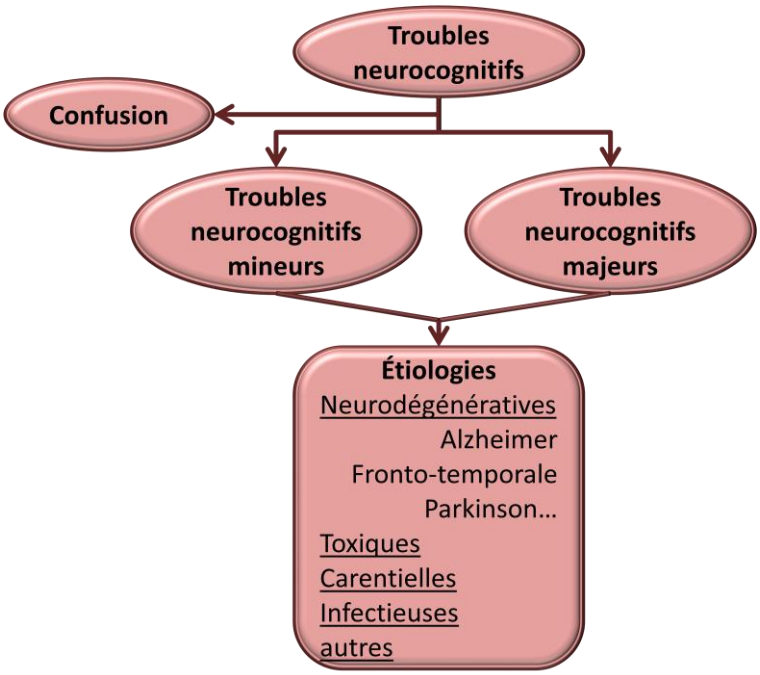


Figure 1 : Classification des troubles neurocognitifs selon le DSM V.

Légende : DSM V : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5ème édition. Figure inspirée de http://infocom.ca/rea-pathologies/atteintes-neurocognitives/

Les troubles du comportement sont multiples et variables selon le stade de la maladie neurocognitive (figure 2, d'après Jost et Grossberg 1996).

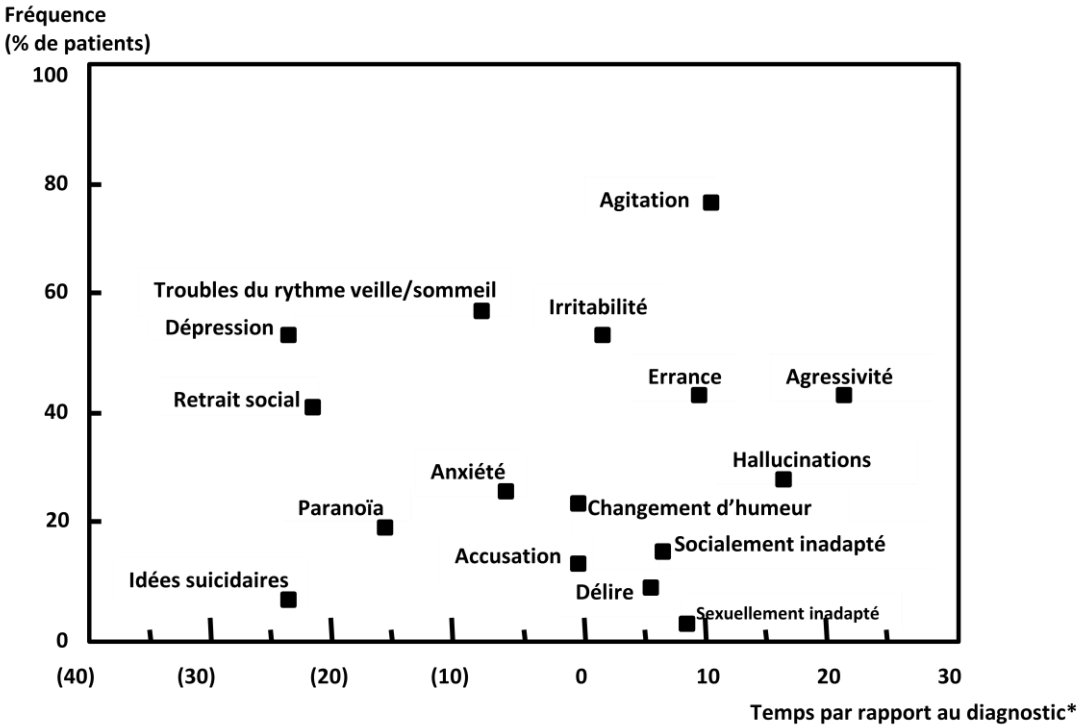


Figure 2 : Troubles du comportement : fréquences et moment d'apparition.

Légende : * temps (en mois) avant et après le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Figure traduite d'après Jost and Grossberg 1996.

Les plus fréquemment rapportés sont la dépression et l'apathie (Benoit et al. 2012). L'apathie est un symptôme correspondant à une perte d'intérêt (Marin 1990). Le syndrome apathique se caractérise par une altération dans trois dimensions : affective (réactivité émotionnelle), cognitive (cognition orientée vers un but) et comportementale (comportement intentionnel) (Marin 1991). L'apathie apparaît dès les stades précoces de la maladie d'Alzheimer et elle constitue un facteur de risque d'évolution vers la démence (pour plus de détail voir Lanctôt et al. 2017). **L'apathie est donc un trouble qui impacte les comportements et cognitions orientés vers un but**.

Les troubles cognitifs sont initialement de différentes natures selon la pathologie causale du trouble neurocognitif. Ainsi par exemple, la maladie d'Alzheimer se caractérise classiquement plutôt par une atteinte de la mémoire épisodique (mémoire récente contextualisée) quand l'atrophie corticale postérieure se caractérise par des troubles neurovisuels, et l'aphasie primaire progressive par des troubles du langage. L'évolution naturelle des pathologies neurodégénératives se fait progressivement dans le sens d'une dégradation des fonctions atteintes initialement, avec une diffusion du processus à l'ensemble des structures cérébrales corticales, sous-corticales et de leurs fonctions cognitives associées.

1.2 La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

Notre compréhension actuelle de la maladie d'Alzheimer intègre cette maladie dans un *continuum* allant du stade pré-symptomatique (ou préclinique) au stade prodromique (correspondant aux troubles neurocognitifs mineurs) puis aux stades d'état pathologique proprement dit (correspondant aux troubles neurocognitifs majeurs), comme présenté dans la figure 3 (Delrieu et al. 2011).

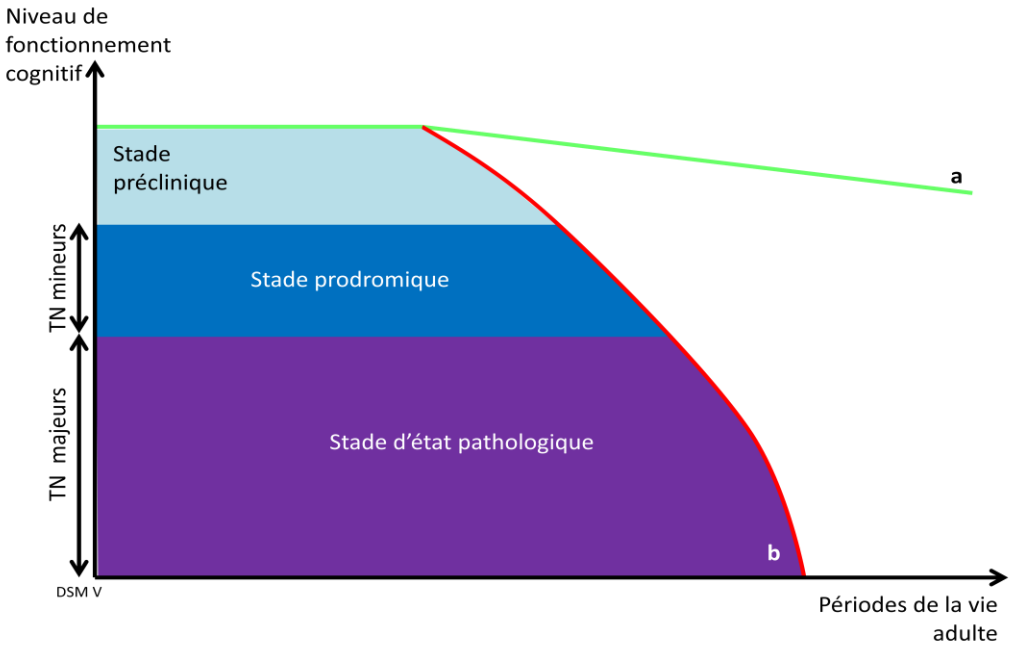


Figure 3 : Le continuum pathologique dans la maladie d'Alzheimer.

Légende : TN = trouble neurocognitif, a = vieillissement cognitif normal théorique, b = déclin cognitif pathologique, DSM V = critères diagnostic de la 5ème version du manuel de diagnostic de l'association américaine de psychiatrie.

1.2.1 *Le Mild Cognitive Impairment (MCI)*

Décrit dans le début des années 1990, le MCI correspond à une entité nosologique spécifique. Les critères diagnostics sont variables entre les différents auteurs. Néanmoins, cette entité nosologique a pour caractéristique commune à tous les auteurs d'être un stade à haut risque d'évolution vers une maladie d'Alzheimer. En effet, le taux de conversion vers une maladie d'Alzheimer varie d'environ 10% par an (Petersen et al. 1999) à plus de 50% par an selon les sous groupes de MCI (Espinosa et al. 2013). Ainsi, il existe à partir du trouble neurocognitif mineur un ensemble d'évolutions possibles pour les patients allant de la normalisation de la plainte à l'aggravation vers un trouble neurocognitif majeur (figure 4).

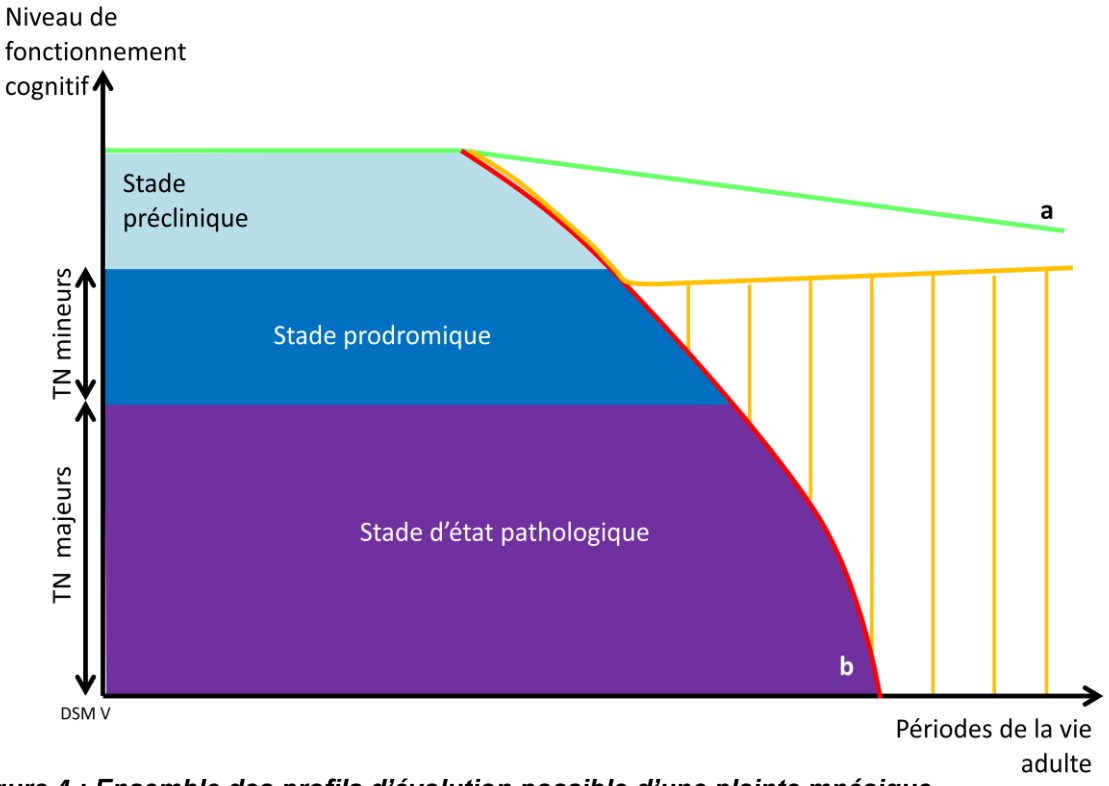


Figure 4 : Ensemble des profils d'évolution possible d'une plainte mnésique.

Légende : TN = trouble neurocognitif, a = vieillissement cognitif normal théorique, b = déclin cognitif pathologique. DSM V = critères diagnostic de la 5ème version du manuel de diagnostic de l'association américaine de psychiatrie. La zone hachurée représente l'ensemble des évolutions possibles d'un trouble neurocognitif mineur et comprend donc l'évolution possible des MCI.

Dans les expérimentations que nous présentons dans ce travail de thèse, nous avons utilisé la définition du MCI proposée par Petersen en 1997 et présentée ci-après (Petersen et al. 1997) :

a) plainte liée à une mémoire défectueuse ;
b) absence d'atteinte des activités de la vie quotidienne ;
c) fonction cognitive globale normale ;
d) fonction mnésique anormale pour l'âge ;
e) absence de démence.

Au sein du trouble de type MCI, nous distinguons deux grandes catégories en fonction de l'atteinte cognitive : le MCI amnésique en cas d'atteinte de la mémoire épisodique prédominante ou le

MCI non amnésique en cas d'atteinte prédominante d'une fonction cognitive autre que la mémoire épisodique.

1.2.2 La démence

Actuellement, le terme de démence a tendance à disparaître des classifications internationales du fait notamment de son caractère stigmatisant. Ainsi, le terme a disparu dans la dernière classification des pathologies psychiatriques proposée par l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM V, présenté en début de chapitre). Nous présentons ci-dessous deux définitions, l'une proposée par l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) dans la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes version 10 de 2008 (CIM 10) et l'autre proposée par l'Association Américaine de Psychiatrie dans son manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4ème édition révisée (DSM IVr). Ces deux définitions étaient les plus utilisées sur le plan international lorsque nous avons réalisé nos expérimentations et ce sont elles que nous utilisons lors de nos expérimentations.

Selon la CIM 10 éditée par l'OMS, « la démence est un syndrome dû à une maladie du cerveau, habituellement de nature chronique ou progressive, dans laquelle il y a perturbation de multiples fonctions corticales supérieures, y compris la mémoire, la pensée, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage et le jugement. La conscience n'est pas obscurcie. Les déficiences de la fonction cognitive sont généralement accompagnées, et parfois précédées, d'une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation. Ce syndrome survient dans la maladie d'Alzheimer, dans les maladies cérébrovasculaires et dans d'autres affections affectant principalement ou secondairement le cerveau » (OMS 2008).

Selon le DSM IVr, le diagnostic de démence peut être posé si le trouble présenté par le patient répond aux caractéristiques suivantes :

A. apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;

2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a. aphasie (perturbation du langage),

b. activité physique régulière aérobiexie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),

c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),

d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite) ;

B. les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur ;

C. les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

Ainsi, les deux définitions proposées par le DSM IVr et la CIM 10 sont partiellement superposables. Contrairement aux troubles neurocognitifs majeurs pour lesquels le début correspond à un impact significatif dans les activités instrumentales de la vie quotidiennes, la détermination du début de l'entrée dans le stade démentiel reste équivoque dans la définition proposée par le DSM IVr et la CIM10. Ces deux définitions (démence et troubles neurocognitifs majeurs) se superposent néanmoins assez largement même si le début des troubles neurocognitifs majeurs intervient plus tôt dans l'évolution de ces maladies que le stade démentiel (figure 5).

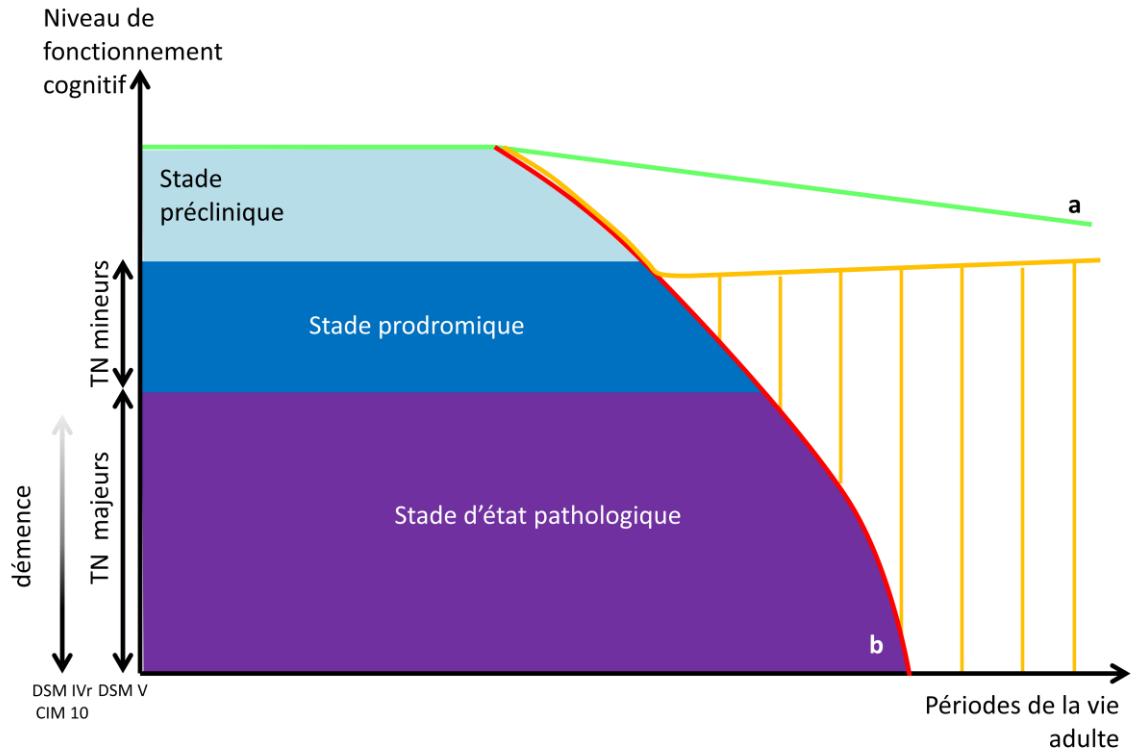


Figure 5 : Intégration de la notion de démence dans le continuum pathologique de la maladie d'Alzheimer.

Légende : TN = trouble neurocognitif, a = vieillissement cognitif normal théorique, b = déclin cognitif pathologique. DSM IVr et DSM V = critères diagnostic de la 4ème version révisée et de la 5ème version du manuel de diagnostic de l'association américaine de psychiatrie. CIM 10 = 10ème version de la classification internationale des maladies. La zone hachurée représente l'ensemble des évolutions possibles d'un trouble neurocognitif mineur et comprend donc l'évolution possible des MCI.

1.2.3 Démence de type Alzheimer

Tout comme pour la définition de la démence, il existe différents critères diagnostics de la maladie d'Alzheimer et de sa forme démentielle. Nous présentons ici les définitions que nous utilisons dans notre partie expérimentale.

Pour la CIM 10, la démence liée à la maladie d'Alzheimer est « une maladie cérébrale dégénérative primaire d'étiologie inconnue avec des caractéristiques neuropathologiques et neurochimiques caractéristiques. Le trouble est habituellement insidieux au début et se développe lentement mais régulièrement sur une période de plusieurs années ». Dans sa forme classique à début tardif, la démence liée à la maladie d'Alzheimer apparaît après l'âge de 65 ans, habituellement à la fin de la 7ème décennie ou plus tard, avec une progression lente, et avec comme caractéristique

principale une déficience de la mémoire. Dans sa forme atypique ou associée à d'autres étiologies, nous parlons de démence mixte (OMS 2008).

Dans le DSM IVr, nous retrouvons la définition suivante de la démence de type Alzheimer :

A. apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;

2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a. aphasie (perturbation du langage),

b. activité physique régulière aérobiexie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),

c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),

d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite) ;

B. les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur ;

C. l'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu ;

D. les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale),

2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH),

3. à des affections induites par une substance ;

E. les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel ;

F. la perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble psychiatrique.

1.3 **Tests d'évaluation des patients atteints de troubles neurocognitifs**

Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles neurocognitifs sont responsables d'une altération du fonctionnement humain dans trois grands domaines que sont l'autonomie, le comportement et la cognition. Afin de permettre une identification des troubles dans ces différents domaines ainsi que de pouvoir les quantifier, plusieurs outils d'évaluation ont été développés par les cliniciens. Nous présentons ci-après les tests qui sont utilisés dans notre travail pour l'évaluation des patients.

1.3.1 Évaluation de l'autonomie

a L'échelle de Katz

Cette échelle est un questionnaire à 6 items permettant d'évaluer l'autonomie du patient dans ses activités élémentaires de vie quotidienne (ADL pour Activities in Daily Living en anglais ; Katz et al. 1963). Les items évalués sont la toilette, l'habillage, la capacité d'aller au WC, la capacité de transfert (changer de position), la continence et l'alimentation. Chaque item est noté à 0 (dépendant), 0.5 (partiellement dépendant) ou 1 (autonome). Le score global varie ainsi de 0/6 (patient totalement dépendant pour l'ensemble des activités élémentaires de vie quotidienne) à 6/6 (patient totalement autonome pour l'ensemble des activités élémentaires de vie quotidienne).

b L'échelle de Lawton

Cette échelle est un questionnaire à 8 items permettant d'évaluer l'autonomie du patient dans ses activités instrumentales de vie quotidienne (IADL pour Instrumental Activities in Daily Living en anglais ; Lawton and Brody 1969). Les items évalués sont la capacité à utiliser les transports, le téléphone, à faire ses courses, sa cuisine, son ménage, sa lessive, à gérer son argent et ses traitements. Chaque item est côté à 0 (dépendant) ou 1 (autonome). Le score global varie ainsi de 0/8 (patient totalement dépendant pour l'ensemble des activités instrumentales de vie quotidienne) à 8/8 (patient totalement autonome pour l'ensemble des activités instrumentales de vie quotidienne).

c La Clinical Dementia Rating scale (CDR)

Selon Morris (1993) la CDR est réalisée à partir d'un entretien semi-structuré avec le patient et un informateur adapté. Elle note l'altération dans trois champs (ou items) cognitifs (mémoire, orientation, jugement et résolution de problèmes) et trois champs de la vie quotidienne (position au sein de la communauté, domicile et loisir, soins personnels). Ces six champs sont répartis selon deux axes. L'axe principal est celui de la mémoire. L'axe secondaire regroupe l'ensemble des autres champs (orientation, jugement et résolution de problèmes, position au sein de la communauté, domicile et loisir, soins personnels). Chaque item est noté sur une échelle de cinq points dans laquelle aucun trouble = 0, trouble incertain = 0,5, trouble léger = 1, trouble modéré = 2 et trouble sévère = 3. La CDR globale est ensuite établie par un calcul spécifique regroupant les 6 items selon les modalités suivantes :

- si au moins trois des champs secondaires sont cotés comme la mémoire, le score CDR sera celui de la mémoire ;
- si trois ou plus des champs secondaires ont un score différent du score de la mémoire, le score CDR est celui de la majorité des axes secondaires ;
- si le score de mémoire est de 0,5, le score CDR ne peut être 0 : il peut être seulement 0,5 ou 1 ;
- si le score de mémoire est de 0, le score CDR sera égal à 0 sauf s'il existe un léger déficit dans au moins deux des champs secondaires. Dans ce cas, le score CDR sera égal à 0,5.

L'interprétation de la CDR globale se fait alors de la façon suivante : CDR 0 indique l'absence de démence et CDR = 0,5 ; 1 ; 2 ou 3 indiquent respectivement un diagnostic incertain (ou à différer), une

démence légère, modérée ou sévère. L'intérêt de la CDR relève notamment de sa fiabilité inter-évaluateur élevée, que ce soit pour les médecins ou les non médecins.
Une version élargie et plus quantitative de l'échelle peut être obtenue en additionnant les notes dans chacun des six champs pour fournir la somme des items (CDR sum of box notée sur 18 points). C'est cette dernière version que nous utilisons dans nos expérimentations.

L'évaluation de l'autonomie est un élément indispensable à la compréhension du processus d'altération des fonctions neurocognitives. Différentes échelles d'évaluation sont utilisées en pratique clinique (notamment ADL, IADL, CDR). Ces échelles permettent de déterminer des seuils de fonctionnement. Ainsi, l'apparition d'une plainte de mémoire à la CDR (CDR = 0,5 au champ mémoire) est généralement utilisée pour caractériser l'entrée dans le trouble neurocognitif mineur (figure 6). De même, un début d'altération à l'échelle de Lawton (seuil d'atteinte des IADL) est considéré comme une altération significative dans les activités instrumentales de vie quotidienne et permet de déterminer l'entrée dans les troubles neurocognitifs majeurs (figure 6). L'atteinte des activités élémentaires de vie quotidienne constitue une altération majeure du fonctionnement et une rupture évolutive importante pour les patients nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour la réalisation des soins personnels.

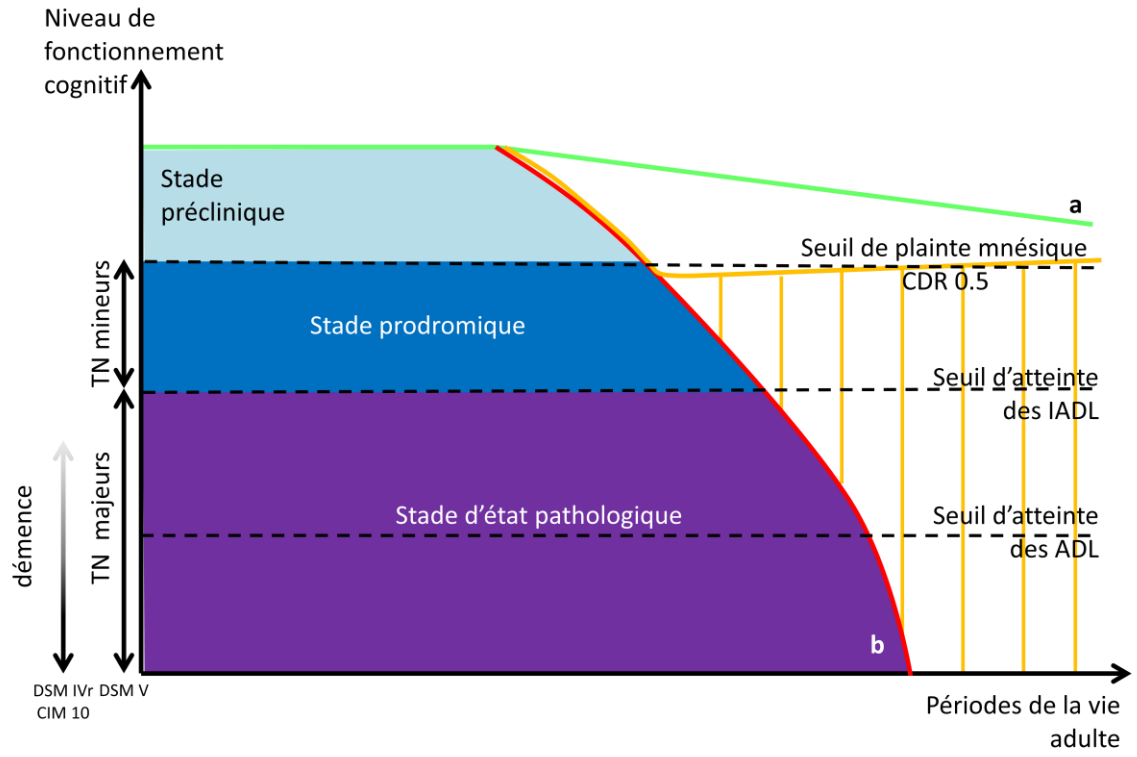


Figure 6 : Intégration de la CDR et des seuils d'atteintes des ADL et IADL dans le continuum pathologique de la maladie d'Alzheimer.

Légende : TN = trouble neurocognitif, a = vieillissement cognitif normal théorique, b = déclin cognitif pathologique. DSM IVr et DSM V = critères diagnostic de la 4ème version révisée et de la 5ème version du manuel de diagnostic de l'association américaine de psychiatrie. CIM 10 = 10ème version de la classification internationale des maladies. La zone hachurée représente l'ensemble des évolutions possibles d'un trouble neurocognitif mineur et comprend donc l'évolution possible des MCI.

1.3.2 Évaluation du comportement

Comme nous l'avons vu précédemment (notamment figure 2), la maladie d'Alzheimer s'accompagne au cours de son évolution d'un certain nombre de troubles du comportement qui peuvent avoir un impact plus ou moins important sur l'autonomie du patient, ainsi que sur sa qualité de vie et celle de son aidant. Afin d'évaluer de façon objective les troubles du comportement accompagnant la maladie d'Alzheimer, différents outils ont été développés tels que le BEHAVE-AD, l'échelle de dépression d'Hamilton, la Neurobehavior Rating Scale, l'échelle des psychopathologies dans la maladie d'Alzheimer de l'université de Columbia et l'échelle de dépression dans la démence de Cornell (Cummings et al. 1994). En 1994, Cummings et al. ont proposé une nouvelle échelle, l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) pour « évaluer le large champs des troubles du comportement rencontrés chez les patients atteints de syndrome démentiel, pour procurer un outil permettant de distinguer la fréquence et la sévérité des changements de comportement et pour faciliter une évaluation rapide des troubles du comportement à travers des questions de dépistage ». L'intérêt de ce test est donc qu'il évalue un large éventail de troubles du comportement avec des domaines comportementaux évalués indépendants les uns des autres, une fiabilité inter-testeurs élevée, et une bonne fiabilité test-retest, avec des réponses aux questions du NPI stables sur de courts intervalles (jusqu'à 3 semaines). Enfin, les questions de dépistage sont très fiables, avec moins de 5% de faux-négatifs pour détecter la psychopathologie qui serait découverte en complétant l'interview entière (Cummings et al. 1994).

1.3.3 Évaluation du fonctionnement cognitif global

Les fonctions cognitives altérées au cours des processus neurodégénératifs peuvent être évaluées individuellement par des tests spécifiques de ces fonctions. Néanmoins, la nécessité d'avoir une vision synthétique et globale des principales fonctions cognitives est essentielle pour le clinicien, et plusieurs tests d'évaluation globale des fonctions cognitives ont été développés tels que l'ADAS-Cog (Mohs et al. 1983), le MOCA (Smith et al. 2007) ou le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975).

Le MMSE est à ce jour le test d'évaluation globale des fonctions cognitives le plus utilisé en routine clinique. Le MMSE évalue le fonctionnement cognitif global sur une échelle allant de 30 (normal) à 0 (altération très sévère). Ce test se compose de 5 points évaluant l'orientation dans le temps, 5 points évaluant l'orientation dans l'espace, 3 points évaluant les capacités d'encodage d'une information auditivo-verbale, 5 points évaluant les fonctions exécutives (mémoire de travail, attention), 3 points évaluant la mémoire, 1 point évaluant la boucle phonologique, 3 points évaluant les praxies gestuelles, 2 points évaluant les capacités de dénomination, 1 point évaluant la compréhension de l'écrit, 1 point évaluant l'expression écrite, 1 point évaluant les praxies visuo-constructives. Classiquement, un score supérieur à 26 est considéré comme normal. Nous avons choisi ce test dans notre travail du fait de sa bonne reproductibilité inter testeur (avec un coefficient de corrélation (R) élevé selon le test de Pearson : R = 0.83) et de sa faible variabilité en condition clinique stable, que ce soit sur le nycthémère (R = 0.89) ou sur 28 jours (R = 0.99).

Pour résumer, les troubles neurocognitifs représentent un *continuum* pathologique allant du stade mineur au stade majeur. Leurs causes sont multiples et à ce jour, la principale étiologie des troubles neurocognitifs est la maladie d'Alzheimer. Les symptômes de ces troubles neurocognitifs sont comportementaux (notamment évalués par le NPI), et cognitifs (notamment évalués par le MMSE), ayant pour conséquence une perte d'autonomie progressive (notamment évaluée par la CDR) dans les activités instrumentales (IADL) puis élémentaires (ADL) de la vie quotidienne.

2 Les fonctions exécutives

2.1 Historique

Comme souvent en physiologie, c'est dans la description de troubles pathologiques marquants que s'ancrent les découvertes du fonctionnement des systèmes biologiques. C'est le cas pour les fonctions exécutives.

D'un point de vue historique, c'est au docteur John M. Harlow que nous devons la première description clinique des dysfonctions du lobe frontal en 1848 (Harlow 1848, repris par le Pr Bigelow 1850), à partir du cas de Mr Phineas Gage. Dans ces trois articles au caractère historique passionnant, Harlow décrit le cas d'un jeune contremaitre des chemins de fer de 25 ans à l'époque des faits. Phineas Gage, alors qu'il travaillait sur un chantier ferroviaire, a subi une plaie transfixiante de bas en haut du crâne (du malaire gauche au vertex médian) par une barre de fer suite à une explosion, lésant ainsi une partie de son lobe frontal. Le caractère exceptionnel de ce cas relève notamment dans la survie du patient à cette lésion, mais également des constatations cliniques faites par le Dr Harlow dans les années suivant la lésion initiale (Harlow 1869). En effet, ce dernier rapporta un ensemble de modifications cognitivo-comportementales (grossièreté, instabilité, troubles des comportements sociaux et incapacité à réaliser une tâche exigeant une planification de l'action) qui seront regroupées a postériori sous le terme de dysfonctions frontales ou encore syndrome dysexécutif.

Seron (2009) nous rapporte qu'en 1888, Welt observa des modifications de personnalités secondaires à des lésions fronto-orbitaires chez huit patients (Welt 1888) puis que Jastrowitz, la même année, donna le nom de moria aux états d'excitation infantile qu'il observa chez les patients frontaux (Jastrowitz 1888).

Dans son article sur l'évolution des origines des fonctions exécutives, Ardila (2008) nous rapporte notamment les travaux de Feuchtwanger qui en 1923 conceptualisa la notion de syndrome du lobe frontal. Il corrélait alors la pathologie frontale aux comportements qui n'étaient pas liés à un déficit de la parole, de la mémoire ou des fonctions sensori-motrices. Il soulignait les changements de personnalité dans la motivation, le dérèglement affectif et la capacité de réguler et d'intégrer d'autres comportements (Feuchtwanger 1923).

Mais c'est le neurologue allemand Karl Kleist qui proposa pour la première fois une tentative de cartographie du cerveau dans laquelle il associa à chaque région frontale précise, une fonction spécifique (Kleist 1934a, 1934b, figure 7).

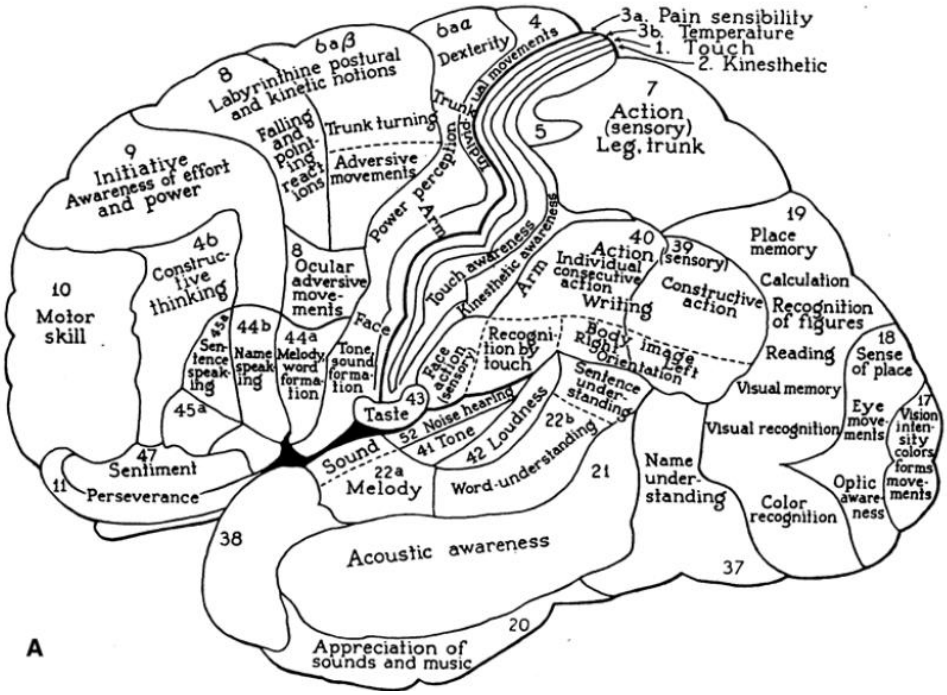


Figure 7 : Cartographie des fonctions cérébrales.

Légende : figure d'après Karl Kleist 1934. "The Human Central Nervous System. A Synopsis and Atlas" 4th edition. Rudolf Nieuwenhuys.

2.2 **Définition**

Au regard des différents modèles des fonctions exécutives, la définition proposée par Godefroy (2004) semble à la fois la plus consensuelle et synthétique : **« fonctions élaborées impliquées dans le contrôle cognitif intervenant dans les situations nécessitant une articulation des actions ou pensées dirigées vers un but finalisé »** (Godefroy 2004).

Néanmoins, l'objectif visé par la majorité des chercheurs est de donner une définition technique et précise des fonctions exécutives. Par exemple, Godefroy rapporte que Tranel les considèrent comme des fonctions de haut niveau impliquant le jugement, la capacité à prendre des décisions, la planification et les conduites sociales (Godefroy 2004).

Miyake et al. (2000) évoquent des « mécanismes de contrôle [reposant sur 3 fonctions principales] qui modulent le fonctionnement de sous-processus cognitifs divers, régulant ainsi la dynamique du comportement humain ».

Royall et al. (2002) quant à eux considèrent que les fonctions exécutives incluent un ensemble d'habiletés cognitives nécessaires à la planification, l'initiation, l'organisation et le contrôle de comportements complexes.

2.3 Évolution conceptuelle

A notre connaissance, en ce qui concerne l'approche théorique, la première utilisation du terme « exécutive » pour désigner une des fonctions cognitives est proposée par Alexander Romanovich Luria en 1966 à la page 413 de son ouvrage Human Brain and Psychological Processes : « the second phase of the intellectual process which is executive in character and consists of an application of a series of operation leading to the required answer » (Luria 1966). Dans son approche, Luria expose que ce serait dans les situations non familières (situations nouvelles, complexes, ou conflictuelles) que nous aurions recours préférentiellement aux fonctions exécutives. Ces fonctions représenteraient ainsi la capacité à articuler et à coordonner les pensées et les actions dans le cadre d'une action finalisée (Godefroy 2004).

Luria (1976) propose ainsi l'existence de trois unités fonctionnelles impliquées dans toute activité humaine : 1) **l'unité attentionnelle** (régulation de la vigilance et de l'état de veille des états mentaux), 2) **l'unité d'intégration** des informations sensorielles (réception, analyse et stockage des informations provenant de l'extérieur, 3) **l'unité de planification et d'organisation exécutive** (activités de programmation, régulation et vérification).

Par la suite, l'évolution conceptuelle autour des fonctions exécutives s'est faite en plusieurs étapes. L'approche s'est d'abord faite autour d'une notion de **superviseur attentionnel unitaire**. Ce superviseur attentionnel unitaire est retrouvé dans le modèle de Baddeley sur la mémoire de travail (Baddeley et Hitch 1974 ; Baddeley 1986), dans celui de Norman et Shallice sur les fonctions exécutives (Norman et Shallice 1980, 1986) et dans celui de Van Zomeren et Brouwer sur l'attention (Van Zomeren et Brouwer 1994). Ces différents modèles partagent l'idée qu'au plus haut niveau il existe un « Superviseur », d'origine attentionnel, des processus cognitifs qui contrôle leur exécution.

Pour Baddeley, « **l'administrateur central** » est un système attentionnel qui régule et coordonne les systèmes de stockage temporaire spécifiques du matériel verbal (boucle phonologique) et du matériel visuospatial (calepin visuo-spatial) ; le tout constituant la mémoire de travail. Il présente ainsi un premier modèle (Baddeley et Hitch 1974, figure 8) qu'il fait ensuite évoluer (Baddeley 1986, figure 9).

Pour Norman et Shallice, c'est le « **Système Attentionnel Superviseur** » qui intervient lorsqu'il y a conflits non résolus entre plusieurs schémas ou que la situation est suffisamment nouvelle ou complexe pour faire appel à l'initiative du sujet. Il interviendrait afin d'analyser la situation, programmer un nouveau schéma d'action, contrôler son exécution en temps réel et vérifier que le but fixé a bien été atteint (Shallice et Burgess 1996).

Pour Van Zomeren et Brouwer (1994), c'est le « **Superviseur Attentionnel** » qui contrôle les deux sous unités attentionnelles : 1) l'**intensité** (alerte, vigilance, attention soutenue) ; 2) la **sélectivité** (attention sélective, flexibilité attentionnelle et attention divisée).

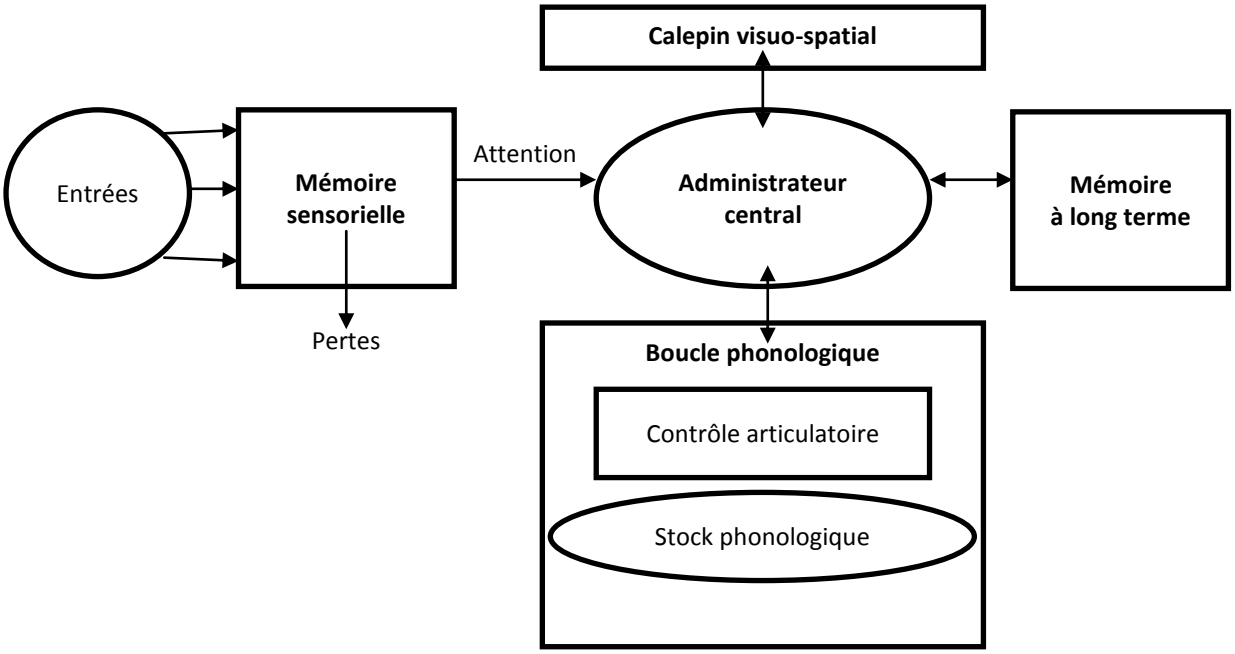


Figure 8 : Premier modèle de mémoire de travail selon Baddeley et Hitch 1974.

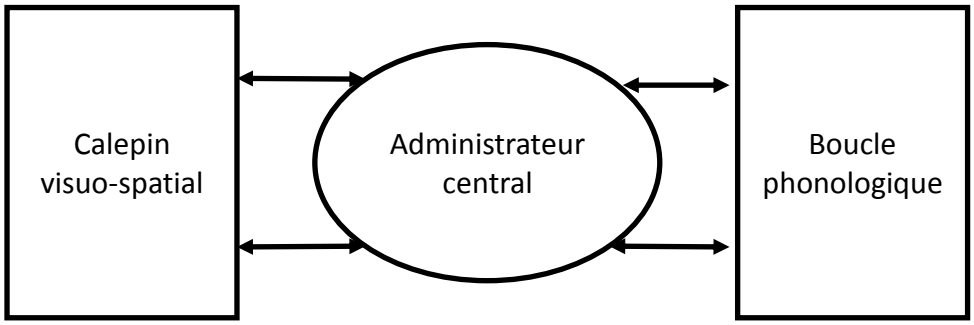


Figure 9 : Deuxième modèle de mémoire de travail selon Baddeley 1986.

Le désir de précision et la remise en question d'un superviseur attentionnel unitaire par la communauté scientifique dans les années 90 poussent ces auteurs à préciser leur modèle. Il apparaît ainsi un **fractionnement du superviseur attentionnel** par rapport aux modèles antérieurs. Baddeley va dans un premier temps attribuer 4 sous-unités attentionnelles à son « administrateur central » : l'attention sélective (focalisée), l'attention divisée, la flexibilité attentionnelle et l'interaction de la mémoire de travail avec la mémoire à long terme (Baddeley 1996). Dans un second temps, il se concentre sur les sous unités de son modèle pour le faire évoluer jusqu'en 2012. Il décrit alors un **administrateur central** échangeant avec une sous unité, le « **buffer épisodique** » qui est une mémoire tampon (unité de stockage limitée), et qui donne accès à la conscience et à la mémoire à long terme. Le buffer épisodique est quant à lui relié aux deux sous-systèmes esclaves (la **boucle phonologique** et le **calepin visuospatial**) (Baddeley 2012, figure 10).

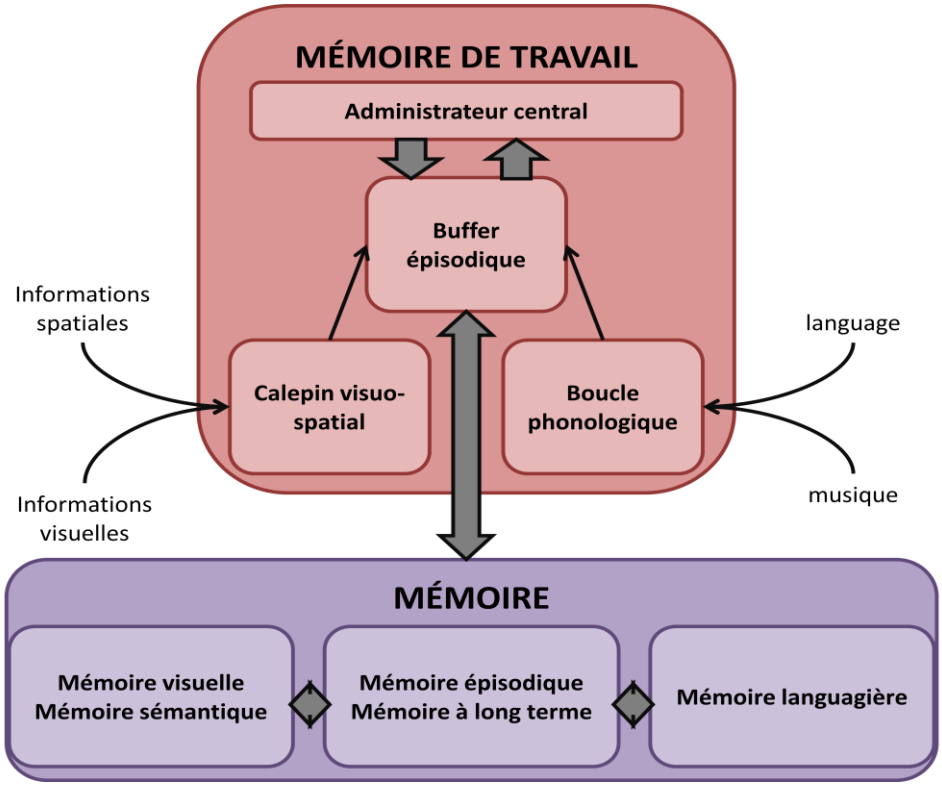


Figure 10 : Troisième modèle de mémoire de travail selon Baddeley 2012.

De même, Shallice va également proposer un fractionnement de son système attentionnel superviseur en 3 étapes : **construction** de nouveau schéma, **mise en œuvre** et enfin **vérification** du schéma (Shallice et Burgess 1996).

Ce sont Stuss et al (Stuss travaillant initialement avec Shallice) qui vont aller plus loin dans le fractionnement du superviseur en tentant de relier approche conceptuelle et approche neuro-anatomique. Ils identifient ainsi 7 fonctions exécutives : attention soutenue/vigilance, attention divisée, concentration, suppression, contrôle, flexibilité, et préparation. Chacune peut être combinée à une ou plusieurs combinaisons de processus qu'ils mettent en évidence dans leur modèle « Energizing, monitoring, inhibiting adjustement of concentration scheduling and logical analysis » (Stuss et al. 1995).

Après avoir testé ce modèle sur des populations cérébrolésées, ils arrivent à un modèle constitué de 2 processus attentionnels dans le lobe frontal : **Energizing** et **fonctions exécutives** ; auxquels sont associées deux autres fonctions : l'**autorégulation émotionnelle et l'autorégulation comportementale** le tout contrôlé par la **métacognition** (Stuss et al. 2005). L'energizing représente un processus d'initiation et de maintien d'une action en réponse à tous stimuli. Les fonctions exécutives quant à elles sont découpées en deux sous processus : a) le Task Setting qui correspond à la capacité à former ou sélectionner des règles pertinentes aux tâches (stratégie de production en formant des nouvelles associations entre des items pour être sélectionnées ou supprimées selon les critères pertinents ou non de la tâche) ; b) le monitoring qui est une vérification continuelle de la tâche (à différents niveaux) à travers la qualité du contrôle et les ajustements du comportement.

L'autorégulation émotionnelle et comportementale se rapporte à la motivation, à la balance risque bénéfice, aux émotions et aux aspects sociaux. La métacognition représente une fonction d'ordre supérieure, intégrative et coordonnée qui orchestre les trois processus précédents qui sont nécessaires pour accomplir une tâche nouvelle ou complexe. La particularité de ce modèle est de mettre en évidence l'interrelation cognition/comportement retrouvée en pratique clinique (Godefroy et al. 2008).

Durant la même période du début des années 2000, d'autres auteurs vont proposer des modèles directement basés sur le fractionnement des fonctions exécutives elles-mêmes et leurs interrelations. Ainsi, Miyake et al. (2000) fractionnent les fonctions exécutives en trois composantes :

1) **l'inhibition** ; qui représente la capacité à contrôler volontairement une réponse, des comportements et ou des distracteurs dès lors qu'ils deviennent non pertinents ou qu'ils interfèrent avec des actions à accomplir ;

2) la **mise à jour de la mémoire de travail** ; qui correspond à la capacité d'encoder des informations pertinentes et d'effectuer des manipulations mentales ;

3) la **commutation ou « shifting » ;** qui est la capacité de basculer d'une tâche à l'autre, ou entre plusieurs tâches, ou représentations mentales.

Ils mettent en avant ce qu'ils nomment **l'unité et la diversité des fonctions exécutives**, certaines fonctions exploitant des capacités communes sous-jacentes (tout ce qu'il y a en commun entre toutes les fonctions executives, unity) tout en individualisant bien différentes composantes (diversity). Les auteurs feront évoluer leur modèle par la suite en excluant l'inhibition comme composante de la diversité. L'inhibition serait ainsi une fonction très générale, nécessaire à l'exécution des autres fonctions exécutives.

Récemment, une nouvelle approche plus développementale des fonctions exécutives à été proposée par Diamond. Dans son modèle, l'ontogénèse des fonctions exécutives serait hiérarchisée au cours du développement, et les interrelations entre les différents processus entrant en jeu dans les fonctions exécutives donneraient lieu à une complexification graduelle (Diamond 2013). Cette complexification se ferait sur un **socle commun de la mémoire de travail et de l'inhibition jusqu'à 4 ans**. Entre 6 et 7 ans, deux facteurs évolueraient en parallèles : la mémoire de travail d'un côté et inhibition/commutation ou flexibilité de l'autre qui reposerait sur un processus de résolution de conflits. Dans l'inhibition, il faut que l'enfant devienne capable d'inhiber la solution ou proposition la plus saillante pour la plus pertinente. Dans la flexibilité, deux réponses sont en compétition et l'enfant doit inhiber la non-pertinente. **Après 7 ans, le modèle converge vers celui proposé initialement par Miyake** (Miyake et al. 2000). La construction de la flexibilité cognitive, puis des fonctions exécutives de « hauts niveaux » telles que la planification, le raisonnement et la résolution de problème, reposeraient sur l'efficience des processus d'inhibition et de mémoire de travail. Son modèle est présenté dans la figure 11.

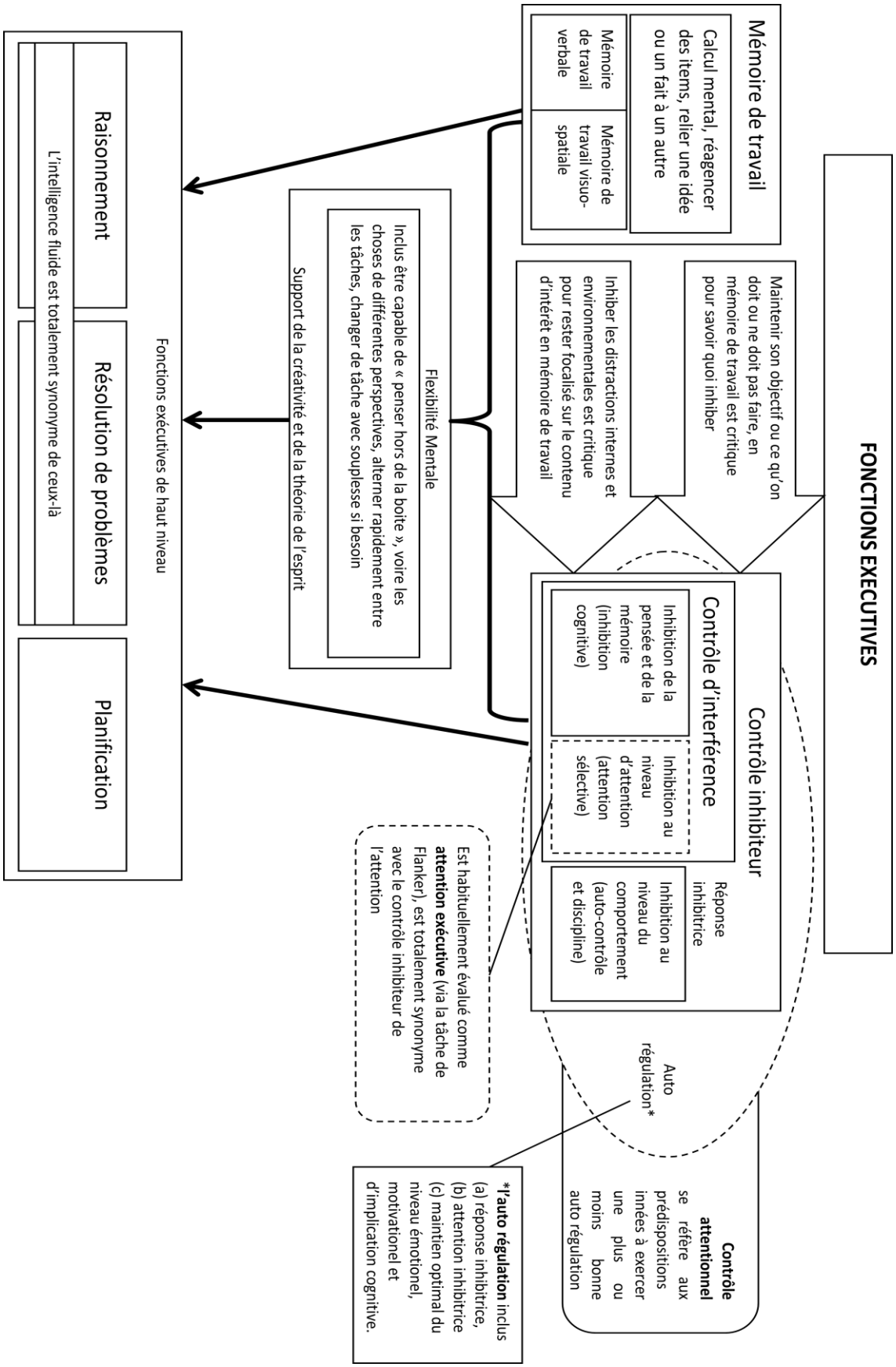


Figure 11 : Définitions sommaires des principales fonctions cognitives en lien avec les approches des fonctions exécutives, copié et traduit d'après Diamond 2013.

La complexification croissante des modèles proposés a conduit à la réalisation par Packwood et al. en 2011, d'une carte conceptuelle basée sur l'analyse sémantique d'une revue de la littérature sur le sujet, et mettant en lien les différentes fonctions exécutives. Cette carte, bien que ne présentant pas une vision explicative du mode de fonctionnement des fonctions exécutives, nous parait intéressante car elle tente une prise de recul sur ce concept avec une vision globale basée sur un point de vue purement sémantique (Packwood et al. 2011, figure 12).

Proposition de définition : les fonctions exécutives sont un ensemble de fonctions qui constituent un système de supervision poussé de notre pensée. Elles permettent la juste sélection des informations provenant de notre environnement, le choix et la régulation de l'engagement mis dans nos actions. Elles constituent entre autres notre capacité de raisonnement et d'adaptation à notre environnement. Ce sont donc des fonctions indispensables au développement puis au maintien de l'autonomie d'un individu, évoluant seul ou en société.

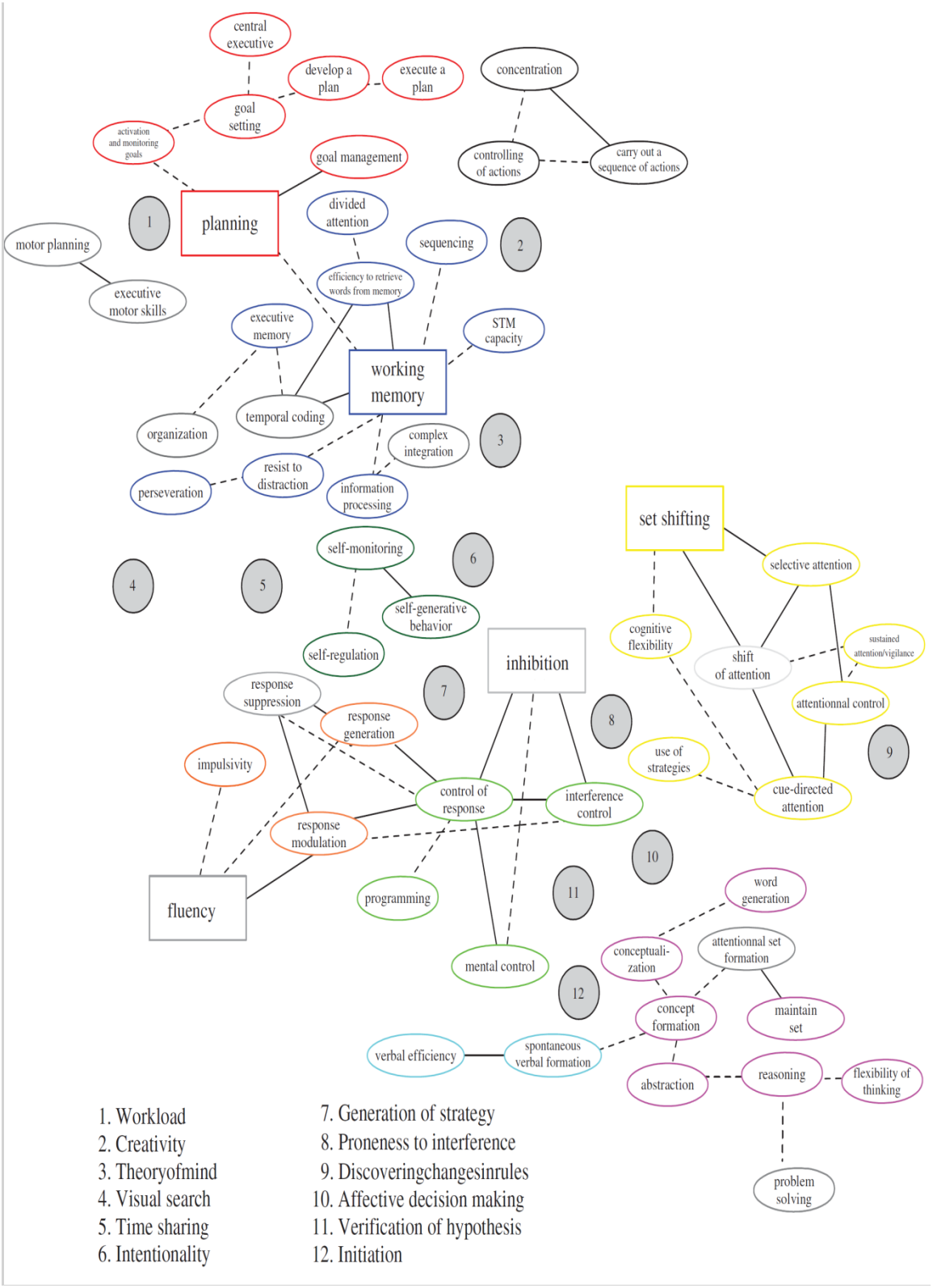


Figure 12 : Analyse et force sémantique des fonctions exécutives dans la littérature.

Légende : Analyse sémantique latente des fonctions exécutives dans la littérature et force des liens sémantique selon Packwood et al. Les fonctions exécutives représentées en rectangles sont les plus fréquemment postulées dans la littérature. Les fonctions exécutives sont connectées par une ligne complète (lien fort), reliées par une ligne en pointillés (lien modéré), ou ne sont pas connectées (lien faible ou nul). Note: Les 12 éléments de la légende correspondent aux 12 éléments associés aux 12 cercles.

2.4 Le comportement orienté vers un but

« Nous avons tous un but ; l'état d'un monde désiré auquel nous souhaitons aboutir. Le but peut prendre différentes formes. Elles peuvent aller du court terme, tel que trouver à manger lorsqu'on a faim, à du long terme, tel que travailler pour la postérité. Le but peut aussi varier de concret, tel que chercher ses clefs, à abstrait, tel que vouloir s'exercer plus » (Buschman et Miller 2014).

Selon Schultz cité par Brown et Pluck (2000), le comportement orienté vers un but est un ensemble de processus liés, par lesquels un état interne est traduit, via l'action, par l'accomplissement d'un objectif. « Par « orienté » il est entendu que l'action est médiée par la connaissance de la contingence [ensemble des possibles et des impossibles] entre l'action et sa réalisation » (Dickinson cité par Brown et Pluck 2000).

Le processus de comportement orienté vers un but est modélisé dans la figure 13.

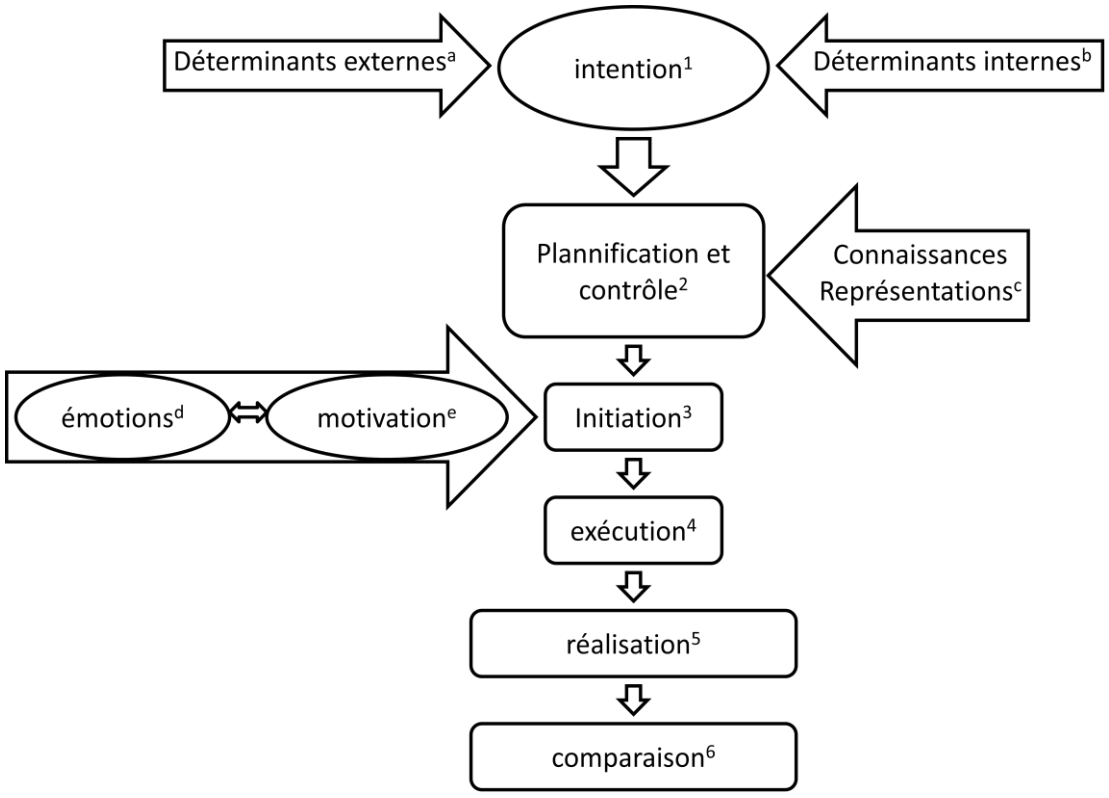


Figure 13 : Le processus de comportement orienté vers un but.

Légende : l'initiation d'un comportement orienté vers un but (1) est influencée par des déterminants externes (a) (conseils, ordres) et internes (b) (envie, désir). Cette intention va être mise en œuvre par les fonctions exécutives qui vont planifier et contrôler l'action (2) en s'appuyant sur les connaissances et représentations antérieures (c). L'action va ensuite être initiée (3) avec plus ou moins d'intensité et d'engagement sous l'influence des émotions (d) et de la motivation (e). Elle va par la suite être exécutée (4) pour aboutir à sa réalisation (5). Il s'effectue alors une comparaison (6) entre le but attendu et le but réellement atteint afin d'ajuster l'action suivante.

Si nous considérons les circuits neuronaux qui régissent le système de comportement orienté vers un but, deux entités entrent en jeu : le cortex préfrontal et les ganglions basaux. Selon Buschman et Miller (2014), les structures des ganglions basaux du cerveau ont un rôle dans la réalisation d'action à court terme et à apprentissage rapide, alors que le cortex préfrontal a un rôle prépondérant dans la réalisation d'action à long terme et d'apprentissages complexes. Ces deux systèmes interagissent

entre eux et sont influencés notamment par des récompenses liées aux apprentissages, médiées par le système dopaminergique (figure 14).

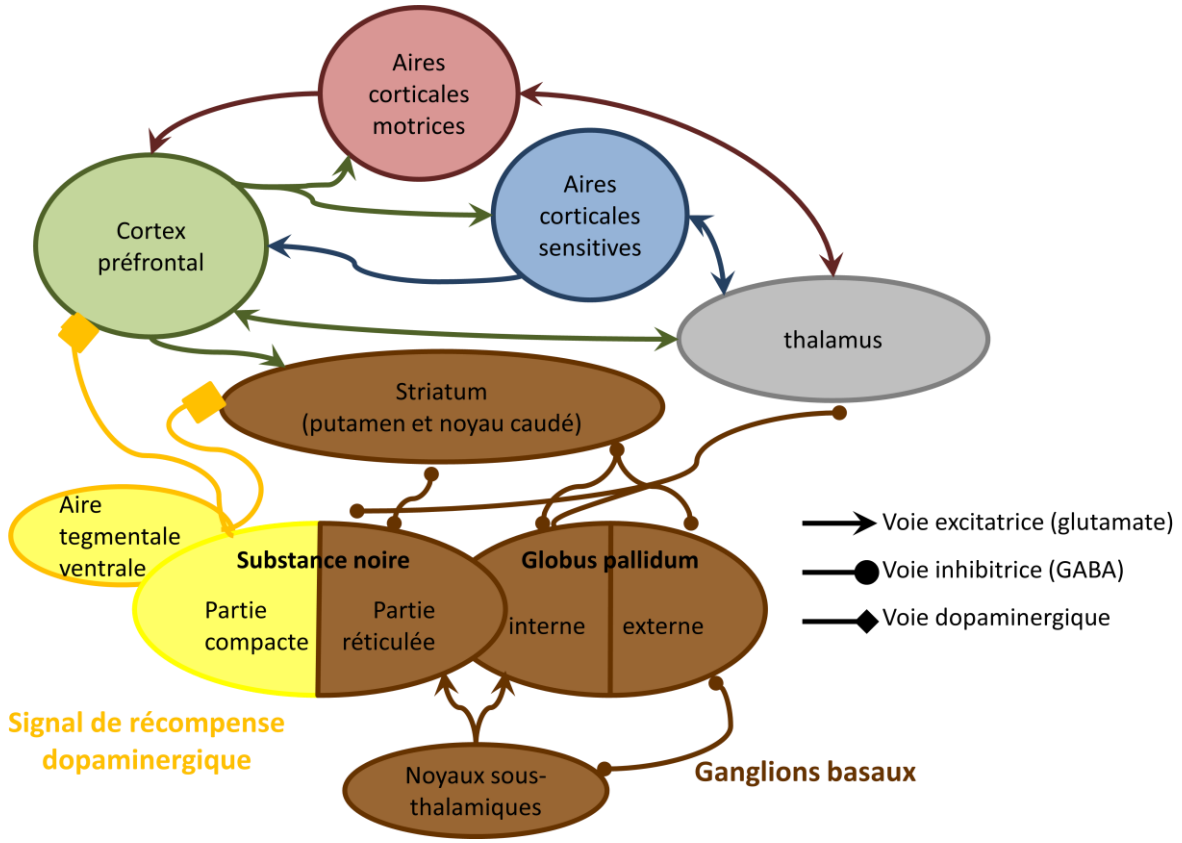


Figure 14 : Les voies cortico-sous corticales du comportement orienté vers un but

Légende : adapté de Buschman et Miller 2014

Ainsi, les fonctions exécutives, via la mémoire de travail, la planification et le contrôle de l'action notamment, jouent un rôle fondamental dans les comportements orientés vers un but.

2.5 Évaluation du fonctionnement exécutif

Comme décrit ci-dessus, il existe de nombreuses fonctions exécutives. L'évaluation de ces dernières passe par différents tests.

Des tests tels que la Frontal Assessment Battery (Dubois et al. 2000) évaluent un ensemble de fonctions assez large telles que la conceptualisation, la flexibilité mentale, la programmation motrice, la sensibilité à l'interférence, le contrôle inhibiteur et l'autonomie environnementale.

D'autres tests évaluent un ensemble plus ciblé de fonctions exécutives. C'est le cas du Trail Making Test (TMT). Le TMT est un test neuropsychologique utilisé initialement dans l'armée américaine à partir de 1944. Il est décrit pour la première fois par Armitage (1946) et a été validé en 1958 par Reitan. Il permet en particulier d'évaluer la flexibilité mentale, l'attention, le contrôle visuel et le contrôle moteur. Il se décline en deux versions (A et B) dont la passation doit se faire successivement de façon chronométrée. Le TMT A consiste à relier dans l'ordre ascendant (de 1 à 25), le plus vite possible avec un stylo, une série de nombres disposée de façon non aléatoire et reproductible sur une

feuille blanche. Le TMT B consiste à relier deux séries indépendantes dans l'ordre croissant et alternativement (chiffres de 1 à 13 alternés avec lettre de A à L, Lezak 2004). De nombreuses versions différentes existent, avec des différences quant au nombre et à la disposition des cibles, et quant aux consignes de passation (Lezak 2004) : remise sur la voie du patient ou pas lorsqu'il fait une erreur, et arrêt du chronomètre ou pas. La version A évalue principalement la rapidité perceptive et psychomotrice. La version B quant à elle évalue plus spécifiquement la flexibilité mentale et les capacités d'alternance. Dans son ensemble, le TMT donne une indication sur les capacités attentionnelles du patient et la flexibilité mentale. Il est toutefois influencé par les capacités en mémoire de travail ainsi que par les capacités motrices des patients, ce qui a conduit pour ce dernier cas de figure au développement de versions alternatives telles que celle de la D-KEFS (Delis-Kaplan Executive Function Scale), qui comporte des versions supplémentaires permettant de contrôler les capacités de recherche visuelle et la vitesse motrice des patients (Homack et al. 2005). La version du TMT la plus couramment utilisée en pratique clinique reste la version de Reitan (1958), traduite en France par Poitrenaud et al. (1990). Depuis quelques années, la version française du Groupe de REflextion sur les Fonction Exécutive (GREFEX) est de plus en plus utilisée (Godefroy et GREFEX 2011).

Enfin, certains tests évaluent de façon ciblée une fonction exécutive. C'est le cas du paradigme du Go / no - Go qui permet d'évaluer la réponse inhibitrice. Le paradigme Go / no - Go requiert l'émission d'une réponse motrice (par exemple appuyer sur un bouton de commande) pour une stimulation cible (le *stimulus* Go tel que l'apparition d'une croix sur un écran) en même temps que l'inhibition de cette réponse (par exemple ne pas appuyer sur le bouton de commande) en présence d'une autre stimulation cible (le *stimulus* no - Go tel que l'apparition d'un rond sur l'écran) dans un délai de réponse le plus court possible. Il permet ainsi de tester la capacité du sujet à réagir de manière appropriée sous la pression du temps, tout en inhibant simultanément les réactions inadéquates.

2.6 Altération des fonctions exécutives

C'est surtout au cours du XXème siècle qu'ont été décrits les symptômes cognitifs et comportementaux en lien avec un syndrome frontal. Sur le plan sémiologique, les atteintes frontales regroupent des symptômes moteurs, gestuels, phasiques, visuo-spatiaux ainsi que des symptômes comportementaux et cognitifs (les deux constituant les dysfonctions exécutives). Ainsi, l'altération des fonctions exécutives se traduit à la fois par des troubles comportementaux et des troubles cognitifs. Ils sont extrêmement prévalent puisque plus de 90% des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont touchés par ces troubles des fonctions exécutives (Godefroy et al. 2014).

2.6.1 Troubles du comportement liés aux dysfonctions exécutives

Pour ce qui est des atteintes comportementales, elles regroupent notamment l'aboulie[2], l'apathie[3], l'aspontanéité, le mutisme akinétique, l'inertie, l'état de pseudo-dépression, la distractibilité,

[2] Affaiblissement brutal ou progressif de la volontée
[3] Perte d'intérêt

l'impulsivité, la désinhibition, le comportement hyperkinétique, la moria[4] et l'euphorie « niaise », l'état de pseudo-psychopathie, les persévérations, les stéréotypies, les digressions, les confabulations, l'indifférence, l'anosognosie, la labilité émotionnelle, les troubles des conduites sociales (Hécaen et De Ajuriaguerra 1956 ; Blumer et Benson 1975 ; Fisher 1983), les comportements d'imitation et d'utilisation (Lhermitte 1981, 1986 ; Lhermitte et al. 1986), la perte d'auto-activation psychique (Laplane et al. 1981) et l'athymhormie[5] (Habib et Poncet 1988).

Le GREFEX en propose la classification suivante (Godefroy 2004) :

1) troubles spécifiques aux atteintes frontales :
   - hypoactivité globale avec aboulie et/ou apathie et/ou aspontanéité,
   - hyperactivité globale avec distractibilité et/ou impulsivité et/ou désinhibition,
   - persévération de règles opératoires et comportements stéréotypés,
   - syndrome de dépendance à l'environnement ;
2) troubles en faveur ou à l'étude :
   - confabulation et paramnésie réduplicatives[6],
   - anosognosie et anosodiaphorie[7],
   - troubles émotionnels et du comportement social,
   - troubles du comportement alimentaire, sexuel et sphinctérien.

Il semble actuellement que les troubles comportementaux liés à une atteinte des fonctions exécutives les plus fréquents soient une hypoactivité globale avec des difficultés d'anticipation, un désintérêt et des comportements de persévération stéréotypés (Godefroy et al. 2014).

2.6.2 Troubles cognitifs liés aux dysfonctions exécutives

Les symptômes cognitifs retrouvés dans les dysfonctions exécutives regroupent notamment un déficit d'initiation et d'inhibition d'action ; un déficit de division de l'attention et de coordination entre deux tâches ; un déficit de génération d'informations ; un déficit de résolution de problèmes, de déduction, de maintien et de commutation des règles ainsi qu'un déficit de la mémoire épisodique (Godefroy 2004). Dans la suite de ce paragraphe, nous aborderons particulièrement des dysfonctions exécutives liées à la maladie d'Alzheimer car c'est un des troubles neurocognitifs où elles ont été le plus documentées.

Dans le courant des années 1980, les troubles des fonctions exécutives étaient considérés comme d'apparition tardive dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer (Pillon et al. 1986). Ce point de vue a néanmoins largement évolué au cours des 20 dernières années. De nombreux auteurs mettent en avant le caractère précoce de l'atteinte dysexécutive dans la maladie d'Alzheimer (Lafleche et Albert 1995 ; Collette et al. 1999 ; Baudic et al. 2006 ; Godefroy et al. 2014).

Dès 1988, Grady et al. (1988) mettaient en évidence une altération précoce des fonctions exécutives dans la maladie d'Alzheimer, notamment des capacités de commutation, à l'aide du TMT, mais aussi des capacités de raisonnement, d'abstraction verbale, de planification et d'inhibition. Ces résultats

[4] Euphorie joviale
[5] Perte d'élan vital
[6] Croyance délirante durant laquelle un individu croit qu'un lieu a été déplacé à un autre endroit
[7] Indifférence à sa propre pathologie

sont également retrouvés par Lafleche et Albert (1995), qui montrent que les patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade léger présentent une altération des fonctions exécutives, avec notamment une performance significativement moindre que les contrôles pour le TMT B. De même, Collette et al. (2001) mettent évidence une altération des fonctions exécutives chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade précoce, présentant des dysfonctions métaboliques corticales frontales et postérieures mais également temporaux-pariétales isolées, notamment sur les capacités inhibitrices, testées via le Go / no - Go. L'altération des capacités inhibitrices est ainsi largement documentée dans la littérature et constitue probablement l'une des fonctions exécutives les plus sévèrement atteintes dans la maladie d'Alzheimer (Allain et al. 2013).

Plus récemment, Baudic et al. (2006) ont montré une altération d'autres fonctions exécutives telles que la flexibilité mentale (via le TMT), des capacités d'auto-évaluation, de conceptualisation et de raisonnement chez les patients à des stades précoces et très précoces de la maladie d'Alzheimer.

De plus, le GREFEX rapporte qu'au cours de la maladie d'Alzheimer, les atteintes principales des fonctions exécutives se font au niveau des capacités de planification, d'inhibition, de flexibilité mentale et de génération dans le domaine cognitif (Godefroy et al. 2014).

Mais dès les stades prodromiques de la maladie d'Alzheimer, il existe une altération des fonctions exécutives. Ainsi, Blanco Martín et al. (2016) montrent une altération des fonctions exécutives (via notamment les TMT) chez des patients présentant un trouble cognitif léger de type amnésique (MCI amnésique).

De plus, il semble exister une progression dans l'évolution des atteintes des fonctions exécutives chez les patients MCI. Ainsi, Clément et al. (2013) ont comparé des MCI ayant un fort et un faible niveau culturel avec un groupe témoin. Les résultats suggèrent une atteinte plus précoce dans l'évolution de la pathologie, des capacités de manipulation mentale par rapport à l'atteinte de l'attention en double tâche. Mais leurs travaux, réalisés en IRM fonctionnelle, montre surtout une hyperactivation du réseau fronto-striatal chez les MCI de haut niveau culturel, en rapport à une meilleure performance par rapport au MCI de faible niveau culturel, et suggérant une réorganisation fonctionnelle de nature compensatrice.

Ce phénomène nous semble particulièrement intéressant et à mettre en rapport avec les travaux de Sachdev et al. (2013) qui mettent en évidence un certain nombre de facteurs prédictifs d'une normalisation des fonctions cognitives chez les patients MCI. Ainsi, leur étude retrouve que le type de diagnostic (atteinte multidomaine, atteinte modérée ou sévère d'un domaine cognitif, plainte de l'accompagnant) constitue un facteur négatif de normalisation du trouble, de même que le co-diagnostic d'arthrose. En revanche, les patients présentent une chance de réversion plus importante s'ils ont une plus grande ouverture d'esprit, un meilleur odorat ou encore un hippocampe/amygdale gauche plus gros. Mais surtout, certains facteurs de réversibilité retrouvés sont des éléments sur lesquels une action de prise en charge semble envisageable, notamment le meilleur contrôle de la pression artérielle [qui est notamment améliorée par la pratique d'une activité physique régulière], une meilleure acuité visuelle [de nombreuses thérapies et compensations sont disponibles en ophtalmologie] et enfin un plus haut niveau d'activité mentale [qui peut être obtenue par l'activité social, la stimulation cognitive et les jeux vidéo sérieux].

L'altération des fonctions exécutives constitue donc en fait un *continuum* s'étendant du sujet sain au patient atteint par une maladie d'Alzheimer en passant par les stades prodromiques et précoce de cette maladie (Kirova et al. 2015).

Enfin, Jacus et Gély-Nargeot (2014) présentent un modèle de prédiction de la perte d'autonomie chez des patients avec un trouble neurocognitif léger et une maladie d'Alzheimer débutante. Dans cette étude, il ressort de l'analyse statistique que l'apathie et les troubles de la flexibilité mentale (élément dysexécutif comportemental pour l'un et cognitif pour l'autre) sont deux facteurs indépendants de perte d'autonomie globale dans les deux populations par rapport à leur population témoin. Ils montrent également que pour l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne, ce sont l'altération du contrôle inhibiteur et de la flexibilité mentale qui sont des facteurs prédictifs de dégradation.

Pour résumer, l'altération des fonctions exécutives au cours des troubles neurocognitifs est donc précoce. Elle touche à la fois la sphère comportementale (avec notamment hypoactivité et perte d'intérêt) et la sphère cognitive (avec notamment difficulté de planification, d'inhibition et de flexibilité mentale). La dégradation de ces fonctions exécutives au cours des troubles neurocognitifs représente ainsi un facteur précoce de perte d'adaptabilité à l'environnement des patients et donc de perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Or, il semble que l'évolution de certaines de ces altérations soient modifiables voire réversibles à leurs stades très précoces en mettant en place une prise en charge adaptée.

3 Les interventions non médicamenteuses

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, certains éléments semblent montrer qu'une prise en charge adaptée puisse ralentir, voire dans certains cas inverser la progression des troubles neurocognitifs sous certaines conditions. Dans les paragraphes qui suivent, nous allons exposer certains des moyens actuellement à notre disposition pour essayer d'obtenir de tels résultats. Selon Dorenlot (2006) il existe quatre grands champs d'interventions non médicamenteuses chez les patients atteints de troubles neurocognitifs :

1) celui visant à améliorer les capacités cognitives (par sollicitation et entraînement) ;
2) celui visant à améliorer les affects ;
3) celui visant à une meilleure adaptation des patients à leur état (adaptation de l'environnement) ;
4) celui visant à accompagner et former les aidants familiaux.

Il faut y ajouter un cinquième champ, celui de l'activité physique, qui lors de la publication de l'étude de Dorentlot en 2006 n'était quasiment pas étudiée.

Dans la suite de ce chapitre, nous aborderons tout d'abord les différentes **activités visant à solliciter les fonctions cognitives** puis nous évoquerons **l'intérêt de l'activité physique** dans la prise en charge des troubles neurocognitifs. Nous traiterons ensuite de **l'utilisation qui peut être**

faite des jeux vidéo sérieux dans le cadre des atteintes neurodégénératives et enfin nous exposerons **les approches combinées** dans les prises en charge non médicamenteuses.

3.1 Activités de sollicitation des fonctions cognitives

Dans les 15 dernières années, les interventions cognitives dans la prise en charge non médicamenteuse des troubles neurocognitifs ont pris une place grandissante. Il faut actuellement différentier trois types d'interventions cognitives : la stimulation, la réhabilitation et l'entraînement.

3.1.1 Stimulation cognitive

« Classiquement, un programme de stimulation cognitive s'organise en séances [de groupe] hebdomadaires durant lesquelles des applications pratiques, correspondant aux situations de la vie quotidienne sont réalisées. L'intervention vise l'acquisition, le développement et le renforcement des stratégies cognitives correspondant à des opérations de traitement de l'information guidant les processus mentaux tel que l'analyse, la classification, la catégorisation, l'imagerie mentale, la planification. […] Elle se définit comme une approche écologique, cognitivo-psycho-sociale dont l'objectif est de renforcer les habiletés résiduelles des patients Alzheimer, nécessaires à la réalisation des activités de base de la vie quotidienne et aux situations familiales et sociales » (De Rotou et al cité par Lapre, 2010).

L'intérêt de la stimulation cognitive est maintenant bien documenté comme le montrent Woods et al. (2012) qui publient dans la Cochrane database, une méta-analyse portant sur 15 essais cliniques et 718 participants. Ces derniers concluent à l'existence de preuves consistantes du caractère bénéfique des programmes de stimulation cognitive pour la cognition des patients présentant des troubles neurocognitifs légers et modérés que ce soit en plus ou en dehors des prises en charges médicamenteuses.

3.1.2 La réhabilitation cognitive

La réhabilitation cognitive correspond en fait à une approche individualisée visant à identifier des objectifs de réhabilitation en se basant sur les besoins du patient et de l'aidant et en mettant en place des stratégies pour les réaliser. C'est un processus visant à aider les patients à obtenir ou maintenir un niveau optimal de fonctionnement physique, psychologique et social (McLellan, 1991 cité par Bahar-Fuchs et al. 2013). L'objectif recherché n'est pas l'amélioration des performances pour les tâches cognitives mais plutôt une meilleure adaptation au contexte de la vie quotidienne (Wilson 2002). Ainsi, cette approche vise plutôt la stimulation de tâches concrètes très spécifiques proche de l'automatisation de tâches praxiques plutôt que la stimulation de fonctions exécutives.

C'est peut-être pourquoi plusieurs revues de la littérature concluaient à l'absence de preuve suffisante actuellement pour établir un bénéfice à ce type de prise en charge (Clare et al. 2003 ; Bahar-Fuchs et al. 2013) tout en mettant en évidence le manque de puissance et de qualité méthodologique visant à évaluer cette stratégie.

3.1.3 L'entraînement cognitif

L'entraînement cognitif est une activité qui peut être pratiquée individuellement ou en petits groupes. Il constitue une pratique guidée sur un ensemble de tâches normalisées conçues pour refléter des fonctions cognitives particulières telles que la mémoire, l'attention, les fonctions instrumentales, les fonctions exécutives et/ou des tâches de résolution de problèmes. Sa réalisation peut être faite à l'aide de support papier-crayon ou encore à l'aide du support numérique (Bahar-Fuchs et al. 2013). L'entraînement cognitif se veut essentiellement réparateur en partant du postulat que les exercices cognitifs intensifs peuvent reconstruire ou restaurer le fonctionnent cérébral et les réserves cognitives en fournissant une plus grande résilience contre la neuropathologie (Liberati et al. 2012).

L'efficacité de ce type de technique non médicamenteuse semble se confirmer dans plusieurs revues de littérature récentes. Ainsi, une revue de 2011 conclut au fait que l'entraînement cognitif peut produire un effet bénéfique modéré à large sur les résultats en liens avec la mémoire ; tout en précisant que le nombre d'essais cliniques de bonne qualité restait faible et que la réalisation d'autres essais devait être une priorité (Gates et al. 2011). De plus, Gates et Sachdev (2014) concluent également que l'entraînement cognitif pourrait procurer des bénéfices cognitifs à court et long terme qui peuvent se généraliser aux domaines cognitifs non entrainés et aux fonctions non cognitives. L'entraînement multi-domaines en petit groupe semble par ailleurs offrir les meilleurs résultats.

Pour résumer, les interventions cognitives sont de trois sortes : stimulation, réhabilitation et entraînement cognitif. L'efficacité de la stimulation est bien établie. La réhabilitation manque actuellement de preuve d'efficacité. L'entraînement cognitif semble intéressant mais son efficacité nécessite encore d'être établie de façon robuste. L'entraînement cognitif nous semble néanmoins la plus intéressante des trois techniques car contrairement au deux précédentes, elle pourrait être associée à d'autres types d'interventions comme par exemple l'activité physique et le jeu, ce qui pourrait améliorer l'effet de l'entraînement cognitif seul.

3.2 Activité physique et troubles neurocognitifs

3.2.1 Activité physique et cognition

La pratique régulière de l'activité physique est actuellement reconnue comme un élément déterminant de la bonne santé physique et mentale des individus et ceci quel que soit l'âge.
Plusieurs études récentes, ainsi que des revues de la littérature (Larson 2008 ; Wu et al. 2009) ont montré l'intérêt de l'activité physique comme facteur de prévention des troubles neurocognitifs. Ainsi dans une étude de cohorte, Scarmeas et al. (2009) trouvent une association positive entre activité physique et diminution du risque de souffrir de troubles neurocognitifs avec un risque relatif rapproché calculé à 0,67 pour cette association. Hamer et Chida (2009) trouvent dans leur méta-analyse des résultats similaires, avec des risques relatifs rapprochés calculés à 0,72 pour la démence et 0,55 pour la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, Lautenschlager et al. (2010) ont constaté une amélioration des

scores à l'ADAS-Cog[8] après 24 semaines d'activité physique dans un essai randomisé. Le Goff et al. (2009) ont trouvé que la pratique d'un sport associé à la lecture diminue de 25% le risque de démence. L'activité physique semble un facteur protecteur de démence plus important chez les personnes peu actives à la base (Taaffe et al. 2008) ou chez les personnes ayant une prédisposition génétique liée à la production d'apoliprotéine ε4 (Rovio et al. 2005). Plus récemment, une méta analyse (Lista et Sorrentino 2010) confirme l'effet positif de la pratique physique dans la prévention du déclin cognitif mais souligne que les mécanismes bio-cellulaires sous-jacents restent peu élucidés.

A ce jour, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'effet positif de l'exercice sur la cognition chez les sujets âgés (Brisswalter et al. 2002 ; Etnier et al. 2006 ; van Uffelen et al. 2008 ; Ben Ayed et al. 2014 ; Berryman et al. 2014). Il est notamment suggéré que l'exercice améliorerait les fonctions cognitives via une augmentation de la perfusion cérébrale et une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral, qui est une cause de trouble neurocognitif (Colcombe et Kramer 2003 ; Lee et al. 2003).

3.2.2 L'hypothèse métabolique

L'hypothèse dite métabolique (ou circulatoire) stipule que la stimulation de la fonction cardiorespiratoire par l'activité physique régulière aérobie engendrerait une augmentation du flux sanguin cérébral, qui permettrait une meilleure oxygénation du système nerveux central. Cette hypothèse, présentée par Dustman et al. (1994) suppose que : du fait des besoins importants des tissus cérébraux en glucose, en oxygène, et du fait qu'un approvisionnement suffisant de ces substrats semble indispensable pour le métabolisme neuronal, les changements directs dans la fonction cardiovasculaire affecteraient directement le fonctionnement du système nerveux central. Ainsi, l'activité physique régulière aérobie pourrait ralentir la vitesse à laquelle se produisent les altérations du métabolisme neuronal pendant le processus de vieillissement. Actuellement, cette hypothèse présente un intérêt croissant du fait de la relation positive observée entre le niveau maximal de l'aptitude aérobie (correspondant au débit maximal d'oxygène par unité de temps appelé VO_2max), les fonctions cognitives et la structure cérébrale, aussi bien chez des populations vieillissantes (Bullitt et al. 2009 ; Colcombe et al. 2003 ; Erickson et al. 2009, 2011) que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Burns et al. 2008 ; Vidoni, Honea, Billinger, Swerdlow, & Burns, 2012).

3.2.3 L'activité physique régulière de type aérobie

Chez l'être humain, l'activité physique régulière de type aérobie semble être une activité à fort impact pour retarder les processus neurodégénératifs (voir pour une revue complète Sale et al. 2014). Des données scientifiques montrent des effets positifs de l'activité physique régulière de type aérobie intense (comme la marche, le vélo ou le rameur) sur les cognitions (meilleures mémoire et fonctions exécutives), la neuroplasticité (dans la région frontale et l'hippocampe) et l'aptitude cardiorespiratoire maximale (VO_2max) chez les personnes âgées et les sujets présentant une démence (Baker et al. 2010 ; Fang Yu 2011 ; Ben-Sadoun et al. 2015a).

[8] Les mots apparaissant en bleu dans le corps de texte correspondent à des liens hypertexte dans le document pour la version electronique.

Des études animales ont montré des effets positifs de l'activité physique régulière de type aérobie d'intensité modérée à intense sur le métabolisme aérobie cérébral, qui peut réduire les altérations du métabolisme bioénergétique (p.ex., augmentation du fonctionnement des mitochondries dans les cellules du cerveau ; Marques-Aleixo et al. 2012).

L'activité physique régulière aérobie aurait aussi des effets sur la neuroplasticité cérébrale. En effet, le vieillissement normal entraine une diminution du renouvellement des cellules du cerveau, (notamment dans l'hippocampe, Van Praag et al. 2005), or l'activité physique régulière aérobie semble favoriser la neurogénèse chez les rongeurs jeunes comme chez les plus âgés. Chez les rongeurs âgés, l'activité physique régulière aérobie permettrait d'augmenter le nombre de nouvelles cellules du cerveau jusqu'à des valeurs similaires à celles observées chez des jeunes rongeurs sédentaires (Um et al. 2011 ; Van Praag et al. 2005).

Elle aurait aussi des effets angiogéniques chez les rongeurs jeunes (surface et périmètre des vaisseaux sanguins ; Van Praag et al. 2005) et âgés via une augmentation des taux de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor,* un facteur angiogénique) et une augmentation de la densité des micro-vaisseaux (Ding et al. 2006).

Chez les rongeurs âgés et pour les modèles de maladie d'Alzheimer, l'activité physique régulière aérobie stimulerait la neurogénèse par l'augmentation des taux des neurotrophines : le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), le NGF (*Nerve Growth Factor*) et le CREB (*C-AMP Response Element-binding protein ;* Um et al. 2011). Ces neurotrophines joueraient un rôle dans la survie des neurones ainsi que la croissance et la différenciation des nouveaux neurones.

Enfin, l'activité physique régulière aérobie semble également avoir des effets de régulation positive des différentes cascades moléculaires pathologiques en jeu dans les modèles murin de la maladie d'Alzheimer (pour plus de détail voir Belarbi et al. 2011 ; Um et al. 2011).

3.2.4 Quelle intensité d'activité physique régulière aérobie dans les troubles neurocognitifs ?

Une des notions importantes lorsque nous parlons d'activité physique régulière aérobie est la notion de maitrise de l'intensité de l'exercice aérobie réalisé. Mais comment contrôler l'intensité de l'exercice chez l'homme ? La mesure directe de l'aptitude cardiorespiratoire (VO_2) et de l'aptitude cardiorespiratoire maximale (VO_2 max) nécessite du matériel onéreux et très encombrant au niveau des voies aériennes. Du fait d'une relation linéaire positive entre le VO_2 et la Fréquence Cardiaque (FC, Massé-Biron & Préfaut 1994), les cardio fréquencemètres sont utilisés pour suivre l'intensité de l'exercice. Usuellement, c'est la fréquence cardiaque dite de réserve qui est utilisée pour sa plus grande fiabilité à travers la méthode Karvonen (Larry et al. 2015). Cette approche est toutefois plus simple d'utilisation pour les exercices non-intermittents qu'intermittents.

$$FC_{réserve} = FC_{maximum} - FC_{repos}$$

Ainsi, lorsque nous parlons de cible de fréquence cardiaque pour une activité aérobie donnée, par exemple à 50%$FC_{réserve}$, la fréquence cible sera :

$$FC_{cible\ 50\%} = FC_{repos} + 0.5FC_{réserve}$$

Ainsi, selon Wilkins (2013) un exercice physique non-intermittent de type aérobie est considéré de la manière suivante :

Intensité légère pour $\boldsymbol{FC_{cible}} \leq FC_{repos} + 0.39FC_{réserve}$

Intensité modérée pour $FC_{repos} + 0.39FC_{réserve} < \boldsymbol{FC_{cible}} \leq FC_{repos} + 0.59FC_{réserve}$

Intensité élevée pour $\boldsymbol{FC_{cible}} > FC_{repos} + 0.59FC_{réserve}$

Intensité maximale = VO_2max pour $FC_{cible} = FC_{maximum}$.

L'évaluation des capacités d'exercice aérobie peut être évaluée de différentes façons. Un des tests de référence, pour les populations âgées sédentaires ou pathologiques, est le test de marche de 6 minutes (TDM 6, ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002). Celui-ci est normalement réalisé sur terrain plat classique mais il peut également être réalisé sur tapis de marche (Laskin et al. 2007).

Chez les sujets présentant des troubles neurocognitifs, la plupart des études s'intéressant à l'activité physique régulière aérobie n'impose pas spécifiquement une intensité d'exercice (voir pour revue Yu 2011 et tableau 1). Toutefois, ces interventions rapportent des effets positifs sur les symptômes dépressifs, l'humeur, le niveau global de cognition, les activités de vie quotidienne (Venturelli et al. 2011) et les performances physiques (Roach et al. 2011 ; Venturelli et al. 2011 ; Yu et al. 2011).

L'activité physique aérobie régulière semble un bon moyen d'améliorer les performances cognitives, physiques et l'humeur des sujets présentant des troubles neurocognitifs. Cette amélioration est liée à l'augmentation de la neuroplasticité et à la néoangiogénèse, notamment dues à l'augmentation de production de BDNF, NGF et IGF1. Pour qu'elle soit efficace, il semble que l'activité physique régulière doive être au moins modérée avec une fréquence cardiaque cible d'au moins 55% de la fréquence cardiaque de réserve [$\boldsymbol{FCcible = FCrepos + 0.55FCr}$] (Brisswalter et al. 2002)**.**

Tableau 1 : Récapitulatif des études portant sur l'activité physique régulière aérobie dans le cadre du traitement de la maladie d'Alzheimer.

D'après (Ben-Sadoun 2016)

Auteurs	Design / population	Intervention	Principaux résultats
activité physique régulière aérobie et maladie d'Alzheimer			
Roach et al. 2011	Etude contrôlée randomisée Alzheimer Nombre = 82 Age : 88 MMSE : 10,1	16 semaines Groupe exercice : activité physique régulière aérobie (marche) + entraînement en force, souplesse et mobilité, 5 fois 1 heure par semaine Groupe marche : activité physique régulière aérobie, 5 fois 30 minutes par semaine Groupe social : conversation, réminiscence thérapie, exercice cognitif, 5 fois 30 minutes par semaine	Amélioration de la mobilité pour le groupe exercice (*ACIF*) Diminution de la mobilité pour les groupes marche et social Pas de modification de l'aptitude aérobie pour les trois groupes (*TDM 6*)
Venturelli et al. 2011	Intervention pré-test post-test Alzheimer Nombre = 82 Age : 84 MMSE : 12,5	24 semaines Groupe exercice : activité physique régulière aérobie, 4 fois 1 heure par semaine ("marche à son propre rythme"). Groupe contrôle : activités ludiques et thérapie musicale	<u>Pour le groupe exercice :</u> Amélioration de la performance aérobie (*TDM 6*) Amélioration dans les ADL (*Barthel index*) Maintien du niveau global cognitif (*MMSE*) <u>Pour le groupe contrôle :</u> Diminution du niveau global cognitif et de la performance aérobie Pas de changement dans les ADL
activité physique régulière aérobie d'intensité élevée et maladie d'Alzheimer			
Palleschi et al. 1996	Intervention pré-test post-test Alzheimer Nombre = 15 Age : 74 MMSE : 18 à 21	12 semaines activité physique régulière aérobie, 3 fois 30 minutes par semaine, sur vélo dont 20 minutes à 70 % de la FC max Pas de groupe contrôle	Amélioration des fonctions cognitives
Kemoun et al. 2011	Etude contrôlée randomisée Alzheimer Nombre = 33 Age : 82 MMSE : 12,75	15 semaines Groupe exercice : activité physique régulière aérobie, 3 fois 1 heure par semaine, (marche dont 40 minutes à 60-70 % de la FCréserve) Groupe contrôle : soins courant	<u>Pour le groupe exercice</u> : Amélioration du niveau global de cognition (*ERFC*) Amélioration de la performance à la marche (10 mètres) Relation linéaire positive entre ces deux paramètres <u>Pour le groupe contrôle :</u> Diminution aux tests cognitif et physique
Baker et al. 2010	Etude contrôlée randomisée MCI Nombre = 33 Âge : 70 MMSE : 27,45	25 semaines Groupe exercice : activité physique régulière aérobie, les 6 premières semaines, augmentation progressive de l'intensité d'entraînement : de 4 fois 45 minutes par semaine à 75 % de la FCréserve à 4 fois 60 minutes à 85 % de la FCréserve, puis maintien jusqu'à la fin (tapis de course, bicycle, rameur, vélo elliptique) Groupe contrôle : programme d'étirements	<u>Pour le groupe exercice :</u> Amélioration de l'aptitude aérobie (test d'effort aérobie) et des processus exécutifs Régulation à la hausse des facteurs neurotrophiques (BDNF et IGF-1) Tendance à la diminution des taux plasmatique de l'Aβ <u>Pour le groupe contrôle :</u> Tendance à la diminution de l'aptitude cardiorespiratoire, des fonctions cognitives, de l'expression des facteurs neurotrophiques Tendance à l'augmentation des taux plasmatique de l'Aβ

<u>Légende :</u> La partie « activité physique régulière aérobie et maladie d'Alzheimer » expose les études qui ne contrôlent pas l'intensité d'effort à l'entraînement. La partie « activité physique régulière aérobie d'intensité élevée et maladie d'Alzheimer » expose les études qui imposent l'exercice intense. MMSE = Mini Mental State Examination ; ACIF = The acute care index of function ; TDM 6 = Test De Marche sur 6 minutes ; ADL = Activity of Daily living ; FC = Fréquence Cardiaque ; FCréserve = Fréquence Cardiaque de réserve ; ERFC = Évaluation Rapide des Fonctions Cognitives ; MCI = Mild Cognitive Impairment BDNF = Brain-Derived Neurotrophic Factor ; IGF-1 = Insulin-like Growth Factor 1.

3.3 Serious games et troubles neurocognitifs

Un jeu vidéo est un défi mental ludique, joué avec une technologie informatisée.

Le tout premier jeu vidéo de l'histoire est généralement attribué à Alexander Douglas. En 1952 dans le cadre de sa thèse de mathématique à l'université de Cambridge, Douglas programma sur l'Electronic Delay Storage Automatic Calculator (EDSAC ; un des premiers ordinateurs) son jeu Noughts and Crosses, plus connu aujourd'hui sous le nom d'OXO (figure 15).

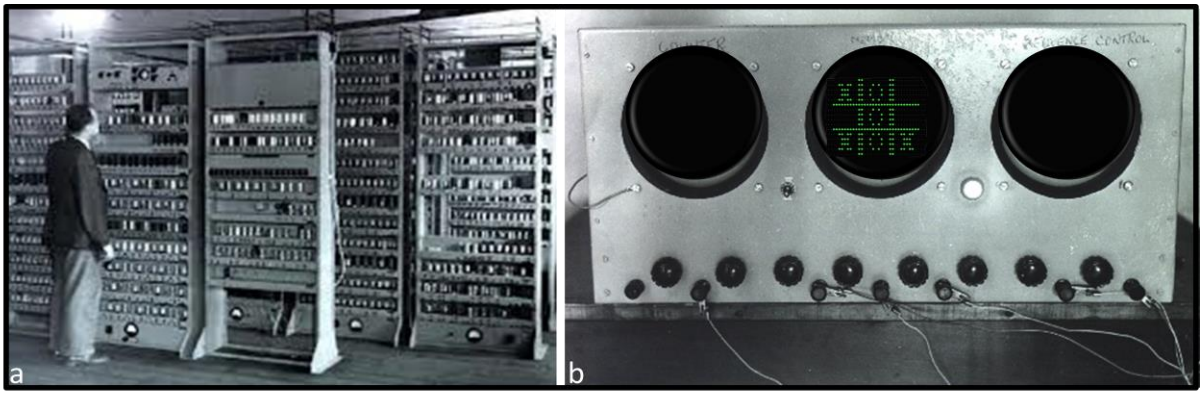


Figure 15 : a) l'EDSAC de Cambridge ; b) représentation de l'affichage de Noughts and Crosses sur l'un des trois écrans à tube cathodique de l'EDSAC.

Néanmoins l'utilisation de ce jeu restera à l'époque cloisonnée au cadre de la thèse et ce n'est qu'en 1961 que l'équipe de Steve Russell propose « Spacewar! », fonctionnant sur l'ordinateur PDP-1 (figure 16).



Figure 16 : Spacewar! fonctionnant sur le PDP-1 du musée de l'histoire de l'ordinateur en 2007.

« Spacewar! » est ainsi le premier jeu vidéo diffusé en dehors d'un institut de recherche et au-delà de l'endroit où il a été créé.

C'est dans les années 1970 que les jeux vidéo commencent à toucher réellement le grand public avec les jeux de bornes d'arcade tel que Pong (1972), Space Invaders (1978), Pac-Man (1980) ou encore

Donkey Kong (1981). La diffusion de masse se fait ensuite dans les années 1980 avec l'arrivée en 1983 de la console SEGA SG-1000 au Japon puis en 1984 de la première console de salon largement vendue dans le monde, la Nintendo Entertainment system (NES). Avec cette diffusion de masse s'opère une diversification importante des types de jeux avec, par exemple, 24 grands types de défis de jeux identifiés (pour plus de précision voir Djaouti et al. (2008). Plus récemment encore, l'arrivée sur le marché de la Nintendo® Wii® en 2006 (interaction via une commande intégrant des accéléromètres trois dimensions) suivi en 2010 par la Microsoft® Kinect® (interaction via une captation vidéo 3D des mouvements du joueur), démocratise des modes de commandes de jeux vidéos visant la réalisation d'exercices physiques appelés **exergames**.

Djaouti et al. (2011) nous apprennent que le terme **serious game** apparait pour la première fois dans les années 1970 sous la plume d'Abt, universitaire États-Unien d'Amérique dans un ouvrage universitaire intitulé « Serious games ». Dans cet ouvrage, Abt avance l'idée d'établir un lien entre des jeux de rôle ou de stratégie, et des domaines sérieux tels que la pédagogie, l'industrie ou l'armée. A ce moment-là, les serious games faisaient uniquement référence aux jeux et pas aux jeux vidéo. Les premiers jeux vidéo sérieux apparaissent au début des années 1970 avec des applications dans le domaine pédagogique. Ils reprendront totalement à leur compte le terme de « serious game » au début des années 2000.

Devant le potentiel de l'outil informatique et sa diffusion rapide dans la société, c'est l'armée qui s'est emparée des serious games dans les années 1980. Par la suite, sont apparus les serious games à destination de la jeunesse afin de développer l'esprit civique et l'éducation. Ainsi, selon Zyda (2005a), les domaines d'application des serious games sont vastes et peuvent répondre à plusieurs objectifs. Leur développement constitue un processus dynamique qui, en fonction de divers enjeux (par exemple, économiques, politiques et technologiques), élargit continuellement son champ d'application.

D'après Djaouti et al. (2011), à ce jour, les principaux types de serious games sont les serious game de type:

- advergame : publicitaire (domaine du marketing) ;
- informative game : informatif / actualité (domaine de l'information) ;
- militant game : militant (domaine militant) ;
- military game : militaire (domaine militaire) ;
- game for health : santé (domaine santé);
- edugame : ludo éducatif (domaine éducation / formation).

3.3.1 Qu'est-ce qu'un serious game ?

Une première tentative de définition du serious game appliqué au jeu vidéo a été formulée par Ben Sawyer (citée par Alvarez 2007) qui indique en 2004 qu'il s'agit d'applications informatiques, réalisées par « *des développeurs, des chercheurs, des industriels, qui regardent comment utiliser les jeux vidéo et les technologies associées en dehors du divertissement* ». Zyda (2005a) propose la première définition précise en présentant le serious game comme « *un défi cérébral, joué avec un ordinateur selon des règles spécifiques, qui utilise le divertissement en tant que valeur ajoutée pour la*

formation et l'entraînement dans les milieux institutionnels ou privés, dans les domaines de l'éducation, de la santé, de la sécurité civile, ainsi qu'à des fins de stratégie de communication ». Plus récemment, Alvarez (2007), propose une définition plus complète encore : *« Application informatique, dont l'intention initiale est de combiner, avec cohérence, à la fois des aspects sérieux (Serious) tels que, de manière non exhaustive et non exclusive, l'enseignement, l'apprentissage, la communication, ou encore l'information, avec des ressorts ludiques issus du jeu vidéo (Game). Une telle association, qui s'opère par l'implémentation d'un "scénario pédagogique", qui sur le plan informatique correspond à implémenter un habillage (sonore et graphique), une histoire et des règles idoines, a donc pour but de s'écarter du simple divertissement. Cet écart semble indexé sur la prégnance du « scénario pédagogique », dont les objectifs sur le plan formel se confondent avec ceux du jeu vidéo ».*

Selon Ben-Sadoun (2016), en ce basant sur les travaux d'Alvarez (2007), « tout l'enjeu d'un serious game réside dans l'incorporation d'un scénario pédagogique pour obtenir une harmonie parfaite entre les aspects ludiques et les aspects pédagogiques. Plus la prégnance du scénario pédagogique est faible, plus le jeu tendrait vers du divertissement, jusqu'à sa limite : sortir de la notion de serious game pour devenir jeux vidéo. Au contraire, plus elle est forte, plus le jeu tendrait vers de l'apprentissage, jusqu'à sa limite : sortir de la notion de serious game pour devenir logiciel informatique pour l'apprentissage. De ce fait, sans connaitre l'intention initiale du concepteur, il peut quelque fois être difficile de savoir si un jeu est un jeu vidéo ou un serious game ».

Il nous semble néanmoins possible et souhaitable que ces deux aspects (pédagogique et ludique) n'évoluent pas nécessairement en sens opposé lors de la conception d'un serious game. Ainsi, de ce point de vue, le serious game idéal serait un serious game au sain duquel le scénario pédagogique est tellement bien intégré qu'il en devient invisible pour le joueur et passe pour un jeu vidéo sans objectif sérieux.

3.3.2 Serious games, jeux videos et stimulation cognitive

Les premier travaux s'intéressant à l'utilisation des outils numériques pour la stimulation cognitive apparaissent au début des années 2000 avec notamment en 2001 la création du site internet http://www.happyneuron.fr/ avec la participation de l'équipe du Dr Croisile du CMRR[9] de Lyon. Ce site propose depuis lors une large gamme de mini serious games visant à stimuler différents domaines de la cognition (mémoire, attention, langage, logique et capacités visuo-spatiales). Aucune étude de validation n'a cependant été publiée à notre connaissance concernant l'efficacité de ces mini serious game sur une population spécifiquement atteinte de troubles neurocognitifs. Ce n'est qu'à partir des années 2010 qu'apparaissent les premiers travaux de validation de serious game chez les sujets présentant des troubles neurocognitifs avec notamment le projet MINWii (Benveniste et al. 2012) et plus récemment avec le projet « Kitchen and cooking » (Manera et al. 2015).

Les cognitions stimulées par les jeux vidéo dépendent du type de jeu vidéo (Basak et al. 2008 ; Powers et al. 2013 ; Toril et al. 2014). Les jeux vidéo peuvent favoriser la neuroplasticité quel que soit l'âge (Basak et al. 2011; Hyun et al. 2013; Kühn et al. 2014). Les jeux vidéo d'action, nécessitant au joueur de déplacer son avatar pour éviter des projectiles et tirer pour détruire des cibles (souvent

[9] Centre Mémoire de Ressource et de Recherche

joués à la première ou troisième personne), semblent améliorer plusieurs habilités cognitives et perceptives, telles que l'attention visuospatiale et sélective (Green et Bavelier 2003, 2007 ; Dye et al. 2009b ; Belchior et al. 2013), les processus de traitement de l'information (Dye et al. 2009a) et la mémoire de travail (Colzato et al. 2013). De plus, les jeux vidéos de réflexion ou mini-jeux de résolution de problèmes sont très répandus et semblent améliorer les fonctions exécutives et les processus de traitement de l'information chez les sujets âgés (Nouchi et al. 2012). Ainsi, dès 2014 Robert et al. (2014) ont publié des recommandations concernant l'utilisation des serious games pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées. Cet intérêt semble se confirmer au fil du temps avec notamment la récente méta-analyse de Hill et al. (2017) basée sur 17 études qui met en évidence un effet faible à moyen sur la cognition globale, l'attention, la mémoire de travail, l'apprentissage et la mémoire chez les patients présentant une atteinte de type MCI.

L'utilisation de serious games comme outils de stimulation des patients présentant des troubles neurocognitifs, notamment à des stades débutant (trouble neurocognitifs mineurs, et trouble neurocognitifs majeur stade léger) semble une méthode de prise en charge prometteuse. Elle semble notamment intéressante pour la stimulation des fonctions exécutives.

3.4 Les approches combinées

3.4.1 L'environnement enrichi

L'hypothèse de l'enrichissement cognitif (Hertzog et al. 2008), stipule que « l'ensemble des comportements d'un individu (incluant l'activité cognitive, sociale, physique et d'autres comportements) va avoir un impact significativement positif sur le niveau de fonctionnement effectif de notre cerveau aux âges les plus avancés ». Cette hypothèse assigne un rôle clef à l'entraînement cognitif, l'activité physique (activité physique régulière de type aérobie d'intensité modérée à intense), l'engagement social, les émotions et la personnalité. Ces facteurs sont supposés moduler la neuroplasticité des sujets quel que soit l'âge. De ce fait, une amélioration du fonctionnement cognitif et un ralentissement du déclin cognitif peuvent être possibles même si les comportements d'enrichissement ont débuté à un âge avancé. Une des idées de l'hypothèse de l'enrichissement cognitif est de concevoir des environnements enrichis pour stimuler simultanément plusieurs facteurs (par exemple, les cognitions associées à de l'activité physique), dans le but d'optimiser le fonctionnement du cerveau). Ainsi, chez les sujets âgés sains, la combinaison d'un entraînement cognitif et d'un exercice physique (non en lien mais réalisés simultanément ou alternativement) permet une amélioration des performances cognitives supérieure au même entraînement physique ou cognitif réalisé seul (Fabre et al. 2002).

3.4.2 L'exergaming comme modèle d'environnement enrichi

L'idée d'utiliser les jeux vidéo comme environnement enrichi est très récente (Anderson-Hanley et al. 2012 ; Maillot et al. 2012). Elle dérive du fait que les jeux vidéo sont intrinsèquement divertissants et peuvent impliquer de l'activité physique (exergame), conduisant à des effets

synergiques sur les fonctions cognitives et la neuroplasticité (Anderson-Hanley et al. 2012 ; Maillot et al. 2012 ; Ben-Sadoun et al. 2015a).

Les exergames (par exemple, « Wii™ Sport ») utilisent généralement des dispositifs de capture des mouvements tels que la Wii™ et la Kinect™. Des études chez les sujets âgés ont montré des effets positifs des exergames sur les émotions (par exemple, meilleure qualité de vie ressentie et réduction des symptômes dépressifs), l'aptitude physique (par exemple, amélioration de la force, de la souplesse et des performances aérobies), les fonctions exécutives et des processus de traitement de l'information (Rosenberg et al. 2010 ; Maillot et al. 2012). Toutefois, la plupart des exergames existants induisent une activité physique régulière de type aérobie d'intensité légère (Taylor et al. 2012). Ce phénomène est principalement dû au fait que les systèmes de type Wii™ et Kinect™ sont limités dans leur capacité de capture du mouvement en profondeur, ce qui a pour conséquence d'impliquer des mouvements stationnaires principalement à partir des membres supérieurs (Taylor et al. 2012). Le cybercycle utilisant l'« Expresso® HD bike » (courses virtuelles jouées sur vélo d'appartement) cible spécifiquement l'entraînement aérobie. L'activité physique régulière de type aérobie intense sur cybercycle, chez les personnes âgées (et chez quelques sujets présentant un MCI), améliore les fonctions exécutives et régule à la hausse les facteurs de neuroplasticité, plus qu'une même activité physique régulière de type aérobie seule (Anderson-Hanley et al. 2012).

4 Ce que nous retenons de l'état de l'art

Les troubles neurocognitifs correspondent à une entité nosologique regroupant un large panel de pathologies. L'étiologie la plus fréquente est à ce jour la maladie d'Alzheimer. Ces pathologies se caractérisent par une évolution progressive s'inscrivant dans un continuum allant du stade préclinique au trouble neurocognitif majeur en passant par le trouble neurocognitif mineur. Sur le plan symptomatique, trois grandes catégories de symptôme sont présents : les troubles cognitifs et les troubles du comportement qui en s'associant ont pour conséquence une perte d'autonomie dans les activités complexes (dites instrumentales) puis élémentaires de la vie quotidienne.

Parmi les fonctions cognitives atteintes, les fonctions exécutives semblent être touchées précocement. Or, ces fonctions sont particulièrement importantes dans leurs différentes composantes. La **mémoire de travail**, permet d'intégrer et de traiter les informations venues de notre environnement. L'**attention** et le **contrôle inhibiteur** permettent de sélectionner les informations pertinentes et de négliger les informations parasites. La **flexibilité mentale** permet de passer alternativement d'une tâche à une autre. Les fonctions de haut niveau enfin que sont les capacités de **planification**, de **raisonnement** et de **résolution de problème**, permettent la compréhension du fonctionnement de notre environnement et l'intégration à celui-ci. Les fonctions exécutives constituent donc des fonctions cognitives indispensables à la réalisation d'un comportement autonome et socialement adapté. Elles sont ainsi centrales dans les comportements orientés vers un but, c'est-à-dire les comportements volontaires des sujets visant à la réalisation d'objectifs, qu'ils soient concrets ou abstraits, proches ou lointains.

La prise en charge thérapeutique des troubles neurocognitifs comprend deux axes (figure 17).

Le premier axe comprend les prises en charge médicamenteuses spécifiques et non spécifiques. Les traitements spécifiques se limitent à ce jour à deux classes de molécules : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes NMDA. Les traitements non spécifiques regroupent les molécules utilisées pour le traitement des symptômes psycho comportementaux comme les anxiolytiques, les antidépresseurs ou les neuroleptiques.

Le second axe comprend les prises en charge non médicamenteuses. Comme présenté précédemment, elles comprennent les actions centrées sur la cognition, l'activité physique, les affects, l'environnement et les aidants.

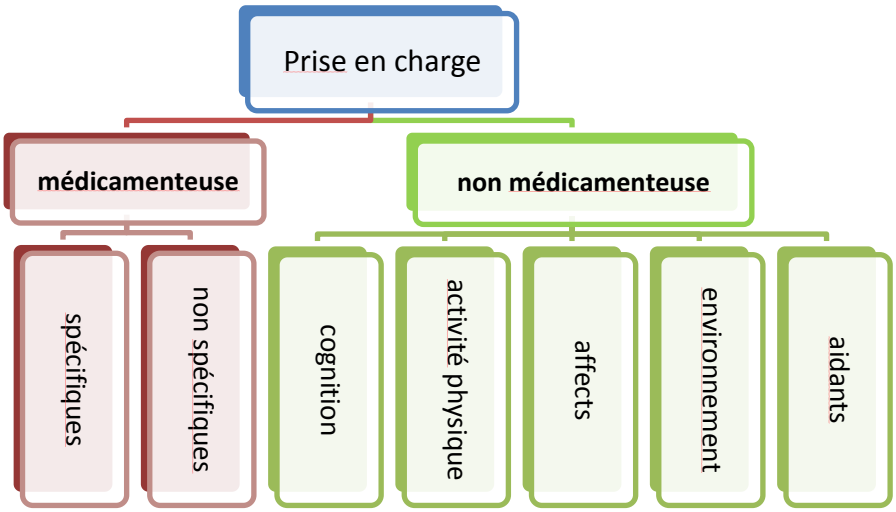


Figure 17 : Axes de prise en charge thérapeutique des troubles neurocognitifs.

L'entraînement cognitif a montré son intérêt dans le maintien voire l'amélioration de certaines fonctions cognitives telles que les fonctions exécutives dans les troubles neurocognitifs. Toutefois, aujourd'hui, la présence nécessaire et permanente du thérapeute reste une limite majeure de l'application de ce type d'approche auquel pourrait pallier l'utilisation des outils numériques.

De même, l'activité physique régulière semble permettre une amélioration du fonctionnement général d'un individu quel que soit son âge. Cette amélioration s'observe à travers plusieurs facteurs, notamment, le bien être, la santé perçue, l'état émotionnel, les performances physiques et certaines fonctions cognitives clefs du maintien de l'autonomie telles que les fonctions exécutives.

Les approches combinant activité physique et entraînement cognitif semblent intéressantes et relever de processus synergique entre ces deux activités. Cela peut d'ailleurs s'intégrer dans le modèle d'enrichissement cognitif (Hertzog et al. 2008) pour lequel l'utilisation de serious game, notamment de type exergame, nous apparait comme un modèle d'usage pertinent.

De plus, la dimension motivationnelle et éducative dans l'initiation et le maintien de l'activité à plus long terme est fondamentale. En effet, les conditions organisationnelles, notamment la présence ou non d'un thérapeute et l'activité individuelle ou en groupe, semblent moduler le maintien d'un mode de vie « thérapeutique et vertueux » sur le long terme. Ainsi, l'utilisation d'outils numériques adaptés pourrait être un facteur supplémentaire de modulation de l'adhésion au long cours à la prise en charge.

Chapitre III Approche clinique intégrative utilisant les serious exergames

Ce chapitre présente notre approche théorique clinique intégrative combinant exercice physique et entraînement cognitif via l'utilisation de serious exergames. Il s'agit surtout de l'approche d'un clinicien qui s'est ouvert à la recherche notamment devant le constat d'un manque de solutions thérapeutiques à proposer lors de nos consultations mémoires. En effet, les propositions médicamenteuses n'ont pas abouti depuis près de 15 ans malgré les efforts colossaux d'investissement réalisés au niveau académique et industriel de par le monde. Quant aux propositions non médicamenteuses, elles restent souvent limitées à une prise en charge en groupe et pour des patients à des stades où la maladie a déjà eu des conséquences fonctionnelles dommageables pour le patient et son entourage. La vision globale de ce travail est donc une approche clinique et thérapeutique visant à fournir de nouvelles techniques de soins pour les patients atteints de troubles neurocognitifs et notamment de maladie d'Alzheimer aux stades précoces.

Nous proposons une approche intégrative utilisant les serious exergames pour la prise en charge des patients présentant des troubles neurocognitifs. En effet, comme présenté dans la figure 24, nous pensons que le serious exergame est un outil permettant d'allier la prise en charge cognitive et physique avec un impact positif sur les affects des patients.

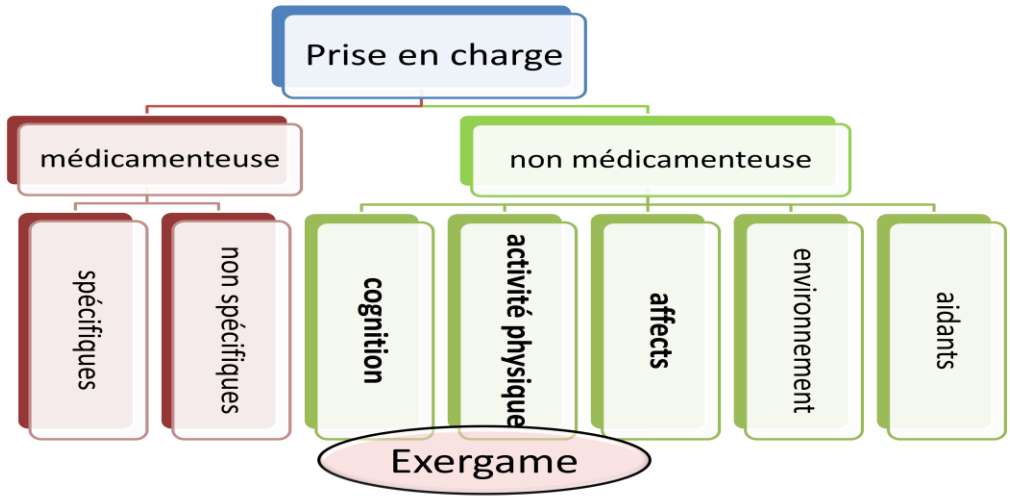


Figure 18 : Place des serious exergames dans le schéma global de prise en charge des troubles neurocognitifs.

Cette approche intègre plusieurs aspects de la prise en charge des patients. Elle propose une stimulation multimodale globale sur le plan physique et cognitif en renforçant les affects positifs des patients. Elle propose également une évaluation régulière des performances physiques et cognitives qui facilitent le suivi pour le praticien mais qui permette également, par un retour direct de ses performances au patient, une véritable autonomisation de ce dernier concernant sa prise en charge (figure 25).

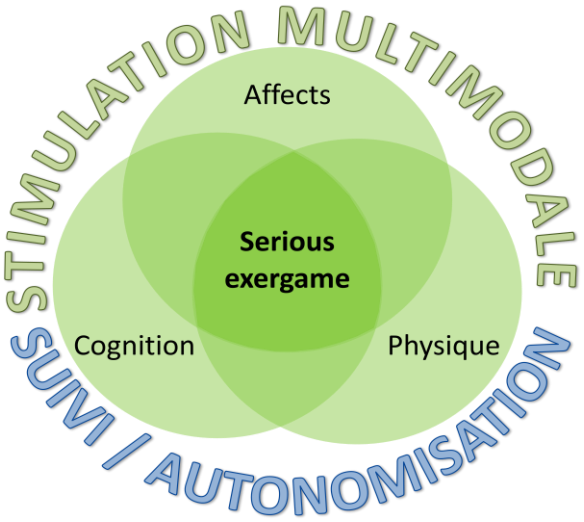


Figure 19 : Les différents aspects de la prise en charge des patients atteints de troubles neurocognitifs pris en compte dans notre approche intégrative.

Proposée précocement au décours de l'évolution des troubles neurocognitifs majeurs (figure 26 courbe d) voire dès le stade de troubles neurocognitifs mineurs (figure 26 courbe c), cette approche intégrative a pour but de ralentir l'évolution du trouble neurocognitif, permettant ainsi le maintien prolongé de l'autonomie du patient.

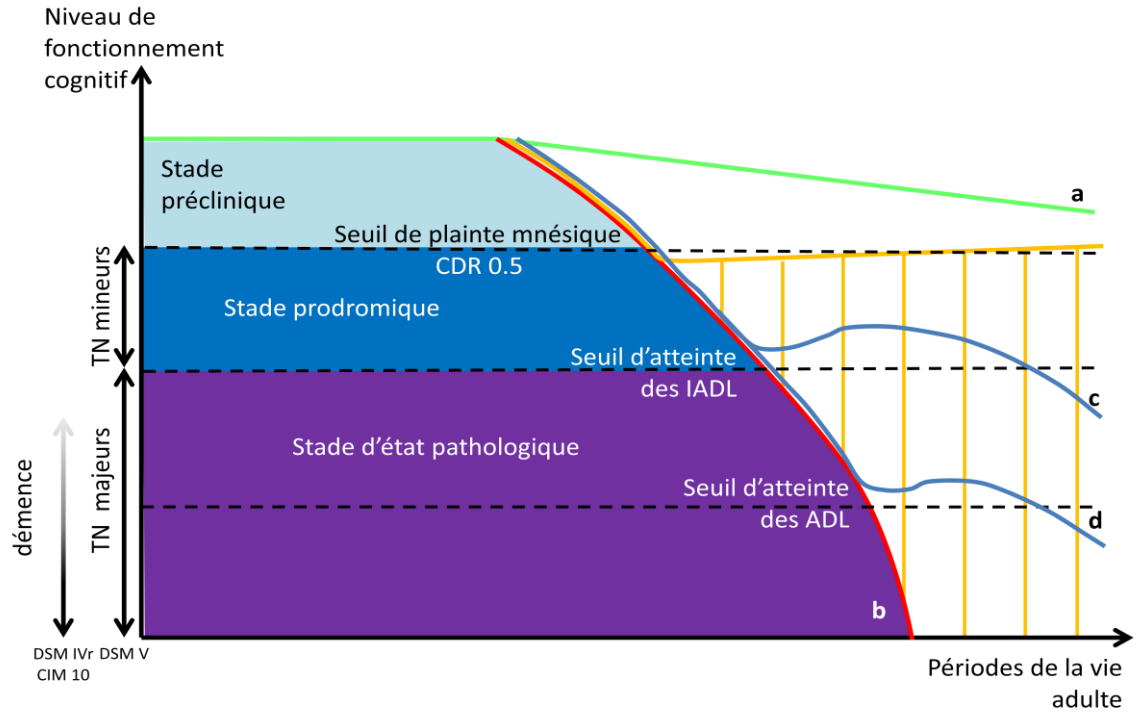


Figure 20 : Impact visé par notre approche intégrative sur l'évolution du déclin cognitif dans les troubles neurocognitifs.

Légende : TN = trouble neurocognitif ; a = vieillissement cognitif normal théorique ; b = déclin cognitif pathologique ; c et d représentent des évolutions possibles du trouble neurocognitif avec l'utilisation du serious exergame. DSM IVr et DSM V = critères diagnostic de la 4ème version révisée et de la 5ème version du manuel de diagnostic de l'association américaine de psychiatrie. CIM 10 = 10ème version de la classification internationale des maladies. La zone hachurée représente l'ensemble des évolutions possibles d'un trouble neurocognitif mineur et comprend donc l'évolution possible des MCI.

1 Stimulation multimodale

Comme nous le déduisons de notre état de l'art, l'intérêt majeur de l'utilisation des serious exergames dans la stimulation des patients réside dans le fait que les serious exergames constituent un modèle d'environnement enrichi au sein duquel on peut associer exercice physique et entraînement cognitif au cours de la même activité. Cette activité aura quant à elle un impact positif sur les affects des patients notamment en valorisant l'estime de soi et en diminuant le syndrome apathique.

1.1 Exercice physique

L'utilisation du serious exergame permettrait un maintien de l'intensité physique au cours du temps en jouant notamment sur la motricité orientée vers un but. En effet, comme nous l'avons décrit précédemment, la réalisation d'une activité orientée vers un but, telle que la volonté de maintenir son niveau de fonctionnement cognitif par l'utilisation de technique de stimulation (via le serious exergame par exemple) nécessite pour être initié, l'apport d'éléments de motivation qui peuvent entre autres être apportés par le jeu (plaisir de jouer, visualisation de ses performances). L'amélioration des performances, potentialisée par l'environnement enrichi, étant par la suite un facteur de motivation supplémentaire (cercle vertueux, figure 27).

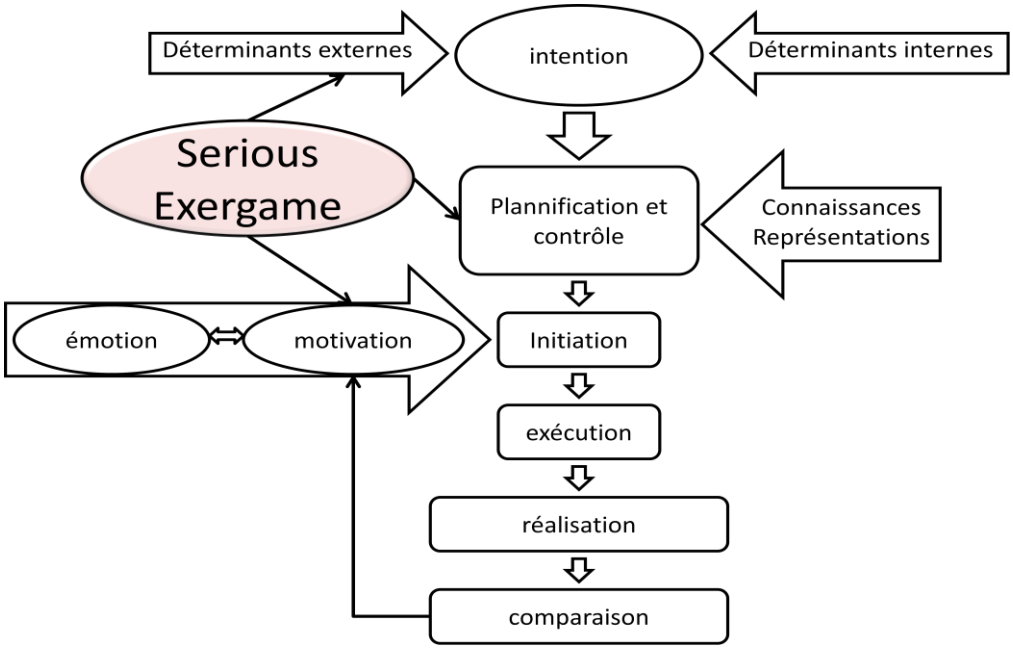


Figure 21 : Impact possible du serious exergame dans le modèle de motricité orienté vers un but.

En s'appuyant sur les données actuelles de la littérature scientifique (cf chapitre II § 3.2.4 p 33), l'objectif d'exercice physique serait un travail de type aérobie régulier. Afin d'obtenir une efficacité, nous proposons de cibler au moins 3 séances par semaine à une intensité aérobie cible modérée soit entre 40 et 60% de la fréquence cardiaque de réserve, idéalement au-delà de 55% de fréquence cardiaque de réserve.

1.2 Entraînement cognitif

L'entraînement cognitif intégré au serious game à travers le scénario pédagogique est un autre élément important de notre approche. Comme nous l'avons expliqué dans notre état de l'art, cette approche d'entraînement cognitif a montré un impact positif sur la prise en charge des patients. Compte tenu de l'atteinte précoce des fonctions exécutives dans les troubles neurocognitifs, ce sont ces fonctions qu'il nous semble important de stimuler en priorité dans un programme d'entraînement cognitif. Le jeu vidéo est un très bon outil d'entraînement des fonctions exécutives. En effet, il sollicite les fonctions exécutives support telles que la mémoire de travail (notamment visuo spatiale qui est la principale entrée d'information dans un jeu vidéo), le contrôle inhibiteur via l'attention sélective (stimulation de la concentration afin de réaliser l'objectif proposé par le jeu vidéo), la flexibilité mentale et notamment les capacités d'alternance (charge cognitive variable selon le scénario de jeu proposé). Les fonctions exécutives de haut niveau comme le raisonnement sont également largement mises à l'épreuve. Le scénario de jeu utilisé aura donc une influence importante sur les fonctions stimulées. Par exemple, un jeu de simulation de course automobile de type *Gran Tursimo*® stimulera particulièrement les capacités visuo-spatiales, et l'attention mais, de manière très décroissante, le raisonnement. En revanche, un jeu de gestion de ressource de type *Sim City*© stimulera plus particulièrement le raisonnement et la créativité (voir chapitre II §3.3.2 p38).

1.3 Stimulation des affects

Nous pensons que l'utilisation de serious exergames peut également être un bon outil de stimulation des affects. En effet, la réalisation d'une activité nouvelle, quelle qu'elle soit est un élément valorisant pour l'individu. Le fait que cette nouvelle activité intègre un exercice physique est un élément permettant de renforcer la valorisation de l'estime de soi, notamment chez des patients ayant souvent une activité physique limitée.

Cette hypothèse est notamment sous-tendue par le fait que la réalisation d'une activité physique procure sur le plan neuronal, des récompenses notamment dopaminique qui ont un impact dans le renforcement de la motivation et la prise de plaisir.

1.4 Suivi et autonomisation

L'intégration des serious exergames comme outils de prise en charge routinier des patients atteints de troubles neurocognitifs pourrait avoir un intérêt majeur en ce qui concerne l'évaluation des capacités cognitives de par leur caractère plus écologique. En effet, si le serious game s'intègre dans une pratique régulière du patient avec une utilisation en autonomie (éventuellement guidée par un avatar mais pas par un thérapeute), nous pensons que cela peut permettre une évaluation beaucoup plus fine et pertinente des fonctions cognitives résiduelles. La première raison à cela est que l'on observe chez les patients présentant un déficit cognitif léger ou modéré, une variation des performances aux tests qui peut être liée à l'anxiété générée par la réalisation des tests. La seconde réside dans la variabilité des performances observables au cours de la journée et d'un jour à l'autre pour certains patients.

Cette évaluation en continu des performances cognitives des patients permet une remontée régulière d'information au praticien et donc un suivi plus précis et plus pertinent. En effet, les rendez-vous de suivi ne seraient plus fixés a priori à intervalle régulier mais en fonction de l'évolution des performances cognitives.

De plus, cette évaluation régulière des performances cognitives doit également être remontée au patient et éventuellement, si le patient en est d'accord, à sa personne de confiance/aidant. Ce retour doit prendre la forme d'une synthèse globale des performances physiques et cognitives avec possibilité d'un retour détaillé concernant les différentes fonctions cognitives. En effet, le retour régulier sur ses performances physiques et cognitives pourrait permettre une réelle autonomisation du patient concernant la gestion de sa maladie, avec une prise de conscience de l'évolution de ses performances cognitives et physiques en fonction de son mode de vie.

Les différents éléments de contenu structurant notre approche intégrative sont présentés dans la figure 28. Le scénario du jeu doit être à la fois ludique et pédagogique. Il doit s'appuyer sur une conception de jeu permettant un exercice physique aérobie d'intensité modérée et stimuler en particulier les fonctions exécutives. En jouant au jeu, le patient est stimulé mais il bénéficie également d'un retour d'information régulier lui permettant d'adapter son choix de stimulation et de connaitre l'évolution de ses performances afin de s'autonomiser dans la gestion de sa santé avec sa maladie chronique.

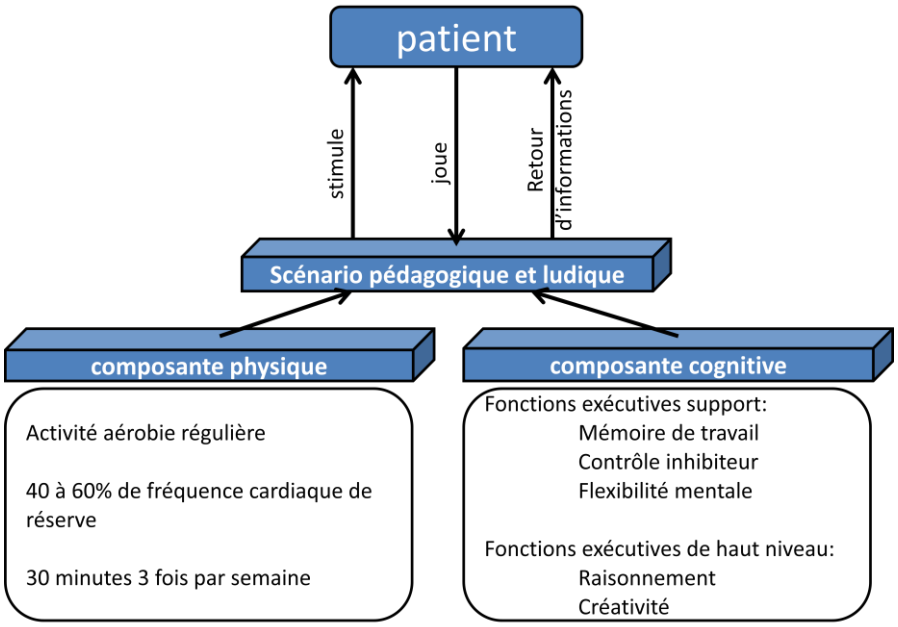


Figure 22 : Modélisation de notre approche théorique.

2 Contexte d'utilisation de notre approche

Si l'on considère le parcours de soins des patients présentant des troubles neurocognitifs à des stades prodromiques ou légers, nous constatons que les contacts avec le système de santé sont limités. Les temps de consultations restent ponctuels et les prises en charge s'intégrant dans une activité de recherche sont malheureusement rares. Un des intérêts majeurs des serious exergames est qu'au-delà de leur utilisation avec des thérapeutes, ils pourraient s'intégrer à chaque étape du parcours de soin. Ce changement d'échelle nous paraît indispensable à terme pour la pérennité d'usage de ce type de solution.

2.1 À domicile

Nous préconisons l'usage des serious exergames pour les personnes présentant une plainte mnésique simple, un trouble neurocognitif mineur ou un trouble neurocognitif majeur débutant. Il faut donc développer des serious exergames ludiques, avec une conception adaptée, en nombre suffisant et disponibles par exemple via des plateformes de jeu en ligne, pour un usage régulier par les patients à leur domicile. En effet, nous pensons que dans ce contexte, le serious exergame est un outil d'entraînement des fonctions cognitives et des capacités physiques particulièrement adapté. Il représente également un outil d'évaluation et de suivi régulier, objectif et écologique des performances cognitives et physiques des patients.

2.2 En consultation

Pour les patients présentant un trouble neurocognitif majeur modéré, l'utilisation de notre approche reste possible dans un cadre légèrement modifié, la présence d'un accompagnant devenant nécessaire pour une utilisation correcte. Cet accompagnant pourrait être une personne formée à l'accompagnement du patient à l'utilisation du serious exergame. La prise en charge serait alors réalisée dans un cadre supervisé, sur prescription médicale. Parmi les professionnels qui pourraient réaliser ce type d'accompagnement, nous pensons aux métiers prenant déjà en charge ce type de patient tels que les psychologues, les ergothérapeutes, les psychomotriciens mais également aux nouveaux métiers que sont les entraineurs en activité physique adaptée.

Pour le clinicien, l'utilisation régulière à domicile par les patients du serious exergame permettrait d'avoir un retour sur les performances actuelles de son patient ainsi que sur son profil d'évolution au cours des derniers mois. Lors des consultations de suivi de patients présentant un trouble neurocognitif, le clinicien pourrait donc se focaliser sur certains points d'évaluation complémentaires spécifiques ainsi que des temps d'éducation thérapeutique et d'accompagnement du patient et de l'aidant.

2.3 En recherche clinique

C'est dans le contexte très spécifique (car très structurant pour les patients, médecins, et aidants) que nous avons développé et validé notre approche. Même si nous pensons que l'intérêt majeur de l'utilisation des serious exergames est avant tout celui d'un usage quotidien à domicile, leur utilisation en recherche clinique pourrait être intéressante. En effet, comme nous l'avons précisé plus haut, le serious exergame contient entre autre des éléments permettant une évaluation régulière et écologique du patient. Ces deux éléments peuvent être particulièrement intéressants dans le cadre de la recherche médicamenteuse puisqu'il permettrait un suivi beaucoup plus régulier des fonctions cognitives que ce qui est proposé actuellement, avec un vécu moins contraignant pour les patients. Le caractère plus écologique de ce type de test est également appréciable puisqu'il permet de se rapprocher un peu plus de la réalité du fonctionnement cognitif de l'individu.

Il faut aussi encourager la création et l'évaluation de jeux permettant un dépistage précoce des dysfonctions cognitives à domicile et invitant les sujets le cas échéant à consulter leur médecin.

Ainsi, comme présenté dans la figure 29, l'utilisation à domicile peut se faire dès les premiers symptômes et se poursuivre tant que les capacités instrumentales le permettent. En consultation, l'usage se superpose à celui du domicile et peut s'étendre à des stades plus évolués de la pathologie compte tenu de la présence du thérapeute. L'usage en recherche pourrait être intéressant à tous les stades décrits précédemment de part le caractère écologique de l'évaluation cognitive proposée. Enfin, la recherche concernant les usages doit s'étendre à l'intérêt des serious games en tant qu'outil de dépistage précoce des troubles neurocognitifs.

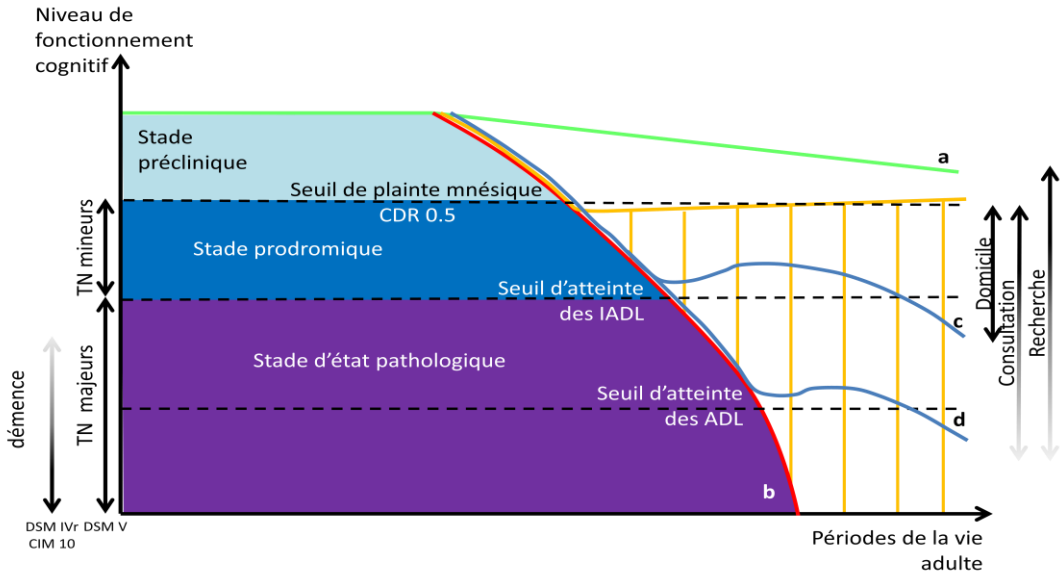


Figure 23 : Domaines d'utilisation de notre approche.

Légende : à droite de la figure, les différentes modalités possible d'utilisation des serious exergames avec les périodes d'utilisation possible. TN = trouble neurocognitif ; a = vieillissement cognitif normal théorique ; b = déclin cognitif pathologique ; c et d représentent des évolutions possibles du trouble neurocognitif avec l'utilisation du serious exergame. DSM IVr et DSM V = critères diagnostic de la 4ème version révisée et de la 5ème version du manuel de diagnostic de l'association américaine de psychiatrie. CIM 10 = 10ème version de la classification internationale des maladies. La zone hachurée représente l'ensemble des évolutions possibles d'un trouble neurocognitif mineur et comprend donc l'évolution possible des MCI.

Chapitre IV Approche combinant motricité et cognition : étude EPAC-M

Comme nous l'avons montré dans notre état de l'art, l'utilisation d'une approche associant exercice physique et entraînement cognitif chez les patients MCI était encore tout à fait marginale au début des années 2010 puisque fin 2011, elle n'était abordée que dans une seule publication internationale (Olazarán et al. 2004) et une étude française réalisée dans la cadre d'un travail de thèse de psychologie de l'université de Bordeaux (Lapre 2010).

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité confirmer les résultats suggérés par les premières études concernant l'intérêt de l'association d'un entraînement physique et cognitif pour la prise en charge des patients présentant des troubles neurocognitifs. Nous souhaitions vérifier l'hypothèse selon laquelle l'activité physique associée à l'entraînement cognitif améliore les fonctions cognitives des patients présentant des troubles neurocognitifs majeurs au stade léger.

Les données présentées ci-après ont fait l'objet d'une publication dans le Journal of Alzheimer Disease (Sacco et al. 2016).

1 Contexte et objectifs

Nous souhaitons comparer l'efficacité de l'association d'un entraînement physique et cognitif ou d'un entraînement physique seul, à une prise en charge médicale habituelle, dans l'amélioration des fonctions cognitives des sujets diagnostiqués MCI.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'efficacité d'un programme d'entraînement physique aérobie sur l'amélioration des fonctions cognitives des sujets âgés MCI.

Notre deuxième objectif est d'évaluer si l'ajout d'une tâche cognitive durant l'exercice permet de potentialiser l'effet positif de l'exercice aérobie.

Enfin, le troisième objectif vise à observer l'effet de l'arrêt de l'entraînement sur les fonctions cognitives.

2 Population

Des sujets volontaires de plus de 50 ans ont été dépistés pour les troubles neurocognitifs de type MCI entre 2012 et 2014 au centre mémoire du CHU de Nice. L'évaluation des fonctions cognitives était notamment réalisée avec le MMSE (Folstein et al. 1975). Les patients étaient inclus s'ils étaient diagnostiqués MCI selon les critères de Petersen (Petersen et al. 1997). Une limite basse de score à 22/30 au MMSE était choisie afin de s'assurer que les patients soient en capacité de réaliser les exercices demandés. Les participants ne devaient pas présenter de contre-indication à la pratique de l'exercice physique. Les troubles psychiatriques, cardiovasculaires, l'alcoolisme, les

antécédents de traumatisme cérébral, la perturbation de l'état de conscience et la participation à d'autres projets de recherche étaient des critères de non inclusion dans l'étude.

Vingt-quatre volontaires présentant un trouble de type MCI ont été dépistés pour participer à l'étude. Huit patients (72±2 ans) ont été inclus dans l'étude après une évaluation médicale ne contre indiquant pas la réalisation d'exercice physique régulier d'intensité modérée, et la signature du consentement éclairé.

3 Protocole expérimental

3.1 Matériels

Pour la réalisation de l'exercice physique, le matériel utilisé était un vélo en position assise avec un ergomètre à frein électromagnétique (figure 18 a). La mesure en continu de la fréquence cardiaque au cours de l'expérimentation a été réalisée à l'aide d'un cardiofréquencemètre (figure 18 b).



Figure 24 : Matériel utilisé pour la réalisation de l'entraînement physique et cognitif.

Légende : a = ergomètre de type NeuroActive's® brainbike, Rolling Meadows, IL, USA ; b = cardiofréquencemètre de type Polar CS 400.

3.1 Procédure

Chaque sujet était son propre contrôle et participait à deux prises en charge différentes proposées dans un ordre aléatoire sur une période de neuf mois. Une période de trois mois sans entraînement, ni physique ni cognitif, était réalisée entre les deux sessions de prise en charge (figure 19).

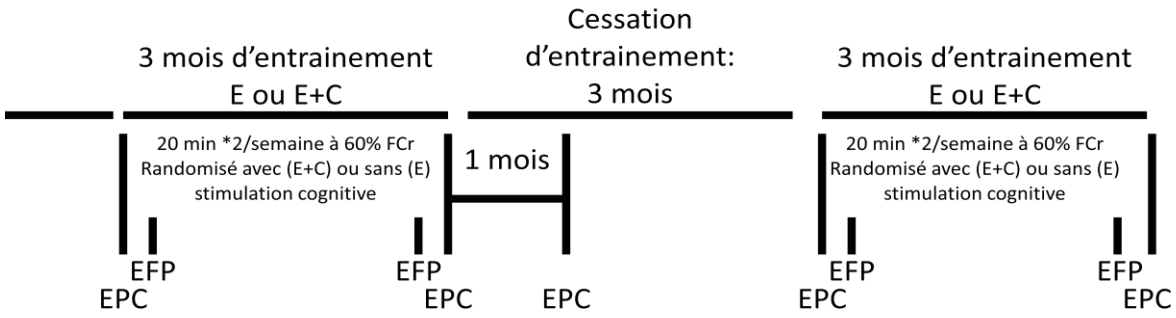


Figure 25 : Plan d'entraînement et d'évaluation réalisé lors de l'étude.

Légende : E = entraînement ; E + C = entraînement plus stimulation cognitive ; EPC = évaluation des performances cognitives ; EFP = évaluation de la fatigue perçue.

La première visite permettait au patient de se familiariser avec les tâches proposées lors de l'entraînement cognitif. Elle était également l'occasion pour le clinicien de recueillir les caractéristiques cliniques et cognitives des patients. Durant cette phase de familiarisation, les sujets ont effectué chaque tâche cognitive guidés par un clinicien afin de s'assurer qu'ils étaient capables de réaliser les exercices tout en prévenant un effet d'apprentissage potentiel.

Chaque période d'intervention consistait en la pratique d'une activité aérobie durant trois mois. Chaque semaine, les participants réalisaient deux sessions de vingt minutes de vélo soit 26 séances par patient. L'intensité d'exercice cible était de 60% de la fréquence cardiaque de réserve. La fréquence cardiaque maximal était estimé à partir de l'équation de régression de Tanaka (Tanaka et al. 2001). Cette intensité a été choisie au vue des données de la littérature sur exercice et cognition qui ont montré qu'un exercice à une intensité supérieure à 55 % de la fréquence cardiaque maximale induit une amélioration de la performance cognitive notamment via les neurotransmetteurs cérébraux sécrétés lors de l'exercice (Brisswalter et al. 2002). La fréquence de pédalage été fixée à 60 rotations par minute. Pendant toute la durée de l'exercice, la fréquence cardiaque était mesurée en continu. Chaque séance était séparée par une période minimale de 24 heures.

La première intervention ne comprenait que l'exercice aérobie seul (E) alors que la seconde comportait l'exercice aérobie plus l'entraînement cognitif durant l'exercice (E+C). L'entraînement cognitif proposé durant les sessions d'exercices était présenté sur un écran d'ordinateur disposé en face du sujet (figure 18 a). Cet entraînement cognitif était composé d'exercices cognitifs simples et récréatifs impliquant au sein d'une même session différents processus cognitifs tels que la vitesse de traitement de l'information, l'attention sélective, la mémoire de travail, l'arithmétique, le balayage visuel ou encore la perception temporelle. Ces jeux ont été développés par une équipe de neuropsychologues et de médecins spécialistes pour entrainer en particulier l'activité cognitive chez les sujets âgés (Willis et al. 2006). Par exemple, une session typique d'entraînement pouvait inclure des activités cognitives dans lesquelles le sujet avait à choisir différents articles en additionnant leurs prix afin d'obtenir le total d'une facture, grouper correctement des diagrammes qui évoquaient un thème similaire, ou encore sélectionner le temps le plus court entre deux notes musicales jouées.

Après chaque session d'entraînement, une période d'un mois sans entraînement était réalisée afin d'observer un possible effet de cessation de l'entraînement.

3.2 Évaluations cliniques

Les caractéristiques de base des participants incluaient les données anthropométriques (le genre, l'âge, la taille, le poids, et la fréquence cardiaque de repos). L'indice de masse corporelle (IMC) est mesuré en utilisant l'équation :

$$IMC = \frac{poids}{taille^2}$$

La sensation de fatigue physique perçue immédiatement après l'effort est évaluée à l'aide de l'échelle de Borg (Borg et al. 1985). Les sujets sont invités à donner une valeur sur cette échelle immédiatement après l'arrêt de chaque session d'entraînement (figure 20).

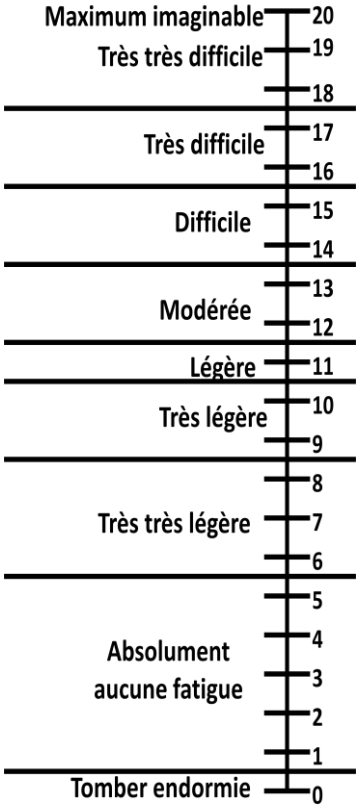


Figure 26 : Échelle de Borg.

3.3 Évaluation des fonctions cognitives

Le fonctionnement cognitif global est évalué avec le MMSE (Folstein et al. 1975).
Les fonctions exécutives d'inhibition sont évaluées à l'aide du paradigme du temps de réaction au test du Go / no - Go (Houghton et Tipper 1996). Dans notre étude, le Go / no - Go est réalisé comme suit. Les *stimuli* sont représentés par les lettres H et S. Ces lettres sont écrites en caractères blanc sur fond noir. Il est demandé aux participants d'appuyer sur un bouton si le *stimulus* est un H (Go) et de ne pas appuyer sur ce bouton si le *stimulus* est un S (no - Go). Chacun des deux *stimuli* est

équiprobable. Les *stimuli* restent affichés sur l'écran jusqu'à ce qu'une réponse soit effectuée par le participant ou jusqu'à ce qu'un temps de 1200ms soit écoulé. La tâche cognitive consiste en 64 essais séparés par un intervalle de 400 à 600ms. Il est demandé aux participants de faire un choix aussi vite et aussi bien que possible. La performance est évaluée en mesurant la vitesse de réponse en moyennant les temps de réaction pour les « Go » (Temps de Réaction au Test, TRT) ou en enregistrant le nombre d'erreur pour toutes les réponses.

Un test de temps de réaction simple est également réalisé. Le temps de réaction simple (TRS) est mesuré à partir d'une impulsion enregistrée sur une commande alors que le sujet est en position assise. Il est demandé au sujet de tenir la poignée de commande dans sa main préférée et de placer son pouce sur un bouton situé sur cette poignée (figure 21). Le temps de réaction simple constitue le temps requis par le sujet pour enlever son pouce du bouton lorsque le *stimulus* disparait. Le dispositif est connecté à un microordinateur avec une fréquence d'enregistrement de 120Hz. Les *stimuli* lumineux apparaissent au centre d'un écran et sont séparés par des périodes irrégulières variant de 3 à 5 secondes. Il est demandé au patient de répondre à la disparition du *stimulus* en retirant son pouce aussi rapidement que possible. La tâche cognitive consiste en la réalisation de 64 essais.



Figure 27 : Type de bouton de commande utilisé pour tester le temps de réaction simple et le Go / no - Go.

Les tests cognitifs sont réalisés à différents moments au cours de l'étude : avant l'entraînement (P1), immédiatement après l'entraînement (P2) et un mois après la cessation de l'entraînement (P3).

3.4 Données analysées

Sensation de fatigue perçue : L'échelle de Borg est utilisée pour évaluer l'épuisement perçu par les sujets lors de l'exercice (Borg et al. 1985). Les résultats sont des valeurs numériques entières allant de 0 à 20.

Taux d'erreur : pour le Go / no - Go, l'exactitude des performances est déterminée par le pourcentage d'erreur.

Temps de réaction au test du Go / no - Go : le TRT correspond au temps mis par le sujet pour appuyer sur le bouton de commande après apparition du « Go » à l'écran. Ce temps est exprimé en milliseconde. C'est la moyenne des TRT par individu qui est utilisée pour les analyses statistiques.

Temps de réaction simple : le TRS correspond au temps mis par le sujet pour enlever son pouce du bouton de commande après apparition du *stimulus* lumineux à l'écran. Ce temps est exprimé en milliseconde. C'est la moyenne des TRS qui est utilisée pour les analyses statistiques. Le TRS moyen est calculé en considérant tous les temps en dessous de 160ms comme des erreurs et reporté comme des réactions anticipées (Brisswalter et al. 1997).

3.5 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques sont conduites en utilisant le logiciel statistica 7.1 (StatSoft). La transformation arc-sinus des taux d'erreur, le TRT moyen et le TRS moyen sont soumis à une analyse de variance par mesure répétées (ANOVA) avec deux variables intra-sujet : la variable période d'entraînement (pré-entraînement P1, post-entraînement immédiat P2, un mois après l'arrêt de l'entraînement P3) et la variable type d'entraînement (Exercice physique versus Exercice physique + entraînement cognitif). Lorsqu'un effet d'interaction est significatif, une méthode exploratoire de données est utilisée en réalisant *post-hoc* un test de Newman-Keuls afin d'identifier les moyennes ayants contribué à l'effet significatif. La taille d'effet pour les différences intergroupe est calculée en utilisant le d de Cohen. Les valeurs de 0.2, 0.5 et au-delà de 0.8 sont considérées respectivement comme petite, moyenne et grande. Pour l'ensemble de nos analyses statistiques, une valeur de probabilité $p < ,05$ est choisie pour rejeter l'hypothèse nulle et conclure en faveur de l'hypothèse.

4 Résultats

4.1 Évaluations cliniques

Les caractéristiques anthropométriques et physiologiques des participants sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques anthropométriques et physiologiques des participants.

Genre	Age *(années)*	Poids *(kg)*	IMC *(kg/m^2)*	FC_{repos} *(bpm)*
homme	72	87	27,5	83
homme	70	89	28,4	70
homme	71	90	29,4	78
homme	73	88	26,9	78
homme	70	82	28,7	78
femme	76	78	28,7	83
femme	75	70	28	83
femme	71	76	29,3	73
moyenne	72,3	82,5	28,4	78,3
DS	2,3	7,3	0,9	4,8
variation	70 - 76	70 - 90	26,9 - 29,4	70 - 83

Légende : IMC = indice de masse corporelle ; FC_{repos} = fréquence cardiaque de repos ; BPM = battement par minute ; DS = déviation standard.

Pour la même intensité absolue, la sensation de fatigue perçue est significativement moins importante après l'intervention. La différence pré et post entraînement de la variation de sensation de fatigue est respectivement de -1.6 ± 0.2 et -1.7 ± 0.4, $p < ,05$ pour l'exercice simple et l'association exercice physique et stimulation.

4.2 Performances au Go / no - Go

Pour le Go / no - Go, le taux d'erreur est identique quelle que soit la période d'entraînement ($F(2,28) = 0.90$, $p = ,41$). Il n'y a aucune interaction entre la période d'entraînement et les conditions d'entraînement sur le taux d'erreur ($F(2,28) = 0.30$, $p = ,74$).

L'analyse de variance réalisée sur le TRT met en évidence un effet principal concernant la période d'entraînement ($F(2,28) = 5.6$, $p < ,05$; identifié par le symbole * sur la figure 22). Ainsi, on observe une amélioration significative du TRT durant le Go / no - Go quel que soit le type d'intervention réalisé. L'effet est grand pour le groupe exercice physique et entraînement cognitif (6 ± 2.4%, IC 95% = [-8.2 ; -4%] ; Cohen's d = 0.99). Il est moyen pour l'exercice physique seul (4 ± 2.7%, IC 95% = [-6.3 ; -1.7%] ; Cohen's d = 0.69). Cette amélioration représente 31 ± 11 ms (IC 95% = [40.7 ; 21.3]) pour le groupe exercice physique et stimulation cognitive. Elle représente 20.7 ± 13 ms (IC 95% = [31.8 ; 9.6]) pour le groupe exercice physique seul.

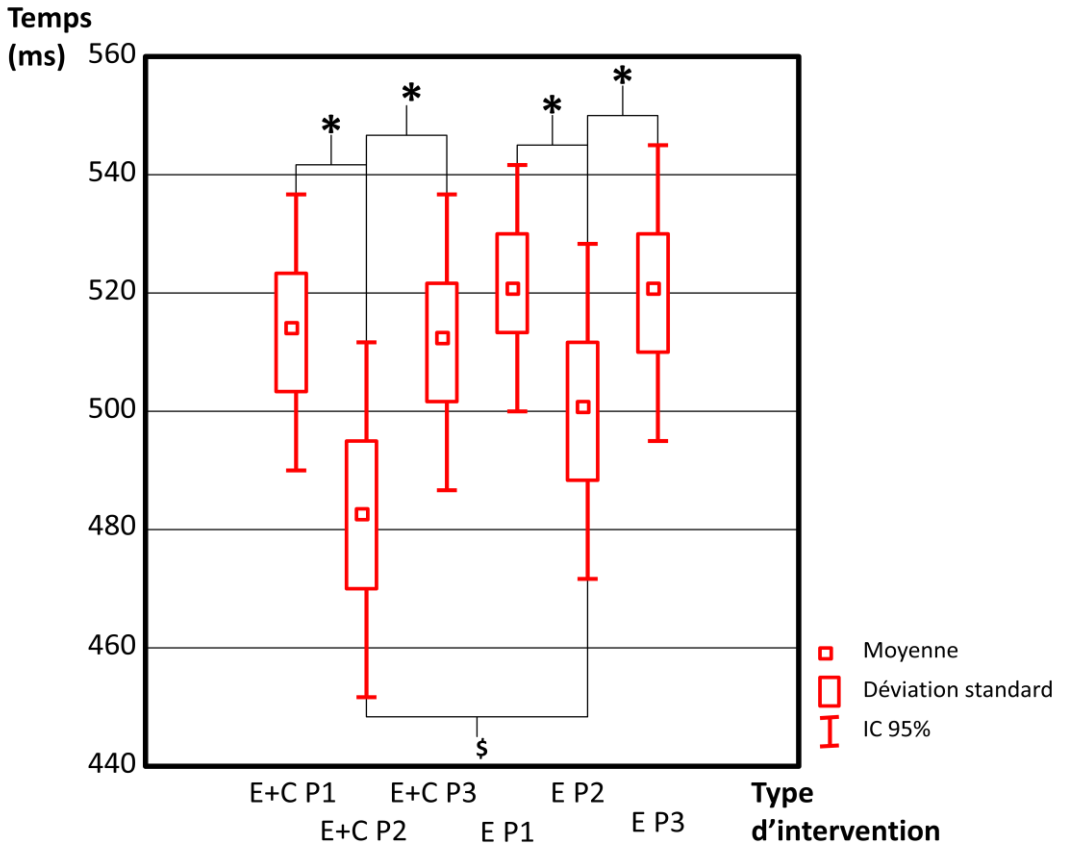


Figure 28 : Performances au Go / no - Go.

Légende : Avant l'entraînement (P1), juste après l'entraînement (P2) et un mois après l'entraînement (P3) pour l'exercice physique seul (E) et l'exercice physique avec entraînement cognitif (E + C). * Quand une différence a été trouvée avec P2; $ quand une différence a été trouvée entre les conditions. IC 95% intervalle de confiance à 95%.

De plus, nous retrouvons un effet d'interaction entre la période d'entraînement et les conditions d'entraînement concernant le temps de réponse (F (2,28) = 4.20, p < ,05, identifié par le symbole $ sur la figure 22). Cela se traduit par une amélioration plus marquée pour le groupe exercice physique et entraînement cognitif que pour le groupe exercice physique seul (p < ,05 ; Cohen's d = 0.85).
Un mois après la cessation de l'entraînement, les performances sur la tâche cognitive sont similaires à celles de la phase pré-interventionnelle, indiquant une perte du bénéfice induit par l'intervention.

4.3 Performances au temps de réaction simple

Ni le TRS (F (2,28) = 0.60, p = ,55 ; figure 23), ni le nombre de réponses anticipées (F (2,28) = 1.68, p = ,20) ne sont influencés par la période d'intervention. Il n'y a pas d'interaction entre la période entraînement et les conditions d'entraînement sur les performances au TRS (F (2,28) = 1.90, p = ,16).

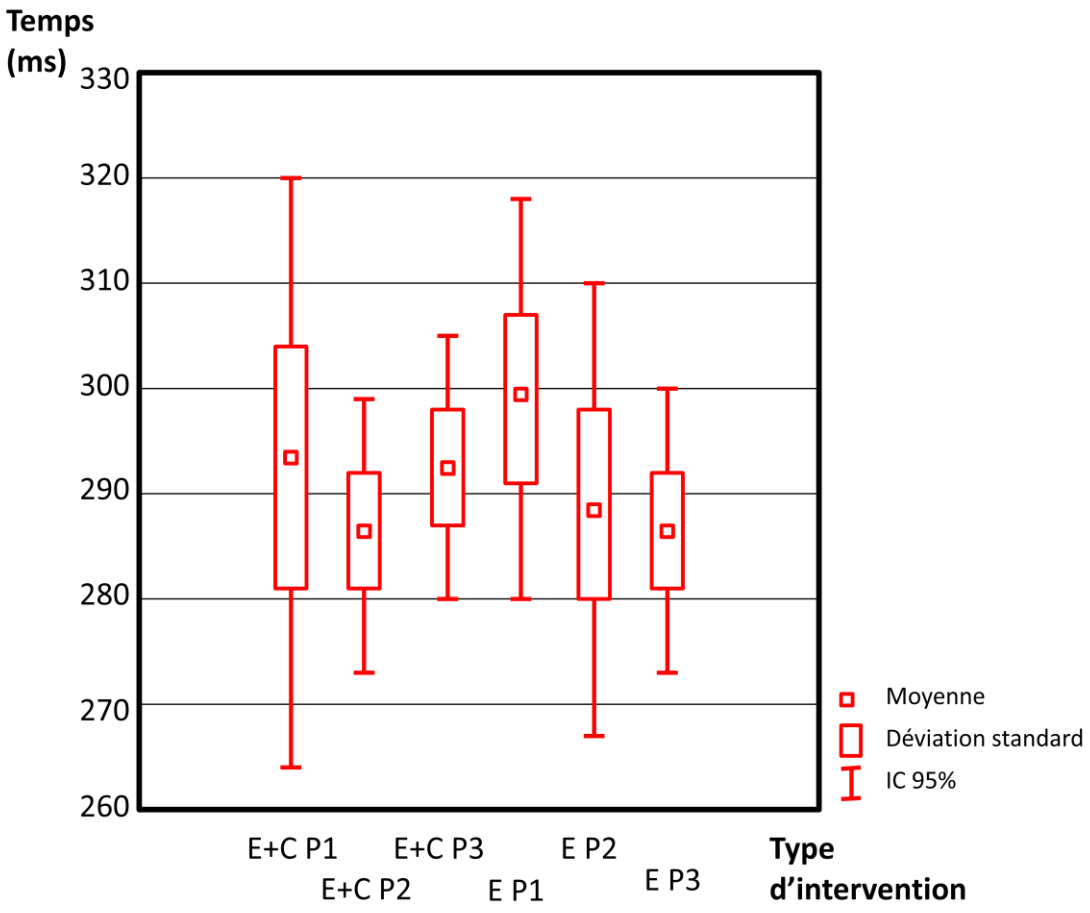


Figure 29 : Performances au temps de réaction simple.

Légende : Avant l'entraînement (P1), juste après l'entraînement (P2) et un mois après l'entraînement (P3) pour l'exercice physique seul (E) et l'exercice physique avec entraînement cognitif (E + C). IC 95% intervalle de confiance à 95%.

Ainsi, notre première expérimentation a permis de mettre en évidence un effet de l'association activité physique et entraînement cognitif sur l'amélioration d'une fonction exécutive chez les patients MCI.

5 Discussion

L'objectif de cette étude était d'étudier l'effet de l'exercice physique aérobie régulier associé à l'entraînement cognitif sur les performances cognitives des sujets présentant un trouble de mémoire léger. Nous confirmons que l'exercice physique régulier aérobie améliore les performances cognitives des sujets MCI. L'apport majeur de cette étude est la mise en évidence que l'addition d'un entraînement cognitif au cours de l'exercice augmente l'effet positif de ce dernier. De façon notable, nous remarquons que cet effet ne perdure pas après l'arrêt de l'entraînement. Ceci met en évidence l'importance d'une pratique régulière de l'exercice physique pour un bénéfice sur les fonctions cognitives. Dans cette optique, la relation dose-réponse concernant les bénéfices de l'entraînement devra être évaluée dans le futur. Récemment, l'évolution des performances cognitives liées à un entraînement cognitif pendant et après l'arrêt de cet entraînement cognitif a été évaluée (Lampit et al. 2014a, 2014b). Les auteurs rapportaient des évolutions différentes en fonction des domaines cognitifs : la vitesse de traitement et les fonctions exécutives ne nécessitaient que 3 semaines d'entraînement pour voir une amélioration contre 12 semaines pour la mémoire. A l'opposé, après la cessation de l'entraînement, le bénéfice thérapeutique était rapidement perdu pour la mémoire alors qu'il était conservé au moins trois mois après l'arrêt de l'entraînement cognitif pour la vitesse de traitement.

De récentes études s'intéressant à l'effet de l'exercice sur la cognition se sont focalisées sur des populations particulières et ont étudié en quoi les effets observés étaient spécifiques aux fonctions exécutives (Chang et al. 2012). Sanders (1983) propose une trame cohérente pour identifier le processus facilité par l'exercice. Dans notre étude, l'effet positif n'est observé que sur des performances décisionnelles (Go / no - Go) mais pas sur le temps de réaction simple. Il a été rapporté que l'exercice physique conduit à une activation du système réticulé, régulant les projections ascendantes sur le cortex préfrontal qui est principalement activé dans les fonctions supérieures comme la prise de décision (McMorris et al. 2009). Cela rejoint le modèle de Buschman et Miller (2014) concernant la motricité orientée vers un but. Par conséquent, l'effet positif de l'intervention en exercice aérobie semble affecter les fonctions exécutives plutôt que les fonctions cognitives simples. Le paradigme du Go / no - Go est supposé assurer une évaluation fiable des mécanismes de réponse inhibitrice. La tâche du Go / no - Go active de nombreuses aires cérébrales au niveau du cortex frontal latéral. Cela inclut les *gyri* frontaux supérieurs, moyen et inférieurs, l'insula, le cortex frontal dorso médian, le cortex cingulaire antérieur, la partie inférieure du cortex pariétal, le précunéus ainsi que le striatum (Swick et al. 2011). Certains de ces *gyri* sont impliqués en particulier dans l'apathie, qui est l'un des symptômes comportementaux les plus fréquent associés au MCI, et représente un facteur de risque significatif d'évolution vers la maladie d'Alzheimer (Robert et al. 2008). Par conséquent, d'un point de vue clinique, une amélioration de 4 à 6% de la performance Go / no - Go pourrait être associée en particulier à un engagement plus fort dans la tâche et pourrait être bénéfique pour prévenir la maladie d'Alzheimer (Criaud et Boulinguez 2013).

Notre étude fournit également un aperçu unique des effets bénéfiques de la combinaison de l'exercice physique et de l'entraînement cognitif. En effet, nous avons montré que l'ajout d'une tâche

cognitive au cours de l'exercice pourrait potentialiser l'effet positif de l'exercice sur la performance cognitive chez les personnes atteintes de MCI. Ce résultat est en ligne avec l'idée qu'un environnement enrichi peut conduire à la préservation de la fonction cognitive chez les personnes atteintes de troubles neurocognitifs de type MCI ou maladie d'Alzheimer.

Plusieurs limites de notre étude sont à considérer : (1) en raison de contraintes éthiques, la capacité aérobie est mesurée de façon indirecte ; (2) même si la cible d'intensité était appropriée, la durée et la fréquence des séances d'entraînement était relativement faible ; (3) en raison de la petite taille de l'échantillon, la généralisation d'une telle intervention à plus grande échelle doit encore faire l'objet d'autres études ; (4) une mesure de la taille de l'hippocampe ou du taux plasmatique de BDNF aurait pu permettre de discuter les mécanismes potentiels en cause dans l'amélioration du temps de réponse liée aux interventions ; et (5) l'ajout d'un groupe témoin et d'un groupe placebo aurait renforcé la conception de l'étude.

En conclusion, notre étude montre qu'une intervention d'exercice aérobie de 3 mois est efficace pour maintenir la performance cognitive chez les personnes âgées présentant un MCI et que l'ajout d'une tâche cognitive pendant l'exercice renforce cet effet positif.

Chapitre V Mise en œuvre de notre approche clinique intégrative

Il nous semble important à ce stade de notre manuscrit, d'insister sur le fait que ce travail de thèse s'est intégré, dès sa genèse, dans un cadre riche de collaborations. En effet, comment avancer seul dans un domaine de connaissances aussi vaste et divers ?

C'est pourquoi notre travail pour sa partie expérimentale, s'inscrit principalement dans le cadre du projet Az@game. Le projet Az@game a été lancé sous les hospices du ministère de l'industrie (lauréat de l'AAP e santé n°1 2011-2015: santé et autonomie sur le lieu de vie grâce au numérique). Ce projet a démarré en 2012 et rallie deux partenaires scientifiques que sont l'Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique (INRIA) et notre Equipe d'Accueil Cognition Behaviour Technology (CoBTek) ; ainsi que deux partenaires industriels : le groupe Genious interactive et l'Institut De l'Audiovisuel et des Télécoms en Europe (IDATE). Ce projet avait pour objectif, sur 3 ans, de concevoir des jeux vidéo sérieux dans le cadre des troubles neurocognitifs et de les tester auprès des populations cibles.

Mais au-delà du contexte financier ayant permis la réalisation d'une partie de notre travail, ce sont surtout des échanges humains réguliers qui ont concouru à l'avancée de notre réflexion concernant notre thématique. Ainsi, un travail de collaboration très étroite a notamment été réalisé avec le Dr. Ben-Sadoun, alors doctorant en sciences du mouvement humain et qui a soutenu en 2016 sa thèse intitulée « Développement d'un serious game portant sur l'activité physique et les fonctions exécutives pour l'évaluation et la stimulation des patients présentant une maladie d'Alzheimer ou une pathologie associée » (Ben-Sadoun 2016). Cette collaboration permanente a permis un aller-retour constant entre la vision activité physique et « gaming » du Dr. Ben-Sadoun et notre vision activité physique et cognitivo comportementale de clinicien spécialiste des troubles neurocognitifs. De même, nous avons également bénéficié d'échanges et d'interactions régulière avec le Dr. Alexandra Koenig, neuropsychologue de l'université de Maastricht, et qui a soutenu sa thèse en 2015 concernant « The use of Information and Communication technologies for the assessment of patients with Alzheimer Disease and related disorders » (König 2015) ; mais aussi avec le Dr Minh Khue Phan Tran, ingénieur en vision à l'INRIA, qui travaillait alors sur sa thèse « Maintien de l'engagement dans les jeux sérieux de personnes âgées souffrant de démence » (Phan Tran 2017). C'est pourquoi ce travail, au-delà de sa partie expérimentale, s'étend à une mise en perspective plus générale des recommandations que nous avons été amenés à formuler dans le cadre de ces multiples interactions.

Ce chapitre présente la mise en œuvre de notre approche intégrative dans la prise en charge des troubles neurocognitifs. Nous y exposons deux expérimentations visant à tester les deux hypothèses suivantes :

- certains éléments des serious exergames sont utilisables pour l'évaluation des fonctions cognitives chez les patients présentant des troubles neurocognitifs ;

- l'utilisation d'un serious exergame associant exercice physique et entraînement cognitif permet une augmentation des performances cognitives et physiques chez les patients présentant des troubles neurocognitifs.

1 Outil développé pour tester notre approche : le serious exergame X-Torp

Nous avons participé, dans le cadre du projet Az@game, au développement d'un serious exergame (X-torp) visant à évaluer et prendre en charge les patients atteints de troubles neurocognitifs (Ben-Sadoun et al. 2016). X-Torp est un jeu d'action jouable avec la Kinect™ (figure 30).



Figure 30 : Représentation du mode de jeu d'X-Torp.

Légende : 1 = patient ; 2 = thérapeute ; 3 = Kinect™ ; 4 = X-Torp

Le logiciel de jeu comporte deux modes d'utilisation : un mode scénario et un mode thérapeute (figure 31).



Figure 31 : Écran d'accueil de X-torp permettant de choisir le mode scénario (jouer) ou le mode thérapeute (évaluer).

1.1 Le mode scénario de X-Torp

Le mode scénario constitue le cœur du jeu à proprement parlé. Dans le scénario, le joueur est capitaine de sous-marin à la recherche d'un galion englouti (avec un point de vue à la première personne, figure 32). Pour retrouver ce dernier (objectif final du scénario), le joueur doit se déplacer dans un environnement marin ouvert en allant d'îles en îles. Le joueur contrôle le sous-marin en temps réel avec ses propres mouvements, stationnaires. Contrairement à la plupart des exergames, ces mouvements impliquent principalement les membres inférieurs. Le joueur doit par exemple marcher ou courir sur place pour faire avancer le sous-marin et utiliser les bras pour tirer et se diriger. De ce fait, plusieurs actions impliquant les membres inférieurs et supérieurs peuvent être combinées. Quand le joueur fait un mouvement pour réaliser une commande, le sous-marin réalise l'action aussi longtemps que le joueur maintient son mouvement. Quand le joueur s'arrête, le sous-marin interrompt l'action (figure 32).



Figure 32 : Image du jeu X-Torp avec la vision du joueur à la première personne.

Chaque passage sur une île est l'occasion d'un mini jeu en 2D inspiré des tests neuropsychologiques utilisés en pratique clinique ainsi que des jeux vidéo de réflexion. Il constitue la partie d'entraînement et d'évaluation cognitive. Durant les mini-jeux, le joueur utilise sa main dominante pour faire apparaitre une main virtuelle à l'écran qui suit les mouvements de la main du joueur. Le joueur sélectionne une icône en positionnant la main virtuelle sur celle-ci et en gardant la position tenue pendant 1 seconde. Chaque victoire à un mini jeu donne lieu à l'obtention d'une partie de la carte au trésor permettant de retrouver le galion englouti.

Les périodes de navigation constituent quant à elles les périodes de stimulations physiques. Elles sont également l'occasion de rencontres avec d'autres navires (de marchandises ou militaires), pouvant donner lieu à la réalisation de batailles navales. Le jeu inclut un système de points d'expérience, qui reflète la vitesse de progression du joueur dans le mode scénario. La durée de chaque session de jeu est déterminée par le joueur, qui peut cesser la progression dans le scénario à n'importe quel

moment. Les résultats de tests pilotes du mode scénario conduits chez des sujets sains suggéraient que la réalisation de la totalité de ce mode de jeu de X-Torp (total cumulé des différentes sessions) peut être effectuée en deux heures.

1.2 Le mode thérapeute de X-Torp

Le mode thérapeute est un mode de jeu utilisable en consultation. Il permet un accès direct à un test d'évaluation des capacités physiques d'une part et d'autre part à la liste de l'ensemble des mini jeux (figure 33) du mode scénario. Le thérapeute peut ainsi sélectionner les tests neuropsychologiques de son choix pour les faire réaliser par le patient.

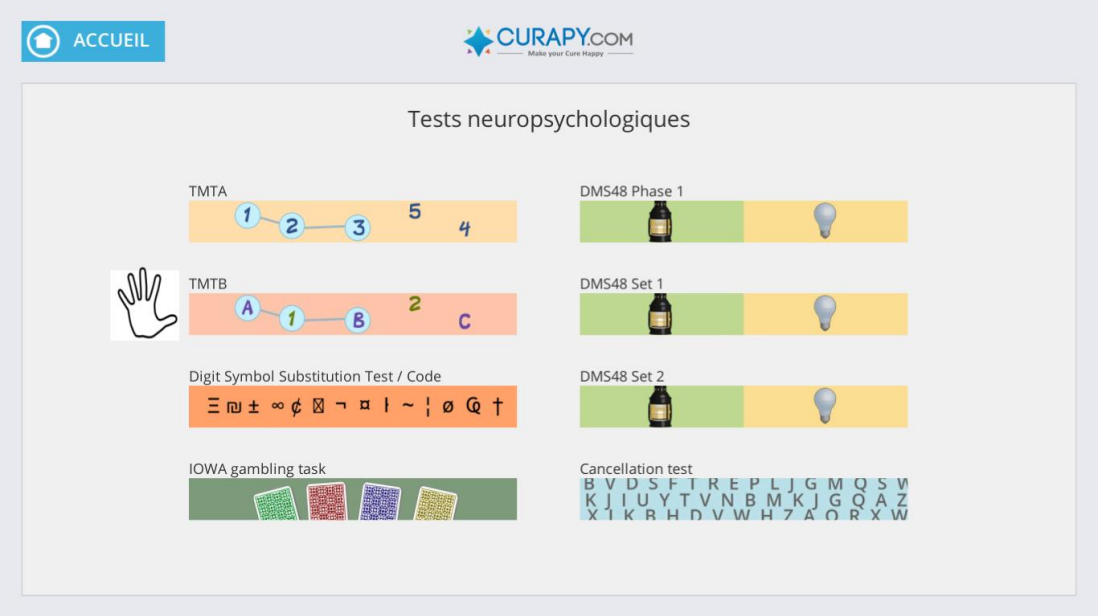


Figure 33 : Ecran de sélection des tests cognitifs proposés dans X-Torp.

1.2.1 Tests cognitifs du mode thérapeute

Les différents tests proposés dans le mode thérapeute sont présentés ci-après.

Le $TMT_{X\text{-}Torp}$ se base sur le même principe que le TMT standard (TMT_s) avec une version A et B (voir pour rappel chapitre II §2.5 p 25). Le $TMT_{X\text{-}Torp}$ consiste à sélectionner aussi vite que possible des nombres selon une séquence numérique (de 1 à 20 pour le $TMT_{X\text{-}Torp}$ A ; figure 34 a) et une séquence alternant nombres et lettres dans une séquence ascendante (de 1 à 10 et de A à J pour le $TMT_{X\text{-}Torp}$B ; figure 35). Le choix d'un nombre d'item inférieur à la version TMT_s est guidé par l'impossibilité technique de placer plus d'items à l'écran sans risque de générer des erreurs via la sélection avec la Microsoft® Kinect™ V.1. Le sujet utilise sa main pour faire apparaitre à l'écran une main virtuelle qui suit ses mouvements (figure 34 b). Le sujet sélectionne une icône en positionnant la main virtuelle dessus et en gardant sa position pendant 0.8 seconde. Le mode de sélection des items est du type sans échec, c'est-à-dire que seul l'item attendu peut être sélectionné, tout autre item ne pouvant être activé. La sélection de l'item est notifiée selon deux modalités : la première visuelle via l'apparition d'un cerclage de couleur autour de l'item, la seconde auditive et visuelle via un indicatif sonore conjointement à la surbrillance bleu foncée de l'item.

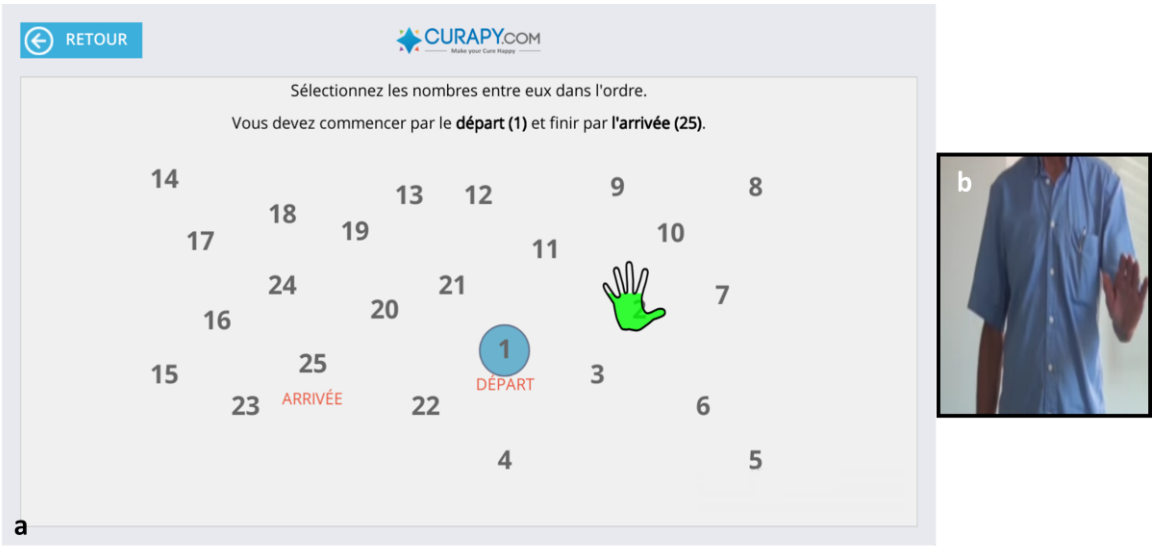


Figure 34 : Exemple de mini jeu proposé dans X-Torp ($TMT_{X\text{-}Torp}$ A).

Légende : a = écran de test de X-Torp affichant la version A du Trail Making Test ; b = illustration du patient commandant la main virtuelle dans X-Torp et permettant la sélection des items.

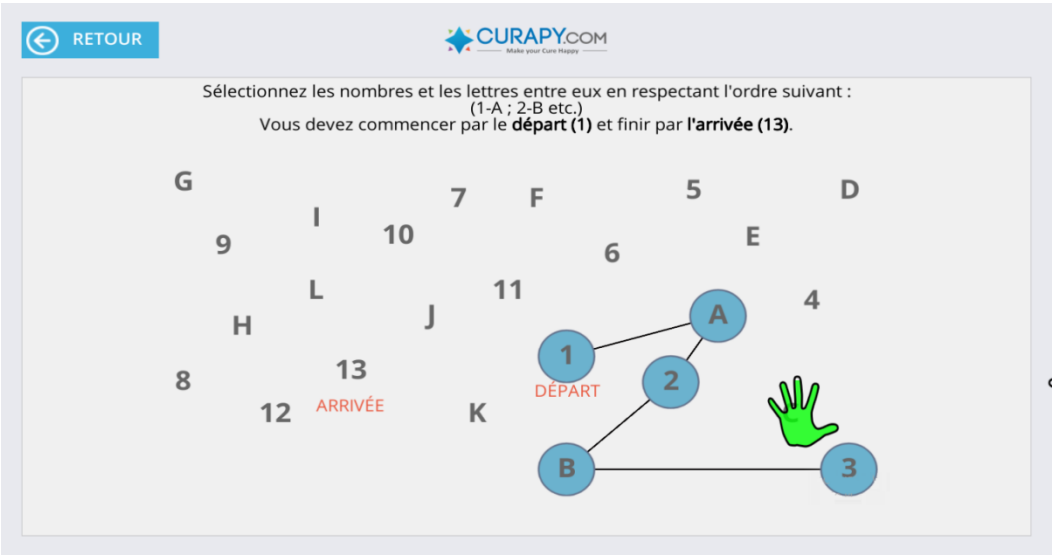


Figure 35 : Exemple du Trail Making Test X-Torp B.

Le Digit Substitution Symbole $Test_{X\text{-}Torp}$ ($DSST_{X\text{-}Torp}$) est un test évaluant les fonctions exécutives. Dans ce test, plusieurs symboles sont présentés. Ils sont chacun associés à un chiffre. Une série de chiffres est présentée au patient et celui-ci doit associer chiffres et symboles le plus rapidement possible avec une durée maximum de 120 secondes. La séquence du $DSST_{X\text{-}Torp}$ est différente de celle du test standard (figure 36).



Figure 36 : Le Digit Substitution Symbole Test$_{X\text{-}Torp.}$

Le Delayed-Matching to Sample 48$_{X\text{-}Torp}$ (DMS 48$_{X\text{-}Torp}$; figure 37) est un test visant à évaluer la mémoire de reconnaissance visuelle. Le DMS 48$_{X\text{-}Torp}$ est constitué d'une série de 48 images (cibles ; figure 37 a) que le sujet mémorise de manière incidente, puis de 3 ensembles de 48 paires d'images, chaque paire étant constituée de l'image cible et d'une autre image que le sujet n'a jamais vue (distracteurs ; figure 37 b et c). Aucun distracteur n'est répété dans les trois sets. Les cibles et les distracteurs sont présentés côte à côte, leur répartition à droite et à gauche étant équivalente pour chaque set, la moitié des cibles changeant de côté entre chaque set (Rullier et al. 2014).

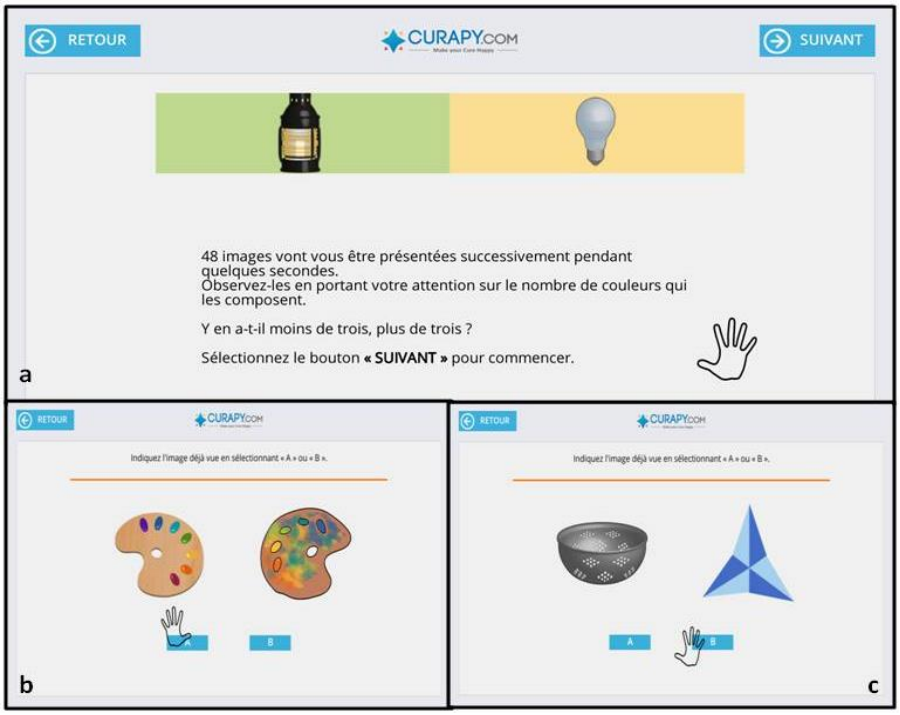


Figure 37 : Le DMS 48$_{X\text{-}Torp.}$

Légende : a = présentation des images cible ; b et c = reconnaissance des images cibles mêlées aux distracteurs.

Le Cancelation Test$_{X\text{-}Torp}$ (CT$_{X\text{-}Torp}$) se base sur le paradigme du Cancelation Test qui vise à évaluer l'attention visuelle et sélective (Della Sala et al. 1992). Le test consiste à sélectionner des images cibles parmi plusieurs images distractrices aussi vite que possible (figure 38).



Figure 38 : Le Cancelation Test$_{X\text{-}Torp.}$

1.2.2 Test des capacités physiques du mode thérapeute

Afin de réaliser une évaluation des capacités physiques, un environnement virtuel spécifique a été créé. Concernant le test, notre choix s'est porté sur le test de marche de 6 minutes (TDM 6) sur tapis roulant (Laskin et al. 2007, cf chapitre 2 § 3.2.4 p34). La réalisation du TDM 6 se faisant sur tapis de marche, l'utilisation d'un environnent nécessitant des mouvements des membres supérieurs pour l'orientation est exclue du fait du risque de chute. De plus, il existe des problématiques techniques de captation de la vitesse de marche sur tapis roulant avec la Kinect™, sur lesquelles nous avons également travaillé au cours de notre thèse (Fosty et al. 2016). Pour les raisons que nous venons de citer, et également pour favoriser l'impression de déplacement dans l'environnement virtuel, nous n'avons pas utilisé l'environnement maritime du jeu X-Torp mais un environnement urbain pour la réalisation du TDM 6. Ainsi pendant les 6 minutes du test, le sujet marche sur le tapis roulant face à l'écran utilisé pour le serious exergame. Tout au long de l'exercice, le sujet voit sur l'écran un avatar humain de dos marchand autour d'un parc dans une ville. Selon la vitesse de marche du sujet, la vitesse de marche de l'avatar évolue. Il y a trois vitesses de déplacement pour l'avatar : marche, marche rapide, course.

2 Évaluation cognitive via notre approche

Comme exposé dans notre chapitre III (Approche clinique intégrative utilisant les serious exergames, nous pensons que les serious games peuvent être un support d'évaluation des fonctions cognitives des patients présentant des troubles neurocognitifs. Dans les paragraphes suivants, nous

présentons les résultats d'une étude que nous avons menée afin de commencer à valider cette hypothèse.

Les données présentés ci-après ont été soumises pour publication au Journal of Alzheimer's Disease

2.1 Contexte et objectif

Notre regard sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (AD) a largement évolué depuis les premiers critères diagnostics proposés en 1984 par McKhann (McKhann et al. 1984). Ainsi, l'approche diagnostic est passée d'une vision principalement clinique, portant notamment sur des éléments diagnostics fonctionnels d'apparition tardive (en particulier l'apparition d'une perte d'autonomie) à l'appréhension d'un véritable continuum évolutif allant de stades précliniques (Dubois et al. 2014) aux troubles neurocognitifs majeurs en passant par des stades précoces dits prodromiques (Dubois et al. 2014) ou Mild Cognitive Impairment (MCI) (Albert et al. 2011) selon l'approche choisie par les auteurs. Dès lors que nous nous intéressons aux phases cliniques de ces maladies, les éléments d'évaluation fonctionnelle et neuropsychologique restent primordiaux pour aborder la question du diagnostic. Or, nous pouvons légitimement nous interroger sur l'apparent décalage qui semble exister entre l'évolution rapide des outils de diagnostic biologique et d'imagerie, en regard de tests d'évaluation des fonctions cognitives, datant de plusieurs dizaines d'années, et n'intégrant jusqu'alors que peu le formidable potentiel des outils numériques.

Les tests neuropsychologiques ont une place particulièrement importante pour l'évaluation clinique et le diagnostic, y compris dans les stades précoces (Albert et al. 2011 ; Dubois et al. 2014). L'évaluation neuropsychologique passe par une évaluation globale des fonctions cognitives. Elle a également pour objectif d'évaluer d'une manière spécifique les différentes fonctions cognitives, au premier rang desquelles la mémoire épisodique, mais aussi les capacités visuo-spatiales et praxiques, ainsi que le langage et les fonctions exécutives (Dubois et al. 2007).

Un des tests couramment utilisés pour l'évaluation des fonctions exécutives est le Trail Making Test (cf chapitre II §2.5 p 25). Il permet en particulier d'évaluer la flexibilité mentale, l'attention, le contrôle visuel et le contrôle moteur. Il se décline en deux versions (A et B) dont la passation doit se faire successivement de façon chronométrée.

Le but de cette étude est d'évaluer si le TMT développé et utilisé pour le jeu X-Torp ($TMT_{X\text{-}Torp}$) permet d'évaluer les fonctions cognitives telles que la flexibilité mentale. Pour ce faire, nous allons comparer le $TMT_{X\text{-}Torp}$ à la version standard (TMT_s).

Notre hypothèse est que ces deux tests différencient de la même manière les trois populations : sujets âgés en bonne santé, MCI et trouble neurocognitif majeur lié à la maladie d'Alzheimer. De plus nous souhaitons identifier les liens qui existent entre ces deux versions du TMT.

2.2 Population

75 sujets de plus de 60 ans étaient volontaires pour participer à cette étude (21 sujets âgés de 78.6 ans ± 8.5 présentant une maladie d'Alzheimer (AD), 27 sujets âgés de 76.8 ans ± 8.5 ans

présentant un MCI, et 27 sujets âgés contrôle de 71.8 ans ± 7.4 ans en bonne santé (AC) (figure 39). Les participants ont été recrutés lors de leur passage au sein du Centre Mémoire de Ressource et de Recherche de Nice (France) et dans l'unité de recherche CoBTeK. Les participants ont été inclus dans les groupes AD et MCI s'ils présentaient respectivement un diagnostic de AD (début tardif ou mixte) selon les critères CIM 10 (OMS 2008) et les critères de Petersen pour les MCI (Petersen et al. 1997). L'étude a été réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki, et a été approuvée par un comité d'éthique (ID RCB : 2013-A00979-36). Tous les participants ont reçu des explications écrites détaillées des buts et procédures de l'étude et ont exprimé leur consentement par écrit avant de prendre part à l'étude.

2.3 Protocole expérimental

2.3.1 Matériels

Pour les passations des TMT réalisés au cours du jeu (désigné sous le terme : $TMT_{X\text{-}Torp}$), un ordinateur (Dell, modèle Précision M4600, processeur Intel Core i7 2 x 2.2 GHz, RAM : 3Go, carte graphique : AMD FirePro M5950) était utilisé. Ce test était présenté sur un grand écran haute définition (hauteur : 68 cm, longueur : 121 cm). Le test se réalisait avec la camera RGB-D (Red Green Blue + Depth) Microsoft® Kinect™ (V.1, Microsoft, U.S.A, voir revue Khoshelham et Elberink (2012) pour les caractéristiques techniques) et ses logiciels spécifiques (Software Development Kit [SDK], Microsoft, USA). Le $TMT_{X\text{-}Torp}$ était lancé depuis le mode thérapeute du Serious Game X-Torp (Ben-Sadoun et al. 2016).

2.3.2 Procédure

L'étude était réalisée en une seule séance dans un environnement contrôlé et standardisé (salle d'évaluation fermée en présence du clinicien). Les TMT_s (TMT_sA et TMT_sB) et les $TMT_{X\text{-}Torp}$ ($TMT_{X\text{-}Torp}$ A et $TMT_{X\text{-}}$Torp B) ont été réalisés les uns après les autres selon l'ordre 1 (d'abord TMT_s puis $TMT_{X\text{-}Torp}$) ou l'ordre 2 (d'abord $TMT_{X\text{-}Torp}$, puis TMT_s). Pour chaque type de TMT, la version A était réalisée avant la version B. Le TMT_s correspondait à la version française du GREFEX (Godefroy et GREFEX 2011). Préalablement à chaque TMT_s A et TMT_s B, un exercice d'entraînement de quelques items (de 1 à 6 pour le A et de 1-A à 4-D pour le B) était réalisé. De même, préalablement à chaque $TMT_{X\text{-}Torp}$ A et $TMT_{X\text{-}}$Torp B, le participant disposait de quelques minutes pour se familiariser avec les commandes Kinect™ du test, puis, un exercice d'entraînement de quelques items (de 1 à 6 pour le A et de 1-A à 4-D pour le B) était réalisé. Un clinicien était présent durant toute la séance. L'ordre de réalisation des deux types de TMT (TMT_s et $TMT_{X\text{-}Torp}$) et le ratio sexe par groupe et par ordre a été contrôlé dans la mesure du possible (figure 39).

2.3.3 Évaluations cliniques

Les caractéristiques de base des participants incluent les données anthropométriques : le genre, l'âge, la taille, le poids, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le niveau d'éducation.
La CDR (cf chapitre II §1.3.1.c p 12) mesurait le niveau d'altération du fonctionnement dans la vie quotidienne.

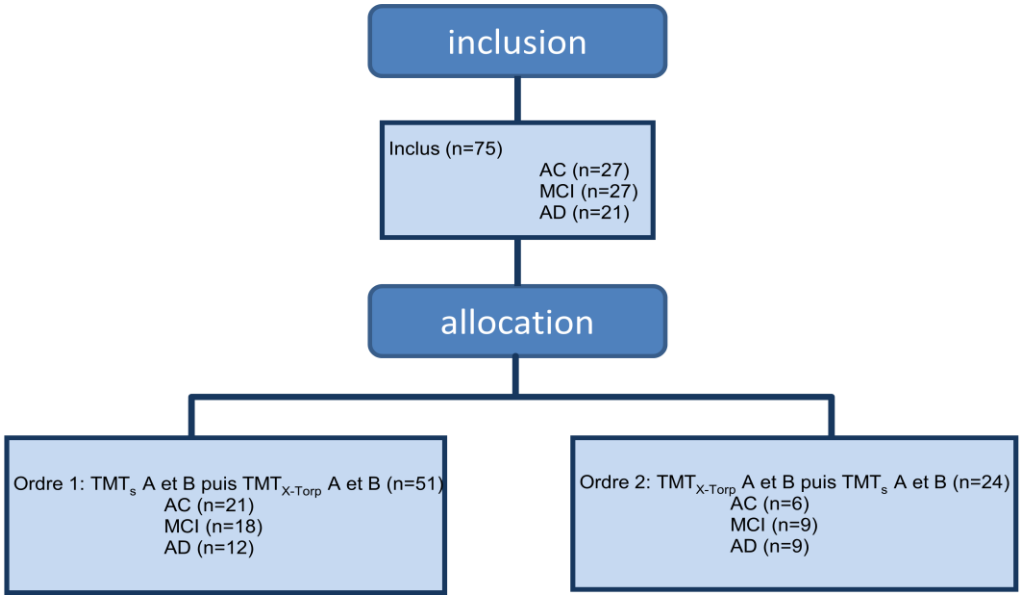


Figure 39 : Schéma général de l'étude.

Légende : Les nombres présentés (n) correspondent au nombre total de patients inclus pour chaque groupe. Pour l'ordre 1, les participants ont réalisé les Trail Making Test standard A (TMT_s A) et Trail Making Test standard B (TMT_s B), puis les Trail Making Test X-Torp A ($TMT_{X\text{-}Torp}$ A) et Trail Making Test X-Torp B ($TMT_{X\text{-}Torp}$ B). Pour l'ordre 2, les participants ont réalisé les $TMT_{X\text{-}Torp}$ A et $TMT_{X\text{-}Torp}$ B, puis les TMT_s A et TMT_s B. AC = Agés Contrôle ; MCI = Mild Cognitive Impairment ; AD = Alzheimer Disease.

2.3.4 *Évaluation des fonctions cognitives*

Le fonctionnement cognitif global était évalué avec le MMSE (cf chapitre II § 1.3.3 p 14).

Le fonctionnement exécutif était évalué à l'aide du TMT_s (cf chapitre II §2.5 p 25) et du $TMT_{X\text{-}Torp}$ (cf chapitre V §1.2.1 p 64). De la même manière que le TMT_s, l'ensemble des items du $TMT_{X\text{-}Torp}$ sont répartie de façon non aléatoire et reproductible. Pour cette expérimentation, les items étaient affichés sur un écran de télévision (68 × 121cm) situé en face du patient à une distance comprise entre 2 et 2.5 mètres (recommandation de distance préconisé par la firme Microsoft® pour l'usage de la Kinect™).

2.3.5 *Données analysées*

Evaluations cliniques : Le niveau d'éducation était mesuré sur une échelle de 5 points : 1 = « aucun niveau scolaire » ; 2 = « primaire » ; 3 = « collège » ; 4 = « lycée » et 5 = « post-bac ». Le score à la CDR somme des items était calculé (cf chapitre II § 1.3.1 c p 12).

Performance cognitive globale : Le score au MMSE était calculé.

Performances aux TMT : Le temps de réalisation des TMT_s A et TMT_s B était mesuré en secondes à l'aide d'un chronomètre. Pour les $TMT_{X\text{-}Torp}$ A et $TMT_{X\text{-}Torp}$ B, la mesure du temps de passation (en secondes) débutait automatiquement lors de la sélection du premier item et se terminait automatiquement à la sélection du dernier item.

Comparativement à la population initiale plusieurs sujets ont été exclus de l'analyse du fait soit de valeurs aberrantes soit de leur impossibilité à réaliser un des TMT (TMT_s ou $TMT_{X\text{-}Torp}$) dans une partie (par exemple B). Un sujet exclu dans une partie du TMT (par exemple B) n'était donc pas forcément exclu pour l'autre partie du TMT (par exemple A). Au total, pour les TMT A, les données

pour un sujet présentant une maladie d'Alzheimer ont été exclues car il lui était impossible de faire la tâche écran. De la même façon, les données pour un sujet contrôle, trois sujets présentant un MCI et deux sujets présentant une maladie d'Alzheimer ont été exclues car elles présentaient des valeurs éloignées de plus de deux écarts types de la moyenne. Pour les TMT B, les données d'un sujet contrôle, de quatre sujets présentant un MCI et de onze sujets présentant une maladie d'Alzheimer ont été exclues car il leur était impossible de réaliser la tâche. Les données de trois sujets contrôle ont également été exclues car elles présentaient des valeurs éloignées de plus de deux écarts types de la moyenne (figure 40).

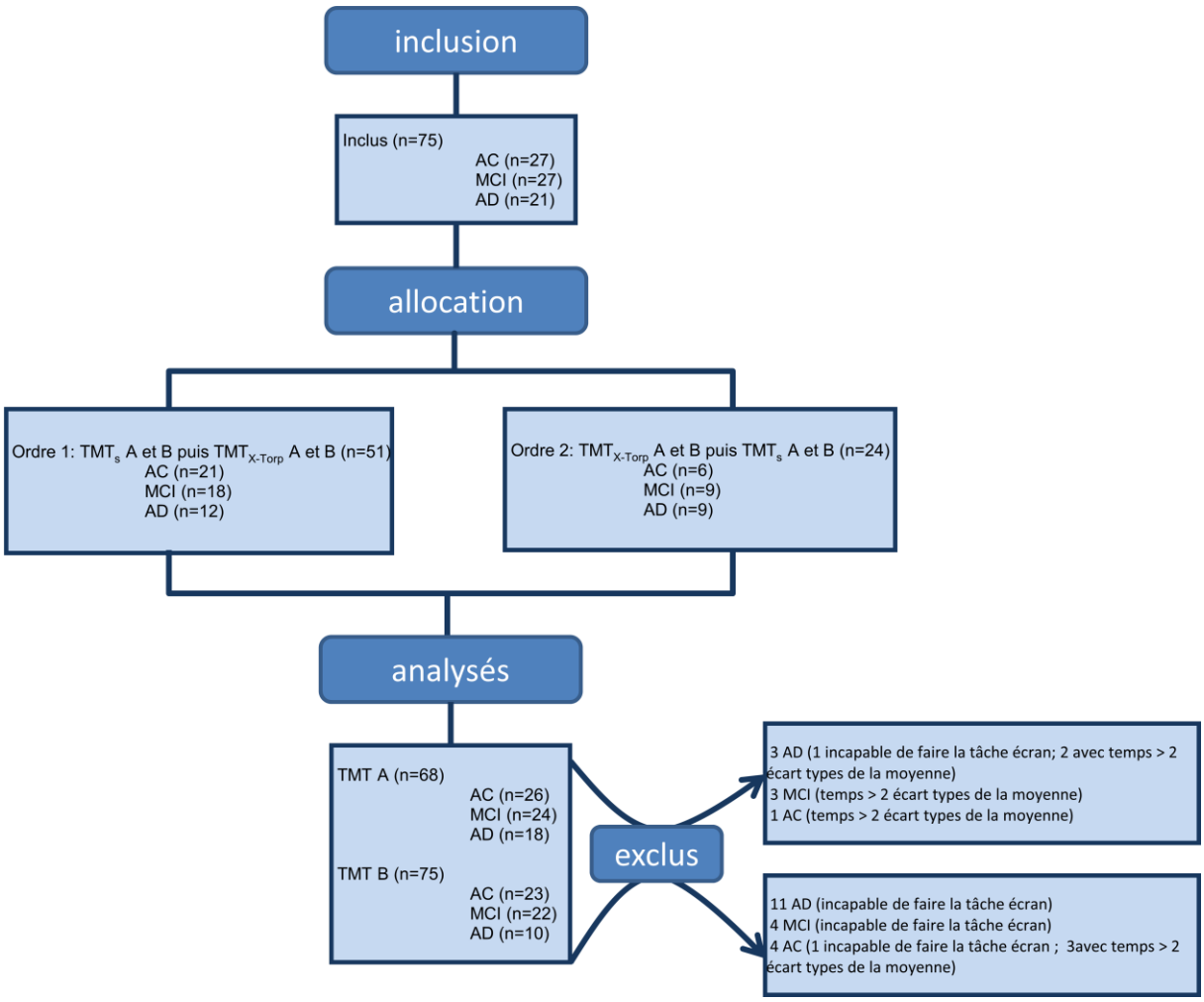


Figure 40 : Détail des exclusions réalisées pour l'analyse de donnée.

Légende : Les nombres présentés (n) correspondent au nombre total de patients inclus pour chaque groupe. Pour l'ordre 1, les participants ont réalisé les Trail Making Test standard A (TMT_s A) et Trail Making Test standard B (TMT_s B), puis les Trail Making Test X-Torp A ($TMT_{X\text{-}Torp}$ A) et Trail Making Test X-Torp B ($TMT_{X\text{-}Torp}$ B). Pour l'ordre 2, les participants ont réalisé les $TMT_{X\text{-}Torp}$ A et $TMT_{X\text{-}Torp}$ B, puis les TMT_s A et TMT_s B. AC = Agés Contrôle ; MCI = Mild Cognitive Impairment ; AD = Alzheimer Disease.

2.3.6 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques sont conduites en utilisant le logiciel STATISTICA® 7.0 (StatSoft) et Excel® (Microsoft, USA) for Windows. Une analyse descriptive de la population est d'abord réalisée. Les résultats sont présentés avec les nombres de sujet (n), les moyennes ± les

déviations standards (DS) pour les variables quantitatives, et avec les pourcentages pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont comparées en utilisant des analyses de variance (ANOVA). Les variables qualitatives sont comparées en utilisant des ANOVA pour mesures répétées avec comme variable inter-sujet la variable « groupe » (AC, MCI, AD) et la variable « type de test » (TMT_s, $TMT_{X\text{-}Torp}$). Les analyses pour le TMT A et le TMT B sont séparées. Lorsqu'un effet d'interaction est significatif, on utilise une méthode exploratoire de données en réalisant *post-hoc* un test de différence significative minimale de Fisher (LSD de Fisher) afin d'identifier les moyennes ayant contribué à l'effet significatif. Les corrélations linéaires simples sont réalisées en utilisant les tests de corrélation de Spearman. Pour l'ensemble de nos analyses statistiques, une valeur de probabilité $p < ,05$ est choisie pour rejeter l'hypothèse nulle et conclure en faveur de l'hypothèse.

2.4 **Résultats**

2.4.1 Évaluations cliniques

Les caractéristiques sociodémographiques des participants et les résultats de leur évaluation clinique sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données sociodémographiques et évaluations cliniques.

	AC n = 27	**MCI n = 27**	**AD n = 21**	**F**	**p**
Age (moyenne, DS)	71.8±7.4	76.8±8.5	78.6±8.5	4.02	.02*
Niveau d'étude (moyenne, DS)	2.63±1.24	2.7±1.28	1.67±1.28	5.15	.008*
CDR sum of box (moyenne, DS)	0	1.1±0,9	5.3±3,5	47.77	<.001*
MMSE (moyenne, DS)	28.4±1.8	25.1±2.9	19.5±3,2	68.03	<.001*
Sexe ratio (% femme)	82	52	53		

Légende : ANOVA à une voie (* $p < ,05$). CDR sum of box = Echelle d'évaluation de la démence; AC = Agés Contrôles ; MCI = Mild Cognitive Impairment ; MMSE = Mini Mental State Examination ; AD = Alzheimer Disease ; DS = Déviation Standard ; F = F de Fischer (test d'égalité de variance, valeurs positives croissantes, les variances sont d'autant plus différentes que F > 1), p = valeur de probabilité ($p < ,05$ est choisi pour rejeter l'hypothèse nulle et conclure en faveur de l'hypothèse).

2.4.2 Temps de passation des TMT

La figure 41 présente les temps mesurés lors de la passation des deux versions des TMT. L'analyse de variance pour mesures répétées concernant les temps de réalisation des TMT a montré un effet principal de la variable « Groupes » pour les TMT A $F(2,63) = 12.327$, $p < ,001$, et pour les TMT B $F(2,50) = 23.95$, $p < ,001$. Il existe également un effet principal de la variable « type de test » pour les TMT A $F(1,63) = 37.545$, $p < ,001$; et pour les TMT B $F(1,50) = 14.388$, $p < ,001$. Enfin, l'analyse des effets d'interaction concernant la variable « type de test » type de TMT utilisé (TMT_s ou

$TMT_{X\text{-}Torp}$) a montré que le type de TMT n'a pas d'influence sur le profil des performances pour chacun des trois groupes, que ce soit pour le TMT A F (2,63) = 0.7104, p = ,5 ou le TMT B F (2,50) = 0.145, p = ,87

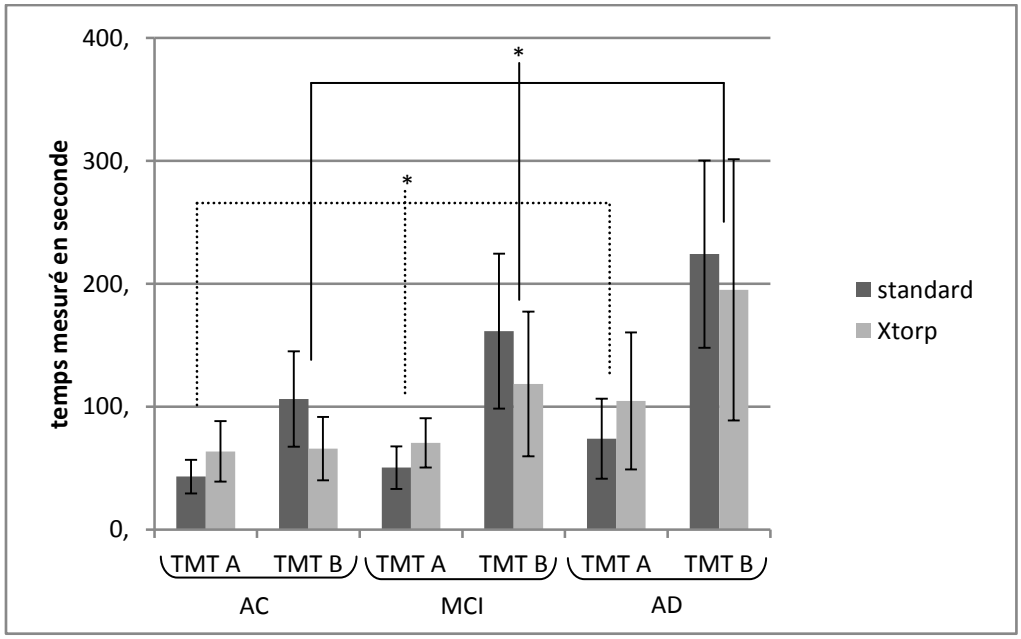


Figure 41 : Temps passation des TMT.

Légende : AC = Âgés Contrôle ; MCI = Mild Cognitive Impairment ; AD = Alzheimer Disease. Les barres d'erreurs représentent les écarts types ; * = différences significatives.

2.4.3 Corrélations entre les types de TMT et types de trouble neurocognitif

La figure 42 illustre les corrélations pour les deux versions du TMT A pour les trois groupes. Il existe une corrélation linéaire positive significative entre les temps réalisés au TMT_s A et le $TMT_{X\text{-}Torp}$ A pour les participants du groupe AC (r = 0,7715 ; *p* < ,001 ; r^2 = 0,5951) et les participants du groupe MCI (r = 0,5525 ; *p* < ,01 ; r^2 = 0,3052), mais pas pour les participants du groupe AD (r = 0,3400 ; *p* = ,1818 ; r^2 = 0,1156).

Concernant le TMT B, il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre les temps réalisés aux TMT_s B et $TMT_{X\text{-}Torp}$ B que ce soit, pour le groupe AC (r = 0,2954 ; *p* = ,1712 ; r^2 = 0,0873) ; le groupe MCI (r = 0,4106 ; *p* = ,0722 ; r^2 = 0,1686) ; et le groupe AD (r = 0,3030 ; *p* = ,3948 ; r^2 = 0,0918).

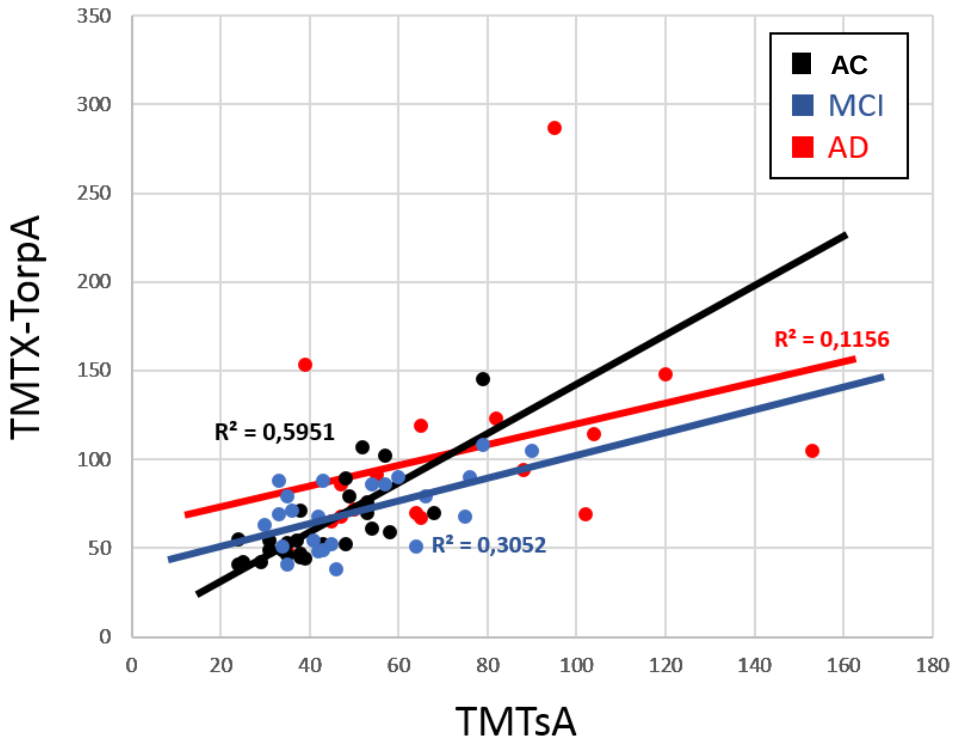


Figure 42 : Corrélations entre les temps réalisés au TMT A et la version utilisée dans les différents groupes.

Légende : AC = Agés Controle ; TMT_s A = Trail Making Test standard A ; $TMT_{X\text{-}Torp}$ A = Trail Making Test X-Torp A. Points = temps réalisés par les individus au TMT_s A et au $TMT_{X\text{-}Torp}$ A ; Lignes continues = droites de régression linéaire des temps réalisés aux TMT_s A et $TMT_{X\text{-}Torp}$ A ; R^2 = coefficient de détermination.

Il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre les temps aux différents TMT et les scores au MMSE pour le groupe AC.

Pour le groupe MCI, il existe uniquement une corrélation linéaire négative significative entre les temps au TMT_s B et les scores au MMSE (r = -0,7529 ; *p* = ,0001 ; r² = 0,5669) qui n'est pas retrouvée pour la version $TMT_{X\text{-}Torp}$ B (r = -0,4004 ; *p* = ,0803 ; r^2 = 0,1603.

Enfin, pour le groupe AD, il existe uniquement une corrélation linéaire négative significative entre les temps au $TMT_{X\text{-}Torp}$ A et les scores au MMSE (r = -0,6040 ; *p* = ,0102 ; r² = 0,3648).

2.5 Discussion

L'objectif principal de cette étude était de comparer le TMT A et B inclus dans un serious exergame et présenté sur un écran au TMT A et B standard (papier/crayon). Bien que ces deux types de Trail Making Test ne soient pas identiques, les résultats mettent en évidence une capacité semblable de discrimination des populations AC, MCI et AD pour ces deux types de TMT (TMT_s et $TMT_{x\text{-}torp}$).

Au-delà des capacités discriminantes semblables des tests entre les différentes populations étudiées, certains fonctionnements diffèrent entre les types de TMT. Ainsi les participants étaient plus lents pour la passation du $TMT_{X\text{-}Torp}$ A que sur le TMT_s A. En revanche, ils étaient plus rapides pour la passation du $TMT_{X\text{-}Torp}$ B que sur le TMT_s B. De façon intéressante, la société SANZEN a transposée

sur version informatisée le TMT dans ses versions A et B à l'identique du TMT_s avec une passation utilisant un écran d'ordinateur classique et une souris (Neuropsychological). Les résultats fournis par cette société sont comparables à ce que nous retrouvons. En effet, les temps de passation de leurs sujets pour le test informatisé du TMT A (écran/souris) sont plus longs que pour le test standard (papier/crayon). *A contrario*, les temps de passation de leurs sujets pour le test informatisé du TMT B (écran/souris) sont plus courts que pour le test standard (papier/crayon). Nous constatons ces deux différences de la même façon pour notre $TMT_{X\text{-}Torp}$. Concernant notre étude, cette différence peut en partie s'expliquer par plusieurs éléments. Tout d'abord, le fait que nous ayons utilisé des symboles différents respectivement associés aux chiffres et aux lettres rend probablement la détection spatiale plus facile (en facilitant notamment la différenciation chiffre/lettre) ce qui facilite ainsi l'alternance. De plus, en ce qui concerne l'alternance chiffre/lettre, plus celle-ci avance dans le test (plus loin on avance dans l'alphabet et les chiffres), plus le shiffting requiert de la ressource attentionnelle pour l'usage de la mémoire de travail et de la flexibilité mentale. Ceci pourrait ainsi augmenter le temps de réponse au fur et à mesure que l'on progresse vers la fin de l'alphabet. On peut ainsi supposer que le fait d'avoir supprimé 2 lettres (K et L) dans le $TMT_{X\text{-}Torp}$ B donne une réduction de temps plus importante face au TMT_s B que le fait d'avoir réduit de 5 chiffres (20 à 25) pour le $TMT_{X\text{-}Torp}$ A. Par ailleurs, un des éléments explicatifs de cette différence peut être un possible effet d'apprentissage de l'utilisation de la commande d'interaction homme/machine via la Kinect™ entre la passation du $TMT_{X\text{-}Torp}$ A et celle du $TMT_{X\text{-}Torp}$ B du fait de l'amélioration des capacités de coordinations œil main dans le cadre de cette utilisation novice de la technologie Kinect™ et ce malgré les précautions prises durant la procédure. En effet cet effet d'apprentissage n'existe pas avec l'utilisation de l'outil papier/crayon du fait du caractère expert de la maitrise de cet outil par les participants. Une des façons de s'affranchir de cet effet aurait été de faire pratiquer un réel entraînement des utilisateurs à l'utilisation de l'interface homme/machine et non un simple test comme proposé dans notre protocole, et de s'assurer de cette bonne prise en main avant de démarrer les tests. Cette option n'a pas été retenue, notamment car cela aurait nécessité la réalisation de plusieurs séances sur différentes journées, or nous souhaitions que l'ensemble de la passation puisse être réalisée sur un seul jour. Une autre façon de s'affranchir de cet effet aurait été de randomiser l'ordre de passation des TMT entre la version A et B des tests. Cette option n'a pas non plus été retenue car l'ordre de passation A puis B relève de la logique interne du test avec progression dans la difficulté de la tâche. L'inversion des versions A et B ne nous semble donc pas avoir de sens sur le plan de l'évaluation neuropsychologique, avec en plus un risque important de mise en échec immédiat des patients les moins performants.

De façon intéressante, on retrouvait une corrélation linéaire positive pour les performances au TMT A entre les versions standards et X-Torp pour les groupes AC et MCI mais pas pour le groupe AD. Une des raisons de cette différence relève probablement de l'intensité de la tache cognitive de coordination main/œil. En effet, le vieillissement physiologique a déjà un rôle délétère sur la coordination main/œil et ce d'autant plus qu'une tâche de stabilisation du membre supérieur est présente lors de la tâche de coordination (Coats et al. 2016). Or, le $TMT_{X\text{-}Torp}$, en plus de la coordination main/œil, associe une tâche de stabilisation dynamique et statique du membre supérieur rendant la charge attentionnelle particulièrement intense, contrairement à la version TMT_s où le bras

du sujet est dans une position plus confortable (table) et plus passive (moins d'efforts à faire pour le stabiliser). L'absence de capacité de réserve cognitive et les difficultés de mobilisation attentionnelles présentes chez les patients AD rendent probablement la tâche de pointage à l'écran trop intense pour ces derniers par rapport aux patients MCI et Contrôle. Ceci expliquerait donc l'absence de corrélation pour les performances au TMT A entre les versions standards et X-Torp pour le groupe de patient AD. Par ailleurs, le manque d'homogénéité de la population AD peut également être un facteur explicatif de cette absence de corrélation. En effet, le groupe AD regroupe des patients présentant des maladies d'Alzheimer avec une atteinte hippocampique au premier plan et des patients présentant des troubles mixtes avec une atteinte dysexécutive prédominante. Cette inhomogénéité de la population AD peut donc expliquer le manque de spécificité du test à ces stades.

L'absence de corrélation significative entre les performances aux différents TMT et les scores au MMSE pour le groupe contrôle retrouvée dans notre étude est probablement liée à un effet plafond du MMSE et à la faible variabilité observée de ce score. Elles sont également explicables par un effet seuil des performances au TMT ainsi que par la faible variabilité de celles-ci au sein du groupe contrôle.

Pour le groupe MCI, on ne retrouve pas non plus de corrélation entre les performances au TMT A et les scores au MMSE. Comme pour le groupe contrôle, ceci s'explique probablement par l'effet seuil et la faible variabilité des performances observés lors de la passation des TMT A. En revanche, il existe une corrélation linéaire négative significative entre les performances au TMT_s B et les scores au MMSE et une tendance notable à cette corrélation entre les performances au $TMT_{X\text{-}Torp}$ B et les scores au MMSE. Il semble ainsi que le $TMT_{X\text{-}Torp}$ B pourrait être au moins aussi pertinent que le TMT_s B comme indicateur de présence de trouble de type MCI. Cela pourrait probablement être confirmé en augmentant le nombre de sujets testés.

Enfin, pour le groupe AD, il existe uniquement une corrélation linéaire négative significative entre les performances au $TMT_{X\text{-}Torp}$ A et les scores au MMSE. Cette corrélation n'est pas retrouvée pour les TMT B, probablement du fait du faible nombre de participant ayant réussi à réaliser le test. Pour le $TMT_{X\text{-}Torp}$ A, ce résultat montre la possible utilisation dans le suivi des patients en temps qu'indice de détérioration cognitive.

Cette étude visait à comparer le TMT inclus dans le serious game X-Torp et la version standard. Bien que les résultats entre le TMT_s et $TMT_{X\text{-}torp}$ soient différents, l'organisation de la réponse est globalement similaire et permet de différentier AC, MCI et AD. Ainsi, même sans compétence particulière concernant la technologie de la part des sujets âgés, la discrimination au test est la même du fait d'une détection spatiale des symboles facilitée, d'un nombre de chiffre et de lettre différent, d'une intensité plus importante de la tâche cognitive de coordination main/œil avec la commande Kinect™ et de l'effet d'apprentissage lié à l'utilisation de cette commande, ainsi que du fait de l'hétérogénéité de la population AD ; les temps entre TMT A et TMT B d'une même version et les temps entre les deux versions du TMT A ou du TMT B sont différents.

Les résultats de cette étude suggèrent que le $TMT_{X\text{-}torp}$ est utilisable pour l'évaluation des patients. Par la suite, il serait intéressant de procéder à une étude plus approfondie sur le $TMT_{X\text{-}torp}$ pour concevoir une table de normes, de la même manière que celles utilisées pour les versions opérationnelles des

TMT, comme par exemple celle du GREFEX. De plus, l'utilisation du TMT pourrait être un bon outil de suivi et ce d'autant qu'il est intégré dans le serious game. En effet le patient n'est plus dans une dynamique évaluative de performance mais dans une dynamique de jeu, évaluant probablement de façon plus pertinente ses performances réelles quotidiennes.

3 Stimulation physique et entrainement cognitif via notre approche

Comme présenté dans notre chapitre III, nous pensons que le serious exergames est un outil intéressant de stimulation des patients atteints de trouble neurocognitif. Afin de tester notre hypothèse, nous avons construit une expérimentation présentée ci-après et pour laquelle les résultats ont fait l'objet d'une publication dans le Journal of Alzheimer's Disease en 2016.

3.1 Contexte et objectifs

Le déclin cognitif associé aux troubles neurocognitifs questionne l'utilisabilité des jeux vidéo destinés initialement aux joueurs en bonne santé (McCallum et Boletsis 2013; Robert et al. 2014; Ben-Sadoun et al. 2015b). Par ailleurs, il existe peu de serious game utilisables chez les sujets présentant une démence et ces serious games ciblent principalement les cognitions (Benveniste et al. 2012; Manera et al. 2015). Le serious exergame X-Torp a été développé pour offrir un environnement enrichi incluant des stimulations cognitives, émotionnelles et physiques pour les sujets présentant des troubles neurocognitifs. Toutefois, aucune étude d'utilisabilité ou d'efficacité n'a été conduite sur ce serious exergame.

Le but de cette étude était d'évaluer l'utilisabilité d'X-Torp chez les sujets présentant un trouble neurocognitif, lors d'un programme de stimulation d'un mois, qui visait à induire une activité physique régulière de type aérobie d'intensité modérée. L'utilisabilité était évaluée à travers les temps de jeu, les performances au jeu, le niveau d'intensité aérobie atteint, les émotions perçues et l'utilisabilité perçue. L'utilisabilité perçue par des sujets présentant un trouble neurocognitif était comparée à celle perçue par des sujets âgés en bonne santé afin de détecter d'éventuels problèmes d'utilisabilité relatifs aux troubles neurocognitifs. Ceci pourrait aider à trouver certaines règles ergonomiques concernant l'usage et la conception des serious exergames pour ces populations.

Les hypothèses suivantes ont été avancées :

1) tous les participants devraient être capables de finir le jeu, mais les temps de jeu et les performances au jeu devraient être moins importants chez les sujets présentant un trouble neurocognitif, dus à leurs déclins aux niveaux cognitifs, physiques et de la capacité d'apprentissage ;
2) tous les participants devraient être capables d'augmenter le niveau d'intensité aérobie durant le mois de stimulation, pour atteindre une activité physique régulière de type aérobie d'intensité modérée à la fin du programme, grâce aux modes de commandes de jeu d'X-Torp ;

3) tous les participants devraient reporter principalement des émotions positives, mais celles-ci devraient être plus basses chez les sujets présentant un trouble neurocognitif, qui sont souvent plus apathiques ;
4) la compétence perçue devrait augmenter durant le mois de stimulation chez tous les participants, due à l'expérience de jeu et l'aide du clinicien ;
5) la difficulté perçue devrait être comparable chez les deux groupes, et ne devrait pas changer durant la période de stimulation, principalement due à une augmentation conjointe de la compétence perçue ;
6) l'intérêt perçu devrait être moins important chez les sujets présentant un trouble neurocognitif au début du programme de stimulation comparé aux sujets en bonne santé (dû à nouveau à l'apathie) mais devrait augmenter à la fin du programme de stimulation, dû à une meilleure compréhension du jeu ;
7) les effets pré- post-stimulation sur les performances cognitives et physiques sont exploratoires mais devraient être différentes entre les deux groupes, avec une augmentation des performances physiques pour les sujets présentant un trouble neurocognitif, du fait de leur plus faible niveau physique de base ; et avec une petite augmentation des performances cognitives, plus importantes pour les sujets âgés en bonne santé, due à leurs capacités d'apprentissage préservées.

3.2 **Population**

Dix sujets âgés présentant des troubles neurocognitifs de type MCI ou maladie d'Alzheimer (AD) (groupe trouble neurocognitif, incluant 3 sujets présentant une maladie d'Alzheimer, 1 présentant une maladie d'Alzheimer mixte, 4 présentant un MCI non-amnésique et 2 présentant un MCI amnésique ; 4 femmes, 6 hommes ; âge 82,3 ± 6,4 ans ; taille = 167,3 ± 11,2 cm ; poids = 78,5 ± 17,8 kg) et 8 sujets âgés contrôle en bonne santé (AC) (groupe âgé contrôle, 5 femmes, 3 hommes, âge = 71,4 ± 10,1 ans ; taille = 167,1 ± 11,8 cm ; poids = 68,5 ± 14,1 kg) étaient volontaires pour participer à cette étude. Les participants étaient recrutés au CMRR[10] de Nice en France. Tous les participants étaient à la retraite ou sans activité professionnelle depuis au moins 2 ans. Les participants étaient inclus dans le groupe trouble neurocognitif s'ils avaient un diagnostic de MCI ou de maladie d'Alzheimer pure ou mixte en accord avec la CIM 10 (OMS 2008) et les critères de Petersen (Petersen et al. 1997). Les participants n'étaient pas inclus s'ils avaient des troubles visuels majeurs, des troubles moteurs nécessitant une aide à la marche, des antécédents d'infarctus du myocarde, une tachycardie et une hypertension artérielle non contrôlée. L'étude a été réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki, et a été approuvée par un comité d'éthique (ID RCB : 2013-A00979-36). Tous les participants ont reçu des explications écrites détaillées des buts et procédures de l'étude et ont exprimé leur consentement par écrit avant de prendre part à l'étude.

[10] Centre de Mémoire de Ressource et de Recherche

3.3 Protocole expérimental

3.3.1 Matériels

Le Serious exergame est contrôlé par un ordinateur de bureau (Dell Precision M4600, Intel Core i7 2 x 2.2 GHz processor, 3Gbytes of RAM, AMD Fire Pro M5950 graphic card) et présenté sur un écran haute définition (68 cm × 21 cm). Les participants interagissent avec le Serious exergame grâce à la caméra RGB-D Kinect™ (V.1, Microsoft, U.S.A) et ses logiciels (Software Development Kit, Microsoft, USA).

Pour les évaluations physiques, un tapis de marche non motorisé (Striale ST-678 Mag-Jogger II) est utilisé (figure 43a). Les pressions artérielles sanguines et la fréquence cardiaque de repos des participants sont mesurées avant chaque entraînement par un tensiomètre (Omron, M6W, IntelliSense). Les fréquences cardiaques des participants sont enregistrées en continue durant les sessions de stimulation par un cardio fréquencemètre portable (Polar®, RS400, Finland, figure 43b). Un logiciel est utilisé pour extraire et traiter les données de fréquence cardiaque.



Figure 43 : Matériel utilisé pour la réalisation des évaluations physiques.

Légende : a = tapis de marche non motorisé de type Striale ST-678 Mag-Jogger II ; b = cardio fréquencemètre portable de type Polar®, RS400.

3.3.2 Procédure

Les participants suivent 13 sessions de stimulation avec X-Torp pendant 5 semaines, pour un total de 10 heures de stimulation par le jeu. Un examen clinique est réalisé avant de débuter le programme. Des évaluations complètes des fonctions physiques et cognitives (deux à trois heures) sont réalisées par un médecin une semaine avant de démarrer la prise en charge avec le jeu (évaluations pré-stimulation) et une semaine après avoir fini les sessions (évaluations post-stimulation).

La première session (S1) est la plus longue (80 minutes, voir tableau 4), mais inclut des pauses régulières pour permettre aux participants de récupérer. Les participants réalisent les évaluations cognitives inclues dans le mode thérapeute d'X-Torp dans le but de se familiariser avec

les mini-jeux et pour évaluer leurs performances avant de démarrer l'entraînement cognitif sur le mode scénario d'X-Torp. Ces évaluations incluent des versions X-Torp des tests suivants : TMT ($TMT_{X\text{-}Torp}$) DSST ($DSST_{X\text{-}Torp}$) ; DMS 48 ($DMS\ 48_{X\text{-}Torp}$) ; Go / no - Go Reaction Time Test ($Go / no - Go_{X\text{-}Torp}$) ; Cancellation Test ($CT_{X\text{-}Torp}$). Au début et à la fin de cette session, les participants effectuent également le TDM $6_{X\text{-}Torp}$ (cf chapitre V §1.2.2 p 67).

Tableau 4 : Résumé des sessions d'exercice sur X-Torp.

Semaines	**1**	**2**			**3**			**4**			**5**			
Modes de jeu	**MT**	**MS**												**MT**
Session (S)	**S1**	**S2**	**S3**	**S4**	**S5**	**S6**	**S7**	**S8**	**S9**	**S10**	**S11**	**S12**	**S13**	
Durées (minutes) / **exercice physique**	80 / 0	30 / 10	30 / 10	35 / 10	35 / 15	40 / 15	40 / 15	45 / 20	45 / 20	50 / 20	50 / 25	60 / 25	20 / 20	40 / 0
Intensités cibles (NIA_{moy})	0	30	30	30	40	40	40	50	50	50	50	50	50	0

Légende : MT = Mode Thérapeute ; MS = Mode Scénario ; S = session ; NIA_{moy} = niveau d'intensité aérobie moyen exprimé en termes de pourcentage de la fréquence cardiaque de réserve relative au pic de la fréquence cardiaque mesurée lors du test de marche de 6 minutes lors de la première session.

Les 11 sessions de stimulation suivantes (S2-S12) débutent une semaine après la première session à raison de 3 fois par semaine sur une période de 4 semaines. Durant ces sessions, les participants sont stimulés avec le mode scénario d'X-Torp, pour une durée totale de 7 heures et 40 minutes d'exercice. La durée d'activité physique réalisée à chaque session est incluse dans la durée totale de la session et l'intensité aérobie cible évolue au fil des sessions. Ainsi, par exemple la session 2 (S2) dure 30 minutes dont 10 minutes d'activité physique régulière aérobie d'intensité légère à 30% du pic de fréquence cardiaque de réserve (tableau 4). Les semaines 2-3 sont considérées comme une période d'apprentissage et les semaines 4-5 comme une période d'optimisation. Un clinicien accompagne les participants pour les aider à accomplir les objectifs de session en utilisant un chronomètre et un cardio fréquencemètre portable (par exemple durant la phase d'optimisation, le clinicien demande aux participants de marcher plus vite ou de courir sur place pour augmenter l'intensité d'exercice). Les participants sont autorisés à (1) faire des pauses durant les sessions s'ils sont fatigués, (2) stopper la session s'ils sont trop fatigués ou peu disposés à continuer quelle qu'en soit la raison et (3) continuer l'activité engagée quelques minutes après la fin d'une session pour finir une tâche en cours.

A la fin de chaque période d'une semaine (S2, S5, S8 et S11), il est demandé aux participants de reporter leurs émotions perçues à travers le Positive Affect Negative Affect Scale (PANAS, Watson et al. 1988). Le PANAS vise à évaluer les émotions au cours d'une période de temps donnée. Le patient est invité à répondre à la question suivante : Comment vous sentez-vous au cours de [la période de temps que l'on cherche à évaluer] ? Le questionnaire comprend vingt items alternants affects positifs et négatifs : intéressé(e), perturbé(e), excité(e), bouleversé(e), fort(e), coupable, effrayé(e), hostile, enthousiaste, fier(ière), irritable, vigilant(e), honteux(se), inspiré(e), nerveux(se), déterminé(e), attentif, agité(e), actif(ve), apeurée(e). Chaque item doit être noté par le patient selon l'échelle de Likert suivante : jamais, un peu, modérément, assez souvent, toujours.

L'utilisabilité perçue par les patients était évaluée par un questionnaire d'utilisabilité basé sur une échelle de Likert (tableau 5).

Tableau 5 : Questionnaire d'utilisabilité perçue.

Facilité d'utilisation	**Compétence perçue : Likert 1 « pas du tout… », 7 « très… »**
	Pensez-vous être compétent à ce jeu vidéo ?
	Pensez-vous posséder des capacités pour ce jeu vidéo ?
	Avez-vous le sentiment d'avoir un bon niveau à ce jeu ?
	Difficulté perçue : Likert 1 « pas du tout difficile », 7 « très difficile »
	Avez-vous le sentiment que le niveau de difficulté de ce jeu vidéo est…
	Avez-vous le sentiment que maîtriser les commandes de ce jeu est…
	Avez-vous le sentiment que gagner à ce jeu vidéo est…
Utilité	**Intérêt perçu: Likert 1 « pas du tout intéressé », 7 « très intéressé »**
	Etes-vous intéressé par ce jeu vidéo ?
	Etes-vous intéressé par le divertissement proposé par le jeu vidéo ?
	Etes-vous intéressé par les bienfaits que peuvent apporter ce jeu vidéo à votre santé ?

Durant la dernière session (S13), les participants utilisent le mode scénario pendant 20 minutes (pour ne faire que des phases d'activité physique). Ensuite, les participants utilisent le mode thérapeute pendant 40 minutes pour faire à nouveau les tests cognitifs d'X-Torp déjà effectués lors de la première session dans le but d'évaluer l'évolution de leurs performances aux tests du mode thérapeute.

3.3.3 Évaluations cliniques

Les caractéristiques de base des participants incluent les données anthropométriques : le genre, l'âge, la taille, le poids, l'IMC et le niveau d'éducation. L'inventaire apathie (Robert et al. 2002) et l'inventaire neuropsychiatrique (Cummings et al. 1994), sont utilisés pour évaluer respectivement la présence d'apathie et les troubles du comportement. La CDR (Morris 1993) mesure la sévérité de la démence.

3.3.4 Évaluation physique et cognitives pré et post stimulation par le jeu

L'évaluation de la condition physique inclut quatre tests standardisés : le Short Physical Performance Battery (SPPB ; Guralnik et al. 1994) ; le test de marche de 10 mètres (Bohannon 1997 ; Kemoun et al. 2010) ; et le Time Up and Go (TUG ; Podsiadlo et Richardson 1991) et le TDM 6 sur tapis roulant (Laskin et al. 2007).

Les évaluations cognitives incluent des tests d'évaluation globale des fonctions cognitives (MMSE et Short Cognitive Battery [SCB] Memory and Fluency ; Folstein et al. 1975 ; Robert et al. 2003). Elles comportent également des tests d'évaluation cognitive plus spécifique des fonctions frontales (FAB ; Dubois et al. 2000), de la mémoire (DMS 48 ; Barbeau et al. 2004 ; Rullier et al. 2014) et des fonctions exécutives (TMT et DSST ; Reitan 1958 ; Christensen et al. 2007).

3.3.5 *Données analysées*

Temps de jeu durant les sessions avec le mode scénario d'X-Torp : (1) le temps de jeu total, (2) le temps de jeu physiquement inactif (mini-jeux), (3) le temps de jeu physiquement actif (navigation et combat en mer), enregistrés par le cardio-fréquencemètre (qui est stoppé durant les pauses et les phases de jeu physiquement inactives) sont mesurés.

Les performances durant les sessions avec le mode scénario d'X-Torp : le nombre total de fois où le jeu est terminé est relevé. De plus, la vitesse de progression dans le mode scénario durant tout le programme de stimulation est évaluée par le nombre de points d'expérience cumulés (Performance-1) et l'argent cumulé (Performance-2) entre la session 2 et 12 divisé par le temps total (en minute) passé à jouer. De meilleures Performance-1 et Performance-2 indiquent une progression plus rapide dans le mode scénario.

Le niveau d'intensité aérobie atteint durant les périodes d'exercice physique avec le mode scénario d'X-Torp : Classiquement, le niveau d'intensité aérobie atteint par les sujets est exprimé en pourcentage de fréquence cardiaque de réserve relative aux équations d'estimation de la fréquence cardiaque maximale, lesquelles sont généralement utilisées chez les sujets âgés en bonne santé (voir pour exemple Anderson-Hanley et al. (2012). Néanmoins, l'aptitude cardiorespiratoire semble décliner davantage chez les sujets présentant un trouble neurocognitif dès les stades légers comparée à celle des sujets âgés en bonne santé (exprimée en pic de fréquence cardiaque et en pic de VO_2 durant un exercice maximal d'intensité progressive sur tapis roulant ; Burns et al. 2008 ; Vidoni et al. 2012). Ainsi, pour notre expérimentation, nous n'utilisons pas le pourcentage fréquence cardiaque de réserve mais le pourcentage de la fréquence cardiaque de réserve relative au pic de la fréquence cardiaque mesurée lors du TDM 6. Pour chaque session de stimulation (S2-S13), durant les phases physiquement actives, le niveau d'intensité aérobie moyen (NIA_{moy}) est donc défini comme suit :

$$NIA_{moy} = 100\frac{\left(\overline{FC}_{exercice} - FC_{repos}\right)}{(FC_{pic} - FC_{repos})}$$

Du fait du caractère intermittent de l'activité physique induite par le mode scénario d'X-Torp, la plus haute valeur de la fréquence cardiaque durant chaque session de stimulation est exprimée en utilisant le pourcentage maximal du pic de fréquence cardiaque de réserve. Il correspond au niveau d'intensité aérobie maximum qui est défini comme suit :

$$NIA_{max} = 100\frac{(FC_{\max exercice} - FC_{repos})}{(FC_{pic} - FC_{repos})}$$

Ensuite, les moyennes des niveaux d'intensité aérobie moyen (NIA_{moy}) et maximum (NIA_{max}) ainsi que des temps de jeu physiquement actif durant la phase d'apprentissage (semaines 2-3) et d'optimisation (semaines 4-5) sont calculées.

Emotions perçues durant les sessions avec le mode scénario d'X-Torp : chaque item du PANAS est noté à travers une échelle en 5 points de type Likert allant de 1 = « jamais » à 5 = « toujours ». Pour chaque première session de chaque semaine (S2, S5, S8 et S11), les scores d'affects positifs (/50) et

négatifs (/50) du PANAS sont mesurés en faisant les sommes respectives des scores des 10 items positifs et des 10 négatifs. Ensuite, les sommes des affects positifs (/100) et négatifs (/100) durant la phase d'apprentissage (semaines 2-3) et la phase d'optimisation (semaines 4-5) sont calculées.

Utilisabilité perçue durant les sessions avec le mode scénario d'X-Torp : les questions portant sur l'utilisabilité perçue sont conçues selon l'approche des deux dimensions du modèle du TAM de Davis (voir revue pour information, Holden et Karsh 2010) : « la facilité d'utilisation » (3 questions sur la compétence perçue et 3 questions sur la difficulté perçue) et « l'utilité perçue » (3 questions sur l'intérêt perçu, voir tableau 5). Les questions sont notées à travers une échelle en 7 points de type Likert allant de 1 = « pas du tout » à 7 = « énormément ». Après chaque première session de chaque semaine (S2, S5, S8 et S11), la compétence perçue (/21), la difficulté perçue (/21) et l'intérêt perçu (/21) sont mesurés par la somme des scores de leurs 3 questions respectives. Ensuite, les sommes des scores de compétence (/42), difficulté (/42) et intérêt (/42) durant la phase d'apprentissage (semaines 2-3) et la phase d'optimisation (semaines 4-5) sont calculées.

Evaluations cliniques : l'indice de masse corporelle (IMC) est mesuré en utilisant l'équation :

$$IMC = \frac{poids}{taille^2}$$

Le niveau d'éducation est recueilli sur une échelle de 5 points : 1 = « aucun niveau scolaire » ; 2 = « primaire » ; 3 = « collège » ; 4 = « lycée » et 5 = « post-bac ». Les scores aux IA, NPI, MMSE et CDR sum of box sont calculés.

Evaluation de la condition physique (tests standards) : le score au SPPB, les temps au test de marche sur 10 mètres et au TUG ainsi que la distance au TDM 6 sont évalués durant les sessions 1 et 13. Dans le but de relever la plus haute valeur du pic de fréquence cardiaque durant le TDM 6, l'inclinaison du tapis de marche est de 5 % et la résistance magnétique est à un niveau intermédiaire.

Evaluation de la condition physique (mode thérapeute d'X-Torp) : la distance au TDM $6_{X\text{-}Torp}$ est évaluée durant les sessions 1 et 13. Dans le but de relever la plus haute valeur du pic de fréquence cardiaque durant le TDM $6_{X\text{-}Torp}$, l'inclinaison du tapis de marche est de 5 % et la résistance magnétique est à un niveau intermédiaire.

La plus grande distance parcourue entre les deux TDM 6 (standard et X-Torp) est gardée comme performance pour les sessions 1 et 13. De même la plus grande fréquence cardiaque relevée entre les deux TDM 6 (standard et X-Torp) est gardée comme pic de fréquence cardiaque.

Evaluation des fonctions cognitives (tests standards) : les scores aux MMSE, FAB, SCB Fluency et SCB Memory sont évalués durant les sessions 1 et 13. Les temps aux TMT (A et B), les scores aux DSST et DMS 48 (uniquement étape une en mémoire explicite, Barbeau et al. 2004 ; Rullier et al. 2014) sont évalués durant les sessions 1 et 13.

Evaluation des fonctions cognitives (mode thérapeute d'X-Torp) :

Elles ont été décrites dans la partie 1 de ce chapitre (cf chapitre V §1.2 p 64).

Pour le Go / no - $Go_{X\text{-}Torp}$, les participants cliquent sur une commande informatique type souris aussi vite que possible quand une sphère de couleur verte apparait, et ne font rien quand un carré de couleur vert rayé apparait.

Les temps aux $TMT_{X\text{-}Torp}$ (A et B), les scores aux $DSST_{X\text{-}Torp}$, DMS 48 $_{X\text{-}Torp}$, les performances au $CT_{X\text{-}Torp}$ (score et temps) et au Go / no - $Go_{X\text{-}Torp}$ (Actions justes moins actions fausses ; temps de réaction moyen) sont évalués à S1 et S13.

3.3.6 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques sont réalisées avec STATISTICA® 7.0.

Du fait d'un petit nombre de sujets, les évaluations cliniques, les temps de jeu, les performances au jeu entre les deux groupes (trouble neurocognitif versus âgés contrôle) sont comparés en utilisant le U de Mann-Whitney avec un risque $\alpha = .05$.

Pour comparer l'utilisabilité durant la phase d'apprentissage (semaines 2-3) et la phase d'optimisation (semaines 4-5) des sessions de stimulation via le mode scénario d'X-Torp, le niveau d'intensité aérobie atteint, les niveaux d'émotions perçues et d'utilisabilité perçue sont soumis séparément à des ANOVA pour mesures répétées, avec comme facteurs intra-sujets les facteurs « Statut cognitif » (trouble neurocognitif versus âgés contrôle) et « Phases d'exercice » (semaines 2-3 versus semaines 4-5). Lorsqu'un effet d'interaction est significatif, on utilise une méthode exploratoire de données en réalisant *post-hoc* un test de différence significative minimale de Fisher (LSD de Fisher) afin d'identifier les moyennes ayant contribué à l'effet significatif. Pour les analyses statistiques concernant notre hypothèse 5 (aucune différence statistique pour la difficulté perçue), afin de tenir compte des comparaisons multiples (N = 3 car trois questions en rapport avec la difficulté perçue cf tableau 5), des corrections de Bonferroni ont été appliquées ($\alpha = .05 / 3 = .016$). Une valeur de probabilité $p < ,016$ est donc choisie pour rejeter l'hypothèse nulle et conclure en faveur de l'hypothèse dans le but de réduire le risque d'erreur de type 1. Pour les analyses statistiques concernant les autres hypothèses, une valeur de probabilité $p < ,05$ est choisie pour rejeter l'hypothèse nulle et conclure en faveur de l'hypothèse.

Concernant l'utilisabilité perçue, les consistances internes des items composant chaque dimension sont évaluées en utilisant le coefficient Alpha de Cronbach (Cronbach 1951).

Les évaluations de la condition physique et des fonctions cognitives (incluant les tests du mode thérapeute d'X-Torp) avant et après les sessions de stimulation via le mode scénario d'X-Torp sont soumises séparément à des ANOVA pour mesures répétées avec comme facteurs intra-sujets les facteurs « Statut cognitif » (trouble neurocognitif versus âgés contrôle) et « Stimulation » (évaluations pré-stimulation versus évaluation post-stimulation). Lorsqu'un effet d'interaction est significatif, on utilise une méthode exploratoire de données en réalisant *post-hoc* un test de différence significative minimale de Fisher (LSD de Fisher) afin d'identifier les moyennes ayant contribué à l'effet significatif. Une valeur de probabilité $p < ,05$ est choisie pour rejeter l'hypothèse nulle et conclure en faveur de l'hypothèse.

3.4 **Résultats**

Tous les participants ont terminé l'étude. Après le recueil de données, un participant du groupe âgé contrôle est exclu des analyses car ses performances à plusieurs tests cognitifs sont inférieures à deux écarts types de la moyenne des participants âgés contrôle (suggérant la présence

d'un trouble neurocognitif autre que celui des patients inclus dans l'étude). Ainsi, les résultats reportés se réfèrent à 17 participants, 10 sujets présentant un trouble neurocognitif et 7 participants âgés contrôle.

Une liste complète des résultats des ANOVA (valeurs de *p* et F) est consultable en annexe A.

3.4.1 Évaluations cliniques

Les données anthropométriques, les MMSE et CDR sum of box, sont reportés dans le tableau 6. Les participants du groupe trouble neurocognitif étaient significativement plus âgés (p = ,02) et avaient un niveau d'éducation plus bas (p = ,03) que les participants âgés contrôle, mais les deux groupes ne différaient pas concernant l'IMC (p = ,14). Par ailleurs, même si la différence n'est pas à un niveau significatif, les sujets présentant un trouble neurocognitif semblent avoir des scores à l'inventaire apathie plus importants que les participants âgés contrôle (p = ,056). Aucune différence entre les sujets présentant un trouble neurocognitif et les participants âgés contrôle n'a été trouvée pour les scores à l'inventaire neuropsychiatrique (p = ,08). Les sujets présentant un trouble neurocognitif ont rapporté des scores plus bas aux MMSE (p = ,001) et plus haut à la CDR sum of box (p < ,0001) que les participants âgés contrôle.

Tableau 6 : Caractéristiques et comparaisons entre les groupes trouble neurocognitif et âgé contrôle.

Participants	**MA/Mixte (n = 4)**	**MCI (n = 6)**	**TN (n = 10)**	**AC (n = 7)**	**Z-ajustés**
Age (ans). moy (ET)	86 (4)	81 (5)	83 (5)	70 (10)*	2.4
Niveau d'éducation (0-4). moy (ET)	2 (0.8)	2.5 (1.5)	2.3 (1.3)	3.6 (0.5)*	-2.24
IMC. moy (ET)	28.1 (4.9)	27.7 (5)	27.8 (4.7)	25.3 (3.7)	1.47
IA (/12). moy (ET)	6 (3.9)	2.3 (3.7)	3.8 (4)	0.6 (1.5)	1.91
NPI (/60). moy (ET)	11.5 (11.7)	10.8 (13.9)	11.1 (12.4)	4.3 (7.8)	1.99
MMSE (/30). moy (ET)	20.5 (3.3)	24.7 (2.7)	23 (3.5)	28.6 (1.5)**	-3.19
CDR somme des items (/18). moy (ET)	5.5 (2.4)	1.4 (1.1)	3.1 (2.7)	0 (0)***	-3.55

Légende : comparaisons par le U de Mann–Whitney U (* p < ,05, ** p < ,01, *** p < ,001).
MA/Mixtes = Maladie d'Alzheimer et/ou composante mixte ; MCI = Mild Cognitive Impairment ; TN = Trouble Neurocognitif ; AC = Agés Contrôle ; ET = Ecart Type ; IMC = Indice de Masse Corporelle ; IA = Inventaire Apathie ; NPI = nventaire Neuropsychiatrique ; MMSE = Mini Mental State Examination ; CDR Somme des Items = Clinical Dementia Rating somme des items.

3.4.2 Utilisabilité durant les sessions de stimulation via le Mode Scénario d'X-Torp

a Temps de jeu et performances au jeu

Les participants âgés contrôle ont joué plus longtemps durant les sessions de stimulation via le mode scénario d'X-Torp que les sujets présentant un trouble neurocognitif (p = ,003), dû à des temps plus longs (plus d'une heure au total) passés à jouer durant les phases physiquement actives (p = ,007, voir tableau 7). Aucune différence durant les phases physiquement inactives n'a été trouvée (p = ,79).

Concernant les performances au jeu, les participants âgés contrôle ont complété le mode scénario d'X-Torp plus de fois que les sujets présentant un trouble neurocognitif (p = ,003) et ont

gagné une plus grande proportion de points d'expérience par minute (Performance-1, p = ,003) et d'argent par minute (Performance-2, p = ,003, voir tableau 7).

Tableau 7 : Temps et performances au mode scénario d'X-Torp.

Participants	TN	AC	Z-ajustés
Temps de jeu total (hh:mm:ss). moy (ET)	06:59:54 (01:11:24)	08:08:06 (00:12:36)**	-2.98
Temps de jeu physiquement actif (hh:mm:ss). moy (ET)	02:59:36 (00:48:54)	04:15:11 (00:39:21)**	-2.69
Temps de jeu physiquement inactif (hh:mm:ss). moy (ET)	03:56:18 (00:37:54)	03:52:56 (00:33:49)	0.26
Nombre de partie terminés (nombre de fois). moy (ET)	2.4 (0.7)	3.8 (0.5)**	-2.94
Performance-1 (points d'expérience/minute). moy (ET)	185.6 (74.4)	298 (29.9)**	-2.93
Performance-2 ($/minute). moy (ET)	84.2 (78.3)	230.9 (44.2)**	-3.03

Légende : Comparaisons par le U de Mann–Whitney U (* p < ,05, ** p < ,01, *** p < ,001).
TN = Trouble Neurocognitif ; AC = Agé contrôle ; hh :mm :ss = heures : mimutes : secondes ; ET = Ecart Type.

b Le niveau d'intensité aérobie atteint

L'ANOVA pour mesures répétées concernant le niveau d'intensité aérobie moyen (NIA_{moy}), avec comme facteurs intra-sujets les facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice », a révélé un effet principal significatif du facteur « Phases d'exercice » (p = ,005) et un effet significatif d'interaction entre les facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice » (p = ,045, voir tableau 8). Les tests post-hoc ont révélé que le niveau d'intensité aérobie moyen (NIA_{moy}) augmentait entre les semaines 2-3 et semaines 4-5 uniquement pour les participants âgés contrôle (36,3% d'augmentation, p = ,002).
L'ANOVA pour mesures répétées concernant le niveau d'intensité aérobie maximum (NIA_{max}), avec comme facteurs intra-sujets les facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice », a révélé un effet principal du facteur « Phases d'exercice », avec une augmentation de 16,3% entre les semaines 2-3 et les semaines 4-5 (p = ,005). Curieusement, et bien que l'effet d'interaction ne soit pas à un niveau significatif, l'analyse des effets simples suggère une augmentation du niveau d'intensité aérobie maximum (NIA_{max}) entre les semaines 2-3 et semaines 4-5 pour les participants âgés contrôle ($F(1,6) = 7,04$, p = ,04).

L'ANOVA pour mesures répétées concernant le temps moyen par séance à être physiquement actif, avec comme facteurs intra-sujets les facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice », a montré à la fois un effet principal des facteurs « Statut cognitif » (p = ,001) et « Phases d'exercice » (p = ,006). Les participants âgés contrôle sont restés plus longtemps actifs par séance que les sujets présentant un trouble neurocognitif. Cependant, tous les participants étaient physiquement actifs plus longtemps de 43,3% entre les semaines 2-3 et les semaines 4-5.

c Émotions et utilisabilité perçues

Les résultats au PANAS suggèrent que les participants ont rapporté avoir perçu « modérément » des émotions positives et avoir perçu « un peu » à « jamais » des émotions négatives. L'ANOVA pour mesures répétées avec comme facteurs intra-sujets les facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice » a révélé un effet principal significatif du facteur « Statut cognitif »

seulement pour les affects positifs (p = ,01, voir tableau 8). Les participants âgés contrôle ont perçu plus d'émotions positives que les sujets présentant un trouble neurocognitif.

La consistance interne (Alpha de Cronbach) des trois items évaluant la compétence, la difficulté et l'intérêt perçu étaient respectivement de 0,95, 0,78 et 0,88, suggérant que les trois items de chaque composante évaluaient bien la même chose.

Tableau 8 : Résultats des groupes TN et AC sur la stimulation aérobie, le PANAS, l'utilisabilité perçue durant la période d'apprentissage (Semaines 2-3) et la période d'optimisation (Semaines 4-5).

		ANOVA effet principal (TN-AC)		ANOVA effet principal (Semaines 2-3 vs. 4-5)		ANOVA effets d'interaction			
						TN		AC	
		TN	AC	Semaines 2-3	Semaines 4-5	Semaines 2-3	Semaines 4-5	Semaines 2-3	Semaines 4-5
Activité physique (/ Entraînement)	**NIA_{moy} (%), moy (ET)**	32 (12)	39 (13)	32 (11)	39 (13)**	31 (11)	33 (12)	33 (9)	45 (16)µ
	NIA_{max} (%), moy (ET)	50 (17)	57 (14)	49 (15)	57 (16)**	48 (17)	53 (18)	51 (12)	63 (17)
	Temps moyen (hh:mm:ss), moy (ET)	00:16:16 (00:03:49)	00:21:30 (00:03:52) ££	00:15:15 (00:03:09)	00:21:52 (00:05:41) ***	00:13:26 (00:02:56)	00:19:07 (00:04:41)	00:17:36 (00:02:43)	00:25:25 (00:05:02)
PANAS (Somme des items / 2 semaines)	**Affects positifs (10-100), moy (ET)**	52 (15)	74 (14)££	60 (19)	62 (18)	50 (15)	54 (17)	75 (15)	72 (16)
	Affects négatifs (10-100), moy (ET)	24 (11)	22 (3)	24 (10)	22 (8)	25 (12)	23 (11)	23 (6)	20 (1)
Utilisabilité (Somme des items / 2 semaines)	**Compétence (6-42), moy (ET)**	25 (9)	33 (6)£	27 (8)	31 (8)**	24 (8)	26 (10)	31 (6)	35 (5)
	Difficulté (6-42), moy (ET)	20 (6)	17 (7)	17 (7)	19 (6)	19 (7)	21 (6)α	17 (7)	16 (6)
	Intérêt (6-42), moy (ET)	30 (8)	36 (7)	32 (9)	34 (7)	29 (10)	32 (7)µ	36 (7)	35 (8)

Légende : Comparaisons par une ANOVA pour mesures répétées, comme facteurs intra sujet les facteurs « statut cognitif » (TN vs AC) et « Phase d'exercice » (Semaines 2-3 vs. Semaines 4-5).
£ p < ,05, ££ p < ,01, £££ p < ,001, effet principal du groupe
* p < ,05, ** p < ,01, *** p < ,001, effet principal de la phase d'exercice
µ p < ,05, effet d'interaction
α p < ,1, effets pour la difficulté perçue
TN = trouble neurocognitif ; AC = Agé Contrôle ; NIA_{moy} et NIA_{max} = niveau d'intensité aérobie moyen et maximal exprimé en termes de pourcentage de la fréquence cardiaque de réserve relative au pic de la fréquence cardiaque mesurée lors du TDM 6 ; ET = Ecart Type ; PANAS = Positive Affect Negative Affect Scale.

Les participants ont rapporté être « modérément » compétent, et entre « modérément » et « très » intéressés par le jeu. Ils ont également rapporté que le jeu était de difficulté « modérée ». L'ANOVA pour mesures répétées avec comme facteurs intra sujet les facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice » a révélé des effets principaux significatifs des facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice » seulement pour la compétence perçue (p = ,045 et p = ,002, respectivement, voir tableau 8). Les participants âgés contrôle se percevaient plus compétents que les sujets présentant un trouble neurocognitif. Néanmoins, la compétence perçue augmentait pour tous les participants entre les Semaines 2-3 et les Semaines 4-5.

Bien que non significative, les sujets présentant un trouble neurocognitif tendaient à avoir des plus hautes perceptions de difficulté que les participants âgés contrôle (p = ,105). L'ANOVA pour mesures répétées a révélé un effet d'interaction significatif entre les facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice » pour la difficulté perçue (p = ,05, expliqué par une augmentation de la difficulté perçue entre les semaines 2-3 et les semaines 4-5 seulement pour les sujets présentant un trouble neurocognitif, p = ,03 et par des plus hautes perceptions de difficulté aux semaines 4-5 que celles des participants âgés contrôle à cette même période, p = ,02, voir tableau 8).

Finalement, l'ANOVA pour mesures répétées a révélé un effet d'interaction significatif entre les facteurs « Statut cognitif » et « Phases d'exercice » pour l'intérêt perçu (p = ,05). Les tests post-hoc ont révélé une augmentation de l'intérêt perçu entre les semaines 2-3 et les semaines 4-5 seulement pour les sujets présentant un trouble neurocognitif (p = ,05, voir annexe B).

3.4.3 Effets de la stimulation via le Mode Scénario d'X-Torp

L'ANOVA pour mesures répétées avec comme facteur intra sujet les facteurs « Statut cognitif » et « Stimulation » a révélé un effet principal du facteur « Statut cognitif » pour les tests standards d'évaluation de la condition physique (SPPB, test de marche sur 10m, TUG, TDM 6) et pour la plupart des tests d'évaluation des fonctions cognitives (MMSE, FAB, SCB Fluency, TMT A, TMT B, DSST, DMS 48, $TMT_{X\text{-}Torp}$ A, $TMT_{X\text{-}To}$rp B, $DSST_{X\text{-}Torp}$ et DMS $48_{X\text{-}Torp}$, voir annexe B). Les sujets présentant un trouble neurocognitif montraient des performances plus basses que celles des participants âgés contrôles.

Un effet principal du facteur « Stimulation » a aussi été trouvé pour les SPPB, $TMT_{X\text{-}Torp}$ A, $TMT_{X\text{-}Torp}$ B, $DSST_{X\text{-}Torp}$, DMS $48_{X\text{-}Torp}$ et $CT_{X\text{-}Torp}$ (Temps), avec de plus grandes performances aux tests post-stimulation (S13) que celles aux tests pré-stimulation (S1) de, respectivement, 7,3%, 13,8%, 20,3% , 17,1%, 30,6%, 6,9% et 24,2%.

Curieusement, et même si l'interaction n'est pas significative, l'analyse des effets simples suggère des meilleures performances au TMT A ($F_{(1, 6)}$ = 40,79, p < ,001) ainsi que de meilleures performances aux tests post-stimulation que celles aux tests pré-stimulation ($F_{(1, 6)}$ = 8,3, p = ,03) pour les sujets âgés contrôle.

L'interaction entre les facteurs « Statut cognitif » et « Stimulation » était significative seulement pour le TDM 6 (p = ,04) et le DMS $48_{X\text{-}Torp}$ (p = ,03, voir annexe B). Les tests post-hoc ont révélé que cette interaction était due à un effet du facteur « Stimulation » seulement pour les sujets présentant un trouble neurocognitif (les performances aux tests post-entraînement étaient 23,2% supérieures pour le TDM 6, p = ,02 et 15,3% supérieures pour le DMS $48_{X\text{-}Torp}$, p = ,03, que celles aux tests pré-entraînement). Néanmoins, les performances des sujets présentant un trouble neurocognitif aux tests post-entraînement étaient toujours moins importantes que celles des participants âgés contrôle (TDM 6, p = ,09 ; DMS $48_{X\text{-}Torp}$, p = ,02).

L'ANOVA pour mesures répétées n'a révélé aucun effet significatif pour les SCB Memory, $CT_{X\text{-}Torp}$ (score) et Go / no - $Go_{X\text{-}Torp}$ (score et temps de réaction).

3.5 Discussion

Cette étude testait l'utilisabilité et les effets d'X-Torp, un serious exergame ciblant les fonctions cognitives et l'activité physique chez les sujets présentant un trouble neurocognitif et chez les participants âgés contrôle.

Les résultats portant sur les temps de jeu et les performances au jeu montrent que les sujets présentant un trouble neurocognitif ont joué moins longtemps que les participants âgés contrôle. Les participants âgés contrôle ont respecté les exigences du programme en termes de participation aux sessions de stimulation, durées des sessions et des objectifs. Un niveau d'adhésion similaire a été trouvé par Maillot et al. (2012) avec un taux de participation de 97,5%. Les sujets présentant un trouble neurocognitif étaient généralement fatigués après 30 à 40 minutes de stimulation et avaient besoin d'arrêter plus tôt la session, ou de faire des pauses. De plus, 3 sujets présentant un trouble neurocognitif ont manqué une session de stimulation. Ces résultats suggèrent que la durée maximale d'une session de stimulation sur serious exergame doit être plus courte chez les personnes présentant des troubles cognitifs légers à modérés. Les sujets présentant un trouble neurocognitif ont gagné moins de points d'expérience par minute et d'argent par minute que les participants âgés contrôle. En accord avec notre hypothèse 1[11], les sujets présentant un trouble neurocognitif ont progressé à un rythme plus lent au mode scénario que les participants âgés contrôle. Ces résultats ne sont pas surprenants mais soulèvent une question : quels facteurs cognitifs peuvent expliquer les différences de performances au jeu entre les sujets présentant un trouble neurocognitif et les participants âgés contrôle ?

X-Torp combine des dynamiques de jeux vidéo d'action, de réflexion et d'exergame dans le but de stimuler plusieurs fonctions cognitives à la fois, particulièrement les fonctions exécutives, la mémoire et l'attention (Green et Bavelier 2003, 2007 ; Dye et al. 2009a, 2009b ; Rosenberg et al. 2010 ; Anderson-Hanley et al. 2012 ; Colom et al. 2012 ; Maillot et al. 2012 ; Belchior et al. 2013 ; Powers et al. 2013 ; Toril et al. 2014). Il est de ce fait difficile d'explorer les relations entre les performances à X-Torp et les troubles cognitifs.

Les résultats sur le niveau d'intensité aérobie relevés montrent que les participants âgés contrôle suivaient mieux les objectifs du programme de stimulation que les sujets présentant un trouble neurocognitif. En conséquence, les niveaux d'intensité aérobie moyen n'augmentaient que pour les sujets âgés contrôle entre les deux premières et les deux dernières semaines (+ 45% du pic de fréquence cardiaque de réserve aux semaines 4-5). Maillot et al. (2012) ont relevé une intensité aérobie de 41,5% de la fréquence cardiaque de réserve (relative aux équations d'estimation de la fréquence cardiaque maximale) pour les exergames « Wii™ Sport » et « Mario et Sonic aux jeux olympiques ». Taylor et al. (2012) ont également relevé, dans des exergames similaires, une intensité aérobie de 3 MET (Metabolic Equivalent of Task) uniquement pour les jeux de boxe, et 1, 5 à 2,5 MET pour les autres jeux (tennis, golf, tai chi).

[11] Hypothèse 1 : tous les participants devraient être capables de finir le jeu, mais les temps de jeu et les performances au jeu devraient être moins importants chez les sujets présentant un trouble neurocognitif, dus à leurs déclins aux niveaux cognitifs, physiques et de la capacité d'apprentissage

Dans l'étude présente, la méthode d'estimation des niveaux d'intensité aérobie moyen a été utilisée du fait du probable déclin de l'aptitude cardiorespiratoire maximale chez les sujets présentant un trouble neurocognitif (Burns et al. 2008 ; Vidoni et al. 2012) mais elle pourrait par conséquent surestimer celle des participants du groupe âgé contrôle. De ce fait, il est difficile de conclure qu'X-Torp, qui implique principalement les membres inférieurs, soit plus stimulant physiquement que les autres exergames. Les résultats montrent que les niveaux d'intensité aérobie maximum augmentaient entre les deux premières et les deux dernières semaines, atteignant près de 60% du pic de fréquence cardiaque de réserve pour les participants du groupe âgé contrôle. Les phases physiquement actives (navigation et combat en mer), duraient généralement entre 2 et 5 minutes et étaient alternées avec des phases physiquement inactives (missions). Les niveaux d'intensité aérobie maximum atteints suggèrent que le mode scénario d'X-Torp pourrait être plus intense physiquement pour les participants du groupe âgé contrôle si les phases physiquement actives duraient plus longtemps ou étaient permanentes. Pris ensemble, les résultats de pic de fréquence cardiaque de réserve suggèrent que l'entraînement au mode scénario sur X-Torp semble induire une activité physique régulière de type aérobie d'intensité légère chez les sujets présentant un trouble neurocognitif (< 40% de la fréquence cardiaque de réserve), et une activité physique régulière de type aérobie d'intensité modérée chez les participants âgés contrôle (entre 40% et 59% de la fréquence cardiaque de réserve, Wilkins 2013). La stimulation induite chez les sujets présentant un trouble neurocognitif n'est pas suffisante pour induire une amélioration du métabolisme aérobie et de l'aptitude cardiorespiratoire maximale (VO_2max). Par conséquent, cette stimulation n'est pas suffisante pour favoriser l'amélioration des fonctions cognitives, des processus de neuroplasticité ou pour freiner les processus neuropathologiques. En effet, les fonctions bioénergétiques (principalement le métabolisme aérobie) et l'aptitude aérobie seraient associées au fonctionnement cognitif (Erickson et al. 2009, 2012). Elles joueraient également un rôle majeur dans le développement des troubles neurocognitifs liés à la maladie d'Alzheimer (Swerdlow et al. 2010 ; Leuner et al. 2012 ; Ben-Sadoun et al. 2015a). Chez le sujet âgé sain ou présentant un diagnostic de MCI ou une maladie d'Alzheimer, l'activité physique régulière de type aérobie devient efficace si l'intensité d'exercice excède 50 % de la fréquence cardiaque de réserve (Palleschi et al. 1996 ; Fabre et al. 1997 ; Raz et al. 2005 ; Baker et al. 2010 ; Ben-Sadoun et al. 2015a). Dans la présente étude, la faible augmentation de stimulation aérobie chez les sujets présentant un trouble neurocognitif entre les deux premières et les deux dernières semaines de stimulation pourrait s'expliquer par leur incapacité à courir sur place, contrairement aux participants âgés contrôle. Toutefois, aucune étude portant sur la stimulation aérobie durant la marche versus la course sur place et sur l'activité physique régulière de type aérobie posturale durant ces mouvements n'existe pour confirmer cette hypothèse. De ce fait, ces résultats suggèrent que X-Torp et les exergames utilisant ces modes de commandes, ne semblent pas représenter une stratégie appropriée pour induire une activité physique régulière de type aérobie d'intensité modérée à intense chez les sujets présentant un trouble neurocognitif, rejetant ainsi l'hypothèse numéro 2. Dans le but d'induire une activité physique régulière aérobie à ces intensités, X-Torp devrait être interfacé avec un tapis de marche (comme réalisé pour le TDM $6_{X\text{-}Torp}$) ou un vélo d'appartement. Par exemple, dans l'étude

portant sur le cybercycle, les participants âgés ont pu être entrainés à 60% de la fréquence cardiaque de réserve (Anderson-Hanley et al. 2012).

Tous les participants ont reporté avoir vécu des émotions positives et aucune émotion négative durant le programme de stimulation (PANAS), similairement à une étude récente sur un serious game pour les patients présentant un diagnostic de MCI ou une maladie d'Alzheimer (Manera et al. 2015). Les participants âgés contrôle ont reporté des émotions positives plus importantes (de « modérément » à « beaucoup ») que les sujets présentant un trouble neurocognitif (de « un peu » à « modérément »). Ces résultats suggèrent qu'X-Torp représente une expérience émotionnelle positive, non stressante, confirmant ainsi notre troisième hypothèse. L'hypothèse de l'Enrichissement Cognitif (Hertzog et al. 2008) avance que l'expérience d'émotions positives serait un facteur protecteur des dysfonctions cérébrales. En cohérence avec cette théorie, Kühn et al. (2014) ont montré un effet maximum des jeux vidéo sur la neuroplasticité chez des jeunes adultes durant le premier mois d'entraînement, quand les émotions positives (par exemple, le désir de jouer) étaient les plus importantes. Ils ont conclu que le pouvoir divertissant des jeux vidéo pourrait partiellement déclencher la neuroplasticité induite par les challenges cognitifs des jeux vidéo.

Dans l'étude présente, les compétences perçues étaient différentes entre les sujets présentant un trouble neurocognitif et les participants âgés contrôle, lesquels ont reporté respectivement être « modérément » et « très » compétents. La compétence perçue augmentait entre les deux premières et les deux dernières semaines de stimulation via le mode scénario d'X-Torp pour les deux groupes, suggérant que les participants ont développé une expérience de jeu, confirmant notre quatrième hypothèse.

Contre toute attente, la difficulté perçue tendait à être supérieure chez les sujets présentant un trouble neurocognitif comparée à celle des participants âgés contrôle. Ils ont rapporté que le jeu était légèrement plus difficile durant les deux dernières semaines du programme de stimulation, rejetant ainsi notre cinquième hypothèse. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les sessions de stimulation devenaient progressivement plus longues et de ce fait plus fatigantes. Également, malgré une évolution positive du sentiment de compétence, les sujets présentant un trouble neurocognitif auraient développé une meilleure compréhension des challenges d'X-Torp et ainsi pourraient évaluer la difficulté avec plus d'objectivité.

Tous les participants ont reporté un niveau d'intérêt « modéré » à « haut » pour X-Torp. L'intérêt perçu était plus faible pour les sujets présentant un trouble neurocognitif au début du programme de stimulation comparé à celui des participants âgés contrôle, mais a augmenté à la fin du programme, ce qui confirme notre sixième hypothèse. Cette augmentation peut être expliquée par leur meilleure compréhension au jeu associée à l'augmentation des compétences et des difficultés perçues, faisant paraître le jeu plus motivant. De plus, beaucoup de sujets présentant un trouble neurocognitif (et leurs accompagnants) ont exprimé le désir de continuer le programme de stimulation après la fin de l'étude. L'intérêt n'a pas évolué chez les participants âgés contrôle, probablement dû au fait que le mode scénario était trop court pour eux et de ce fait répétitif. Ces résultats suggèrent qu'X-Torp devrait proposer un mode scénario plus long afin de retenir la curiosité et la motivation du joueur plus d'un mois (soit plus de 10h pour réaliser l'ensemble du scénario).

Finalement, une autre explication concernant les différences dans l'utilisabilité d'X-Torp entre les sujets présentant un trouble neurocognitif et les participants âgés contrôle est que les participants âgés contrôle étaient plus jeunes et présentaient un plus haut niveau d'éducation. Par conséquent, ils pourraient vraisemblablement avoir plus vécu d'expériences personnelles avec les technologies informatisées que les sujets présentant un trouble neurocognitif (par exemple plus haut statut socioéconomique, plus jeune lors de l'avènement des jeux vidéo commerciaux). Des études futures devraient tenter d'apparier les groupes sur ces deux variables.

Les résultats aux tests de pré- et post-stimulation montrent une amélioration significative au SPPB. Cette amélioration peut être expliquée par le fait que les modes de commandes d'X-Torp demandent aux participants de rester debout, de marcher ou courir sur place et de faire des accroupissements (squats). Similairement aux composantes du test. En accord avec une étude précédente (Maillot et al. 2012), cette étude montre également une amélioration au TDM 6 (+ 36.6 mètres), mais seulement pour les sujets présentant un trouble neurocognitif. Toutefois, les performances au TDM $6_{X\text{-}Torp}$ (à S1) semblent similaires à celles de la session post-stimulation (S13). Durant ce test, les sujets présentant un trouble neurocognitif n'ont pas semblé avoir utilisé l'environnement virtuel pour se motiver. De ce fait, l'amélioration trouvée au TDM 6 ne peut pas refléter un effet d'entraînement. Ainsi, il est difficile de conclure que les sujets présentant un trouble neurocognitif présentaient une amélioration de leur condition physique entre le début et la fin du programme de stimulation sur le mode scénario d'X-Torp. Ceci est expliqué par leur incapacité à réaliser une activité physique régulière de type aérobie d'intensité modérée à travers X-Torp, rejetant ainsi la composante physique de notre septième hypothèse.

Les résultats aux tests de pré- et post-stimulation montrent des améliorations significatives aux TMT A et B seulement pour les participants âgés contrôle. Chez une population similaire, Maillot et al. (2012) ont montré un effet d'entraînement sur les fonctions exécutives à travers de nombreux tests incluant les TMT et DSST. L'étude portant sur le cybercycle (Anderson-Hanley et al. 2012) a montré un effet d'entraînement sur les fonctions exécutives à travers d'autres tests. Les faibles effets d'entraînement chez les participants âgés contrôle, comparés à ceux de ces études, peuvent être expliqués par la durée de stimulation d'un mois probablement trop courte. Toutefois, comme montré par Nouchi et al. (2012) en 4 semaines d'entraînement sur « Brain Age™ », un jeu vidéo de réflexion, des améliorations des fonctions cognitives à court terme sont possibles. Les résultats montrent également de meilleures performances aux tests post-stimulation chez tous les participants aux $TMT_{X\text{-}Torp}$ A, $TMT_{X\text{-}Torp}$ B, $DSST_{X\text{-}Torp}$ et $CT_{X\text{-}Torp}$ (temps). Il semblerait que les améliorations aux tests du mode thérapeute d'X-Torp n'ont pas été transférées sur leurs équivalents standards, excepté pour les TMT chez les participants âgés contrôle. Pour les sujets présentant un trouble neurocognitif, ces résultats peuvent être expliqués par leur plus grande difficulté à transférer les améliorations cognitives d'une tâche à une autre non entrainée directement (des tests du mode thérapeute aux tests standards), déjà affectée par le processus de vieillissement (Hertzog et al. 2008). Plus vraisemblablement, ces résultats suggèrent que les améliorations aux tests du mode thérapeute d'X-Torp peuvent être principalement expliquées par un meilleur contrôle des modes de commandes Kinect™. Basak et al. (2008) ont observé une augmentation du volume du cervelet après un entraînement aux jeux vidéo

chez personnes âgées novices. Ces auteurs ont attribué ce résultat à une amélioration de la coordination visuomotrice, induite par un meilleur contrôle de la souris. Les résultats au $CT_{X\text{-}Torp}$ sembleraient renforcer cette hypothèse. Le fait de ne pas avoir trouvé de plus basses facultés d'attention visuelle et sélective chez les sujets présentant un trouble neurocognitif que chez les participants âgés contrôle n'était pas prévu et suggère que ce test n'a pas été bien conçu (Della Sala et al. 1992). Le cancelation test classique demande de trouver une image cible parmi d'autres images distractrices. Les modes de commandes de la Kinect™ imposaient de positionner les symboles à une certaine distance les uns des autres pour éviter de générer des interférences dans la commande de sélection. Cette contrainte a réduit la difficulté de la tâche et par conséquent les ressources attentionnelles nécessaires. De ce fait, les améliorations au $CT_{X\text{-}Torp}$ seraient dues uniquement à un meilleur contrôle des modes de commandes Kinect™, confirmant que les changements dans les performances aux tests du mode thérapeute d'X-Torp doivent être interprétés avec prudence. Il convient de noter que le programme de stimulation avait pour objectif de tester l'utilisabilité et n'était pas assez long et intense pour espérer de hauts niveaux d'améliorations dans les fonctions cognitives.

Finalement, la présence du clinicien durant toute la durée du programme pourrait être un facteur important dans la détermination de l'utilisabilité, l'adhésion à l'entraînement et les effets d'entraînement, particulièrement pour les sujets présentant un trouble neurocognitif. La présence du clinicien a enrichi l'expérience de jeu par une composante sociale, laquelle peut favoriser la neuroplasticité (Hertzog et al. 2008). Une étude de faisabilité devrait être conduite dans le futur dans le but d'évaluer l'impact du clinicien dans l'utilisabilité des jeux vidéo et des performances obtenues par les sujets âgés, de manière à évaluer objectivement le rôle joué par cette composante sociale.

En conclusion, cette étude de faisabilité indique que le Serious exergame X-Torp représente un outil utilisable, non stressant, proposant un environnement enrichi combinant activité cognitive, physique et des stimulations émotionnellement positives pour les personnes présentant des troubles neurocognitifs et chez les sujets âgés en bonne santé. Les sujets présentant un trouble neurocognitif ont progressé à travers le mode scénario à un rythme plus lent que les participants âgés contrôle. Ils possédaient également moins de capacité d'entraînement, suggérant que le temps maximal des séances de stimulation pour les sujets présentant un trouble neurocognitif devrait être plus court que celui des sujets âgés en bonne santé. La difficulté du jeu semble bien calibrée en fonction de la compétence des sujets, rappelant ainsi **l'importance de concevoir les serious game et serious exergame en fonction des caractéristiques physiques ou cognitives des joueurs**, comme suggéré par Bastien et Scapin (1993) à travers le critère d'ergonomie « compatibilité ». Néanmoins, les modes de commandes de la Kinect™, basés sur des mouvements stationnaires, ne semblent pas une solution adéquate pour induire une stimulation aérobie suffisante, limitant par conséquent le potentiel stimulant d'X-Torp chez les sujets présentant un trouble neurocognitif majeur. Les **effets d'entraînement** devraient être testés dans de futures études **sur une plus longue période**, avec un mode scénario d'X-Torp plus long, avec plus de participants, et selon la méthode des essais contrôlés randomisés, dans le but de tester l'efficacité de ce serious exergame comme environnement enrichi chez les populations présentant un trouble neurocognitif.

Chapitre VI Recommandations concernant l'utilisation des serious games en pratique clinique

1 Contexte et objectif

Ce chapitre décrit des recommandations à destination des cliniciens. Les recommandations ont été recueillies et discutées lors de l'atelier «Innovation Alzheimer 2016», organisé par l'équipe d'accueil CoBTeK (*Cognition – Behaviour – Technology*) de l'Université Côte d'Azur, à Nice (France) le 28 septembre, 2016, à l'occasion de la 10ème Conférence Mondiale de la société internationale de Gérontechnologie (ISG 2016).
Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue Frontiers in psychology en 2017 (Manera et al. 2017)

2 Population

Le groupe d'experts (N = 23) comprenait des chercheurs et des professionnels de la santé travaillant dans le champ de l'autisme et autres troubles neurologiques et développementaux (n = 6), des troubles neurodégénératifs (n = 10) ou des troubles neurodéveloppementaux et neurodégénératifs (n = 2). Il y avait également des ingénieurs dans le champ des technologies de l'information et de la communication (n = 2), ainsi que des développeurs de jeux vidéo (n = 3).

3 Protocole expérimental

3.1 Procédure

Suivant la méthode DELPHI, une liste de questions a été envoyée à tous les participants une semaine avant la réunion via un sondage en ligne. Les questions "qui, où, quand et quoi" ont servi de lignes directrices pour structurer l'enquête. Plus précisément, les participants ont été invités à répondre aux questions suivantes:

1) des serious games pour qui? Les serious games sont-ils adaptés (c'est-à-dire, approprié) pour les populations suivantes :
    a) mild cognitive impairment (MCI),
    b) troubles neurocognitifs précoces à modérées dus à une maladie neurodégénérative telle que la maladie d'alzheimer ;
2) quelle est la cible clinique (pour chaque condition) :
    a) évaluer (le physique, les fonctions cognitives, les activités instrumentales, …),
    b) entrainer l'activité physique (muscles, cardio-respiratoire, la forme),
    c) entraîner les fonctions cognitives (attention, mémoire, fonctions exécutives, ...),

d) améliorer l'autonomie (IADL),
e) améliorer le bien-être (augmenter les émotions positives, l'estime de soi ; réduire les émotions négatives, le stress),
f) favoriser les échanges sociaux (améliorer la sociabilité et favoriser les relations),
g) enseigner des contenus ;

3) où faut-il utiliser les serious games et avec qui (dans chaque condition) :
   a) seul à la maison,
   b) seul dans un établissement clinique (à l'hôpital, en résidence longue durée, chez le médecin),
   c) à la maison, avec un soignant formé (professionnel ou familial),
   d) dans un établissement clinique, avec un soignant qualifié (professionnel ou familial) ;
4) quand (à quelle fréquence) les serious games devraient-ils être utilisés (dans chaque condition :
   a) une fois par semaine,
   b) deux fois par semaine,
   c) trois fois par semaine,
   d) quatre fois par semaine,
   e) cinq fois par semaine,
   f) tous les jours.

Les participants ont été invités à noter chaque item sur une échelle de 1 à 5 (1 = pas du tout adapté, 2 = pas très adapté, 3 = adapté, 4 = très adapté, 5 = complètement adapté).

3.2 Analyse des données

Les résultats ont été recueillis et analysés. Au cours de l'atelier, une séance de discussion a été organisée dans le but de commenter les résultats de l'enquête et de générer des recommandations pratiques pour l'utilisation de jeux sérieux dans le MCI et la démence. Les notes de l'un des participants ne sont pas prises en compte pour l'analyse des données, car plus de 50% des réponses étaient manquantes. Ainsi, les données rapportées se réfèrent à 22 participants.

À des fins d'analyse descriptive, nous avons signalé des notes moyennes.

Afin de comparer les notes obtenues pour les personnes atteintes de MCI et les personnes atteintes de démence dans la première question («les serious games pour qui?») et la seconde question («Quelle est la cible clinique?»), nous avons effectué des ANOVA pour mesures répétées séparées, sur chaque élément de réponse, avec comme facteur intra-sujet le facteur pathologie (« pour qui ? », MCI vs. démence). Pour la deuxième question, afin de tenir compte des comparaisons multiples (N = 7), des corrections de Bonferroni ont été appliquées ($\alpha = .05 / 7 = .007$). La troisième question («Où les serious games doivent être utilisés et avec qui?») a été analysée au moyen d'une ANOVA pour mesures répétées avec comme facteurs intra-sujets les facteurs pathologie (« pour qui ? », MCI vs démence), lieu (« où », maison vs clinique) et modalité d'utilisation (« avec qui », seul vs avec un aidant qualifié), afin d'analyser l'effet des trois facteurs et de leurs interactions. Enfin, la quatrième

question («Quand faut-il utiliser les serious games ?») a été analysée au moyen d'une ANOVA pour mesures répétées avec comme facteurs intra-sujets les facteurs pathologie (« pour qui ? », MCI versus démence) et fréquence (1, 2, 3, 4, 5 et 7 jours par semaine). Nous avons souhaité comparer nos résultats avec les précédentes recommandations émises en 2014, néanmoins, comme la méthodologie utilisée dans la présente étude n'est pas complètement comparable à celle utilisée dans le document de recommandations de 2014, nous avons comparé les résultats des deux études uniquement à un niveau descriptif.

4 Résultat

4.1 Des serious games pour qui ?

Les résultats sont reportés sur la figure 44. Les serious games ont été classés entre « très adapté » et « complètement adapté » pour les personnes atteintes de MCI, et entre « adapté » et « très adapté » pour les personnes atteintes de démence. L'ANOVA pour mesures répétées a confirmé que les serious games étaient considérés comme plus adaptés pour les personnes atteintes de MCI que pour les personnes atteintes de démence [$F_{(1, 21)} = 16{,}87$, $p = ,001$], suggérant que les serious games seraient plus adaptés pour les personnes ayant un déclin cognitif initial que pour les personnes déjà en perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Cependant, les serious games sont considérés comme adaptables aussi aux personnes atteintes de démence.

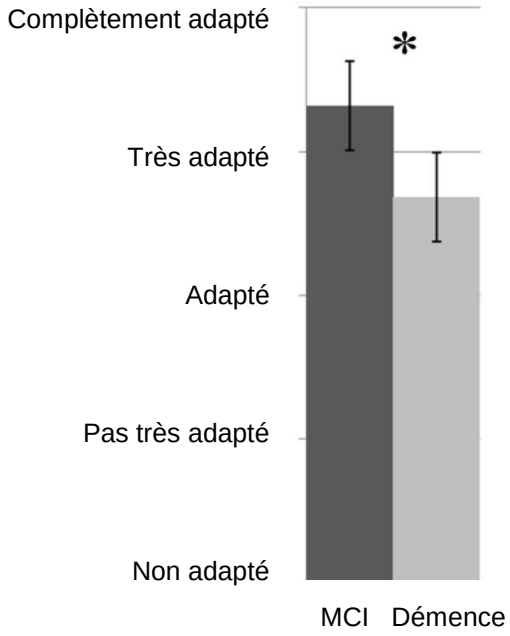


Figure 44 : Résultats des notations à la question «°Des serious games pour qui ? ».

Légende : * = Résultat significatifs dans l'ANOVA à mesures répétées avec comme facteur intra-sujet la pathologie (« qui ? » MCI versus démence). Les barres d'erreur représentent des intervalles de confiance à 95% pour les ANOVA.

4.2 Quelle est la cible clinique ?

Les résultats sont reportés sur la figure 45. Les participants ont indiqué que les serious games sont « très adaptés » et « complètement adaptés » pour l'évaluation, pour entrainer les fonctions physiques et cognitives, améliorer le bien-être et enseigner des contenus. Les items « améliorer l'autonomie » et « favoriser les échanges sociaux » ont été jugés « adaptés » à « très adaptés ». Pour les personnes atteintes de démence, les serious games ont été classés entre « adapté » et « très adapté » pour toutes les cibles spécifiées ci-dessus. Ceci est en accord avec les réponses à la question «les serious games pour qui ? » et suggère que tous ces domaines représentent des cibles utiles pour les serious games dans cette population. Des ANOVA pour mesures répétées (avec application de la correction de Bonferroni) pour comparer les pathologies (MCI Vs démence) pour chaque catégorie, ont suggéré que les serious games étaient plus adaptées pour les personnes atteintes de MCI que pour les personnes atteintes de démence en ce qui concerne l'entraînement des fonctions cognitives [$F_{(1, 20)} = 17{,}44$, $p < {,}001$], l'amélioration de l'autonomie [$F_{(1, 20)} = 10{,}80$, $p = {,}004$], le bien-être [$F_{(1, 21)} = 9{,}32$, $p = {,}006$] ainsi que pour enseigner des contenus [$F_{(1, 20)} = 15{,}42$, $p = {,}001$]. Toutes les autres comparaisons n'ont pas atteint la signification statistique ($p > .007$).

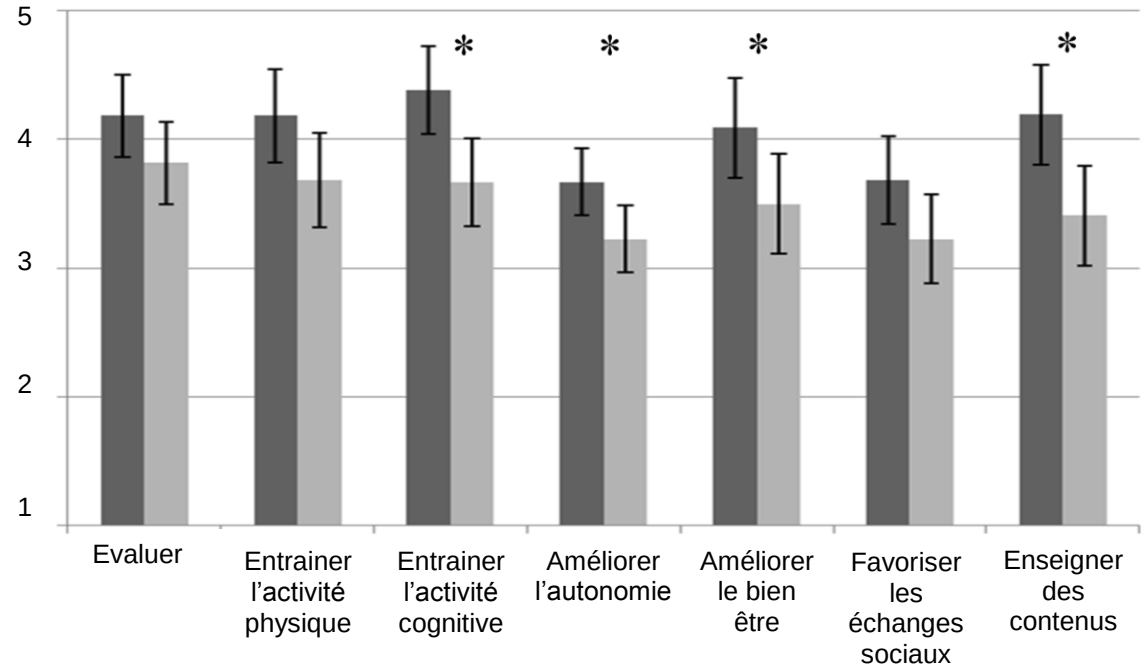


Figure 45 : Résultats des notations à la question « Quelle est la cible clinique ? ».

Légende : * = Résultats significatifs dans l'ANOVA à mesures répétées avec comme facteur intra-sujet la pathologie (« qui ? » MCI versus démence). Les barres d'erreur représentent des intervalles de confiance à 95% pour les ANOVA. Le gris foncé représente le groupe MCI et le gris clair le groupe dément. Sur les ordonnées 1 = non adapté, 2 = pas très adapté, 3 = adapté, 4 = très adapté, 5 = complètement adapté.

4.3 Quand les serious games doivent-ils être utilisés et avec qui ?

Les résultats pour toutes ces populations de patients (figure 46) suggèrent que les serious games sont le plus adaptés (entre « très adaptés » et « complètement adaptés ») à un usage avec un soignant qualifié, à la fois à domicile et dans un lieu de soin. L'utilisation du serious game par les patients seuls a été évaluée entre « adapté » et « très adapté » pour les personnes avec MCI, et entre « pas très adapté » et « adapté » pour les personnes atteintes de démence. Des ANOVA pour mesures répétées avec comme facteurs intra-sujets les facteurs pathologie (« pour qui ? », MCI vs démence), lieu (« où » domicile vs établissement clinique) et modalité d'utilisation (« avec qui », seul ou avec un soignant qualifié) ont confirmé un effet significatif du facteur de modalité d'utilisation [$F_{(1, 19)} = 54{,}82$, $p < {,}001$], avec le fait que les serious games utilisés avec un soignant soient plus adaptés par rapport à l'utilisation des serious games seul. Le facteur lieu n'était pas statistiquement significatif [$F_{(1, 19)} = 1{,}30$, $p = {,}269$], suggérant ainsi que les serious games sont considérés comme étant également adaptés pour une utilisation à domicile ou en lieu de soin. Un effet significatif concernant le type de pathologie était également trouvé, avec des serious games évalués comme plus adaptés pour être employés avec les personnes atteintes de MCI qu'avec celles atteintes de démence dans toutes les conditions [$F_{(1, 19)} = 22{,}03$, $p < {,}001$]. Fait intéressant, une interaction significative entre la pathologie et la modalité d'utilisation a également été trouvée [$F_{(1, 19)} = 12{,}67$, $p = {,}002$], ce qui suggère que l'emploi de serious game avec un soignant qualifié est particulièrement important pour les personnes présentant un trouble neurocognitif majeur. Aucune autre interaction à deux ou trois voies n'a atteint de significativité statistique (tous les $p > .360$).

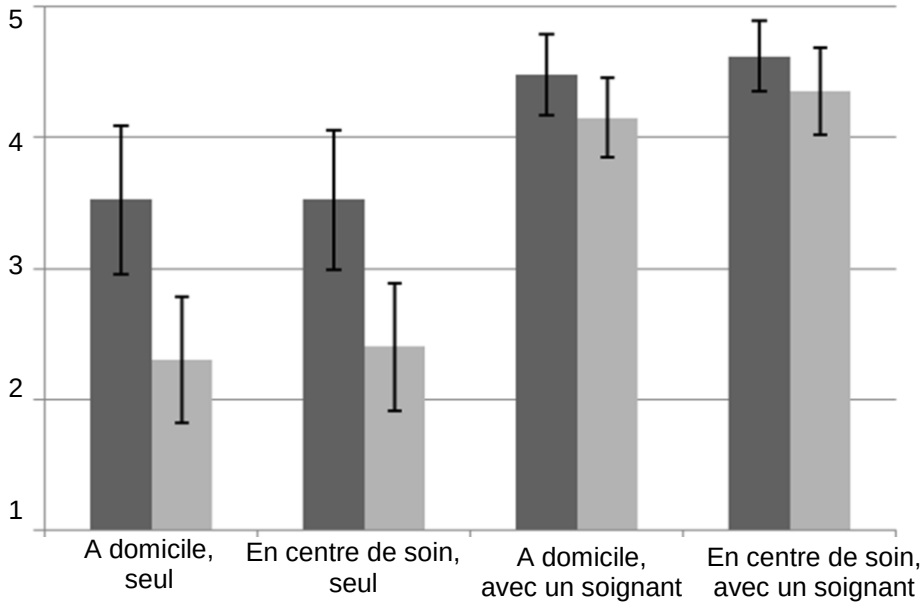


Figure 46 : Résultats des notations à la question « Où les serious games doivent-ils être utilisés et avec qui ? ».

Légende : Les barres d'erreur représentent des intervalles de confiance à 95% pour les ANOVA. Le gris foncé représente le groupe MCI et le gris clair le groupe dément. Sur les ordonnées 1 = non adapté, 2 = pas très adapté, 3 = adapté, 4 = très adapté, 5 = complètement adapté.

4.4 Quand (à quelle fréquence) les serious games doivent-ils être utilisés ?

Les résultats (figure 47) suggèrent que toutes les fréquences de jeu ont été évaluées entre « adaptées » et « complètement adaptées » pour toutes les conditions. Les évaluations moyennes des différentes fréquences de jeu peuvent être visuellement décrites comme des distributions gaussiennes asymétriques. Les ANOVA pour mesures répétées avec comme facteurs intra-sujets les facteurs pathologie (« pour qui ? »,MCI vs démence) et fréquence (1, 2, 3, 4, 5 et 7 jours par semaine) n'ont révélé aucun effet principal significatif du type de pathologie [$F_{(1, 18)} = 3,45$, $p = ,008$], et de la fréquence d'utilisation [$F_{(5, 90)} = 1,72$, $p = ,139$], et aucune interaction significative entre le type de pathologie et la fréquence d'utilisation [$F_{(5, 90)} = 0,60$, $p = ,704$]. De façon convergente avec les données descriptives, les tests de contraste de l'ANOVA ont révélé un contraste quadratique presque significatif [$F_{(1, 18)} = 4,27$, $p = ,053$], suggérant que les catégories au milieu de la courbe étaient plus adaptées aux valeurs extrêmes (1 et 7 jours par semaine). Pour les participants avec un MCI et une démence, les scores les plus élevés ont été obtenus pour les fréquences de jeu de 2 à 4 jours par semaine.

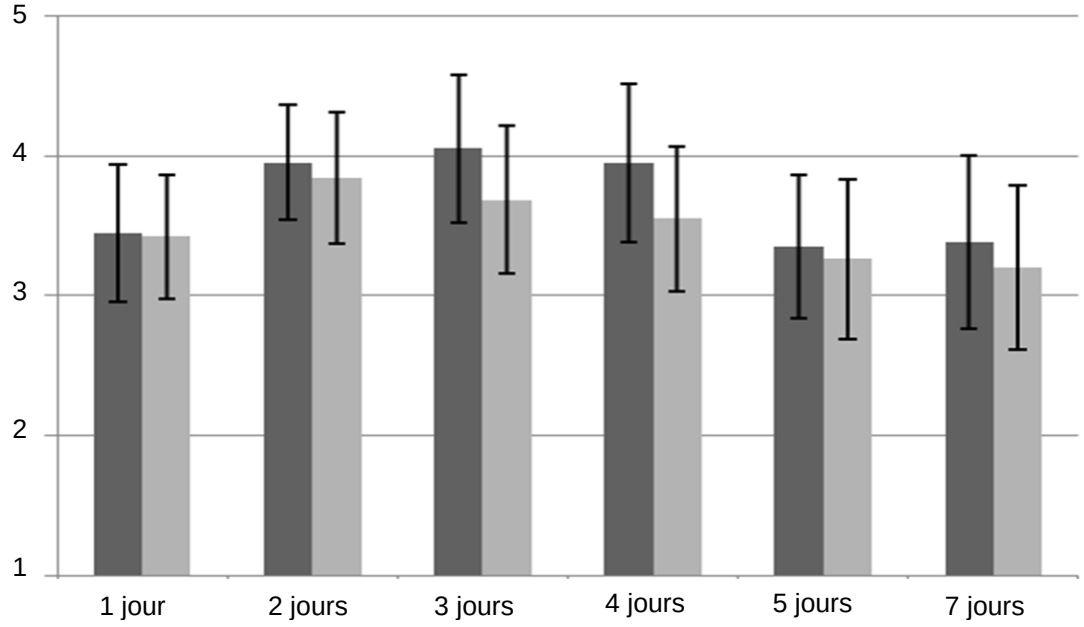


Figure 47 : Résultats des notations à la question « Quand (à quelle fréquence) les serious games doivent-ils être utilisés ? ».

Légende : Les barres d'erreur représentent des intervalles de confiance à 95% pour les ANOVA. Le gris foncé représente le groupe MCI et le gris clair le groupe dément. Sur les ordonnées 1 = non adapté, 2 = pas très adapté, 3 = adapté, 4 = très adapté, 5 = complètement adapté.

5 Synthèse des recommandations

Un résumé des principales recommandations est présenté dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résumé des recommandations pour l'utilisation des serious games chez les sujets atteints de troubles neurocognitifs.

Pour qui sont adaptés les serious games ? - Les serious games sont complètement adaptés aux personnes âgées avec MCI. - Concevoir des serious games pour les personnes atteintes de démence est difficile, mais important.
Quelle devrait être la cible des serious games ? - L'évaluation, l'entraînement et la promotion du bien-être sont de bonnes cibles pour les personnes avec un trouble de type MCI et une démence. - Pour les patients MCI, les serious games sont particulièrement adaptés pour la stimulation physique et cognitive. - Le choix du serious game doit être personnalisé en fonction de l'évaluation clinique visant à identifier des objectifs d'entraînement dans différents domaines.
Où les serious games devraient-il être utilisés et avec qui ? - Les serious games peuvent être utilisés à la fois à domicile et en centre de soin. - Les serious games sont plus efficaces lorsque le patient est accompagné d'un clinicien ou d'un soignant. - Certains serious games peuvent être utilisés seuls. - L'entraînement à domicile reste à ce jour difficile en raison de problèmes techniques.
À quelle fréquence les serious games devraient-il être utilisés ? - La fréquence d'entraînement la plus adaptée a été évaluée entre deux et quatre fois par semaine mais : - la fréquence d'utilisation d'un serious game devrait être personnalisée en fonction des caractéristiques du jeu, du profil clinique et de la motivation du patient ; - le suivi du clinicien est crucial pour maintenir la motivation du serious game (pas de perte d'intérêt, pas de dépendance).

6 Limites

Les présentes recommandations ont été recueillies auprès d'un groupe relativement restreint d'experts travaillant dans le domaine du serious game pour la santé. Dans un travail ultérieur, il serait intéressant de vérifier si ces résultats sont valables pour une population d'experts plus large (par exemple, via une enquête sur le Web). En outre, il serait intéressant de recueillir l'opinion des professionnels de la santé qui ne travaillent pas avec serious games et les technologies de l'information et de la communication dans leur pratique, afin de vérifier les obstacles à l'adoption des serious games dans le domaine du soin. Par exemple, si des cliniciens non experts en technologie de l'information et de la communication considèrent que les serious games ne sont pas adaptés et ne sont pas utiles pour les personnes atteintes de troubles neurocognitifs, ils ne suggéreront guère leur utilisation à des fins de formation. Cela signifie que plus d'efforts devraient être faits pour partager les résultats prometteurs des serious games dans ces populations parmi la communauté clinique.

Chapitre VII Conclusions et perspectives

1 Contributions

Notre travail décrit une approche non médicamenteuse de la prise en charge des patients atteints des troubles neurocognitifs.

1.1 Contributions générales

- **Approche théorique**

Tout d'abord, nous avons théorisé notre approche clinique intégrative combinant exercice physique et entraînement cognitif via l'utilisation de serious exergames. Cette approche théorique est dite intégrative car elle associe à la fois des éléments de stimulations multiples et de retours d'informations pour le patient. Cette stimulation se fait sur un versant physique, à une intensité aérobie modérée pratiquée de façon régulière. Elle se fait également sur un versant cognitif, en entraînant notamment les fonctions exécutives, et sur le plan des affects, en favorisant le ressenti d'émotions positives au dépend d'émotions négatives. Ce choix d'associer exercice physique et entraînement cognitif s'appuie sur les données récentes de l'état de l'art. Notre originalité réside dans l'utilisation du serious exergame comme un environnement enrichi permettant d'associer les deux stimulations. L'intérêt de cet environnement est sa grande modularité. Il permet également de générer un suivi objectif des performances du patient. De plus, le patient reçoit un retour d'information régulier concernant l'évolution de ses performances. L'ensemble de ces éléments font du serious exergame un outil d'éducation thérapeutique très intéressant.

- **Recommandations d'utilisation**

Nous avons établi une série de recommandations concernant l'utilisation des serious games pour les patients atteints de troubles neurocognitifs. Ces recommandations concernent la population cible, l'objectif, le lieu, la modalité et la fréquence d'utilisation des serious games. En résumé, les serious games doivent avoir une conception spécifique. Ils sont particulièrement adaptés aux patients présentant des troubles neurocognitifs mineurs ou majeurs débutants. L'objectif peut-être aussi bien l'évaluation que la stimulation. L'utilisation peut se faire à domicile et en centre de soins, accompagnée ou non d'un soignant. La fréquence de jeu doit être pluri-hebdomadaire et adaptée au patient.

1.2 Expérimentations

- **Association stimulation physique et cognitive**

Afin d'assoir les bases de notre travail, nous avons réalisé une première expérimentation dans laquelle nous avons participé au recrutement des patients ainsi qu'à l'analyse des données. Dans cette expérimentation, nous avons démontré parmi les premiers, l'intérêt d'associer dans une même

session de stimulation, un exercice physique associé à un entraînement cognitif pour l'amélioration des fonctions cognitives comparativement à un exercice physique seul.

Afin de valider notre approche nous avons ensuite réalisé deux expérimentations.

- **L'exergame comme outil d'évaluation cognitive**

Pour la première de ces expérimentations, nous avons conçu le protocole, recruté et inclus les patients, réalisé les évaluations puis analysé les données. Dans cette expérimentation nous avons montré que le serious game pouvait être un support d'évaluation des fonctions cognitives (en l'occurrence des fonctions exécutives via le trail making test) avec un comportement du test numérique proche de celui du test papier pour ce qui est de la différentiation des patients par rapport aux témoins.

- **L'exergame comme outil de stimulation**

Pour la seconde expérimentation, nous avons participé à la conception et la rédaction du protocole expérimental, recruté et inclus les patients, réalisé une partie des évaluations des patients et participé à l'analyse des données. Dans cette expérimentation, nous avons démontré l'utilisabilité et l'impact positif de l'utilisation régulière du serious exergame X-Torp sur la cognition et les affects ainsi que sur certains paramètres physiques.

Ce travail de thèse constitue le début de travail de validation de notre approche. Il a permis de conforter la base théorique de l'effet plus important de l'association d'un exercice physique et d'un entraînement cognitif par rapport à un exercice physique ou un entraînement cognitif seul sur les performances cognitives. Il a également permis de démontrer la faisabilité de développement et d'utilisation d'un serious exergame adapté à une population de patient présentant des troubles neurocognitifs. Nous avons démontré l'utilisabilité de ce type de dispositif pour la stimulation mais également l'évaluation dans une population de sujets âgés sains et de patients atteints de troubles neurocognitifs mineurs et majeurs débutants. Enfin, nous avons eu des signaux positifs quant à l'intérêt clinique de l'usage du serious exergame tant sur le plan des fonctions physiques que des fonctions cognitives et des affects.

2 Limites

Certaines limites ont déjà été évoquées dans les discussions des chapitres IV, V et VI et sont brièvement rappelées ici. En premier lieu, le nombre de sujets inclus dans chaque étude reste limité et nécessiterait d'être largement augmenté pour permettre une validation plus robuste, notamment en ce qui concerne la notion d'efficacité clinique. Ensuite, concernant l'activité physique réalisée dans l'étude du chapitre IV, la fréquence et la durée de stimulation auraient dû être plus importantes. Dans l'étude du chapitre V, cette activité physique aurait dû être plus intense et sur une durée totale de protocole plus longue. D'autres éléments d'amélioration future doivent être considérés et sont décrits ci-après.

- **Capture du mouvement**

Ils concernent en premier lieu les limites techniques liées au matériel et au développement logiciel associé à la captation de mouvement par la Kinect™. En effet, le manque de précision de la captation du mouvement lors des expérimentations, ainsi que par moment la non captation de certains mouvements par la Kinect™, était un élément qui pouvait limiter la fluidité du jeu et donc l'engagement du patient dans la partie (frustration de réaliser le bon mouvement et de ne pas avoir de commande correcte en retour). Ce type de situation, en l'absence de thérapeute au côté du patient, aurait pu conduire purement et simplement à l'arrêt de l'activité. Depuis la réalisation de notre expérimentation, des progrès ont été réalisés en ce qui concerne ce point mais il existe encore une marge de progression qui nous semble actuellement non négligeable.

Dans cette même optique, l'impossibilité actuellement pour le capteur de différentier marche sur place et trottinement sur place est également une limite importante. En effet, lors de notre expérimentation, nous avons pu constater que pour les patients ayant une bonne condition physique, la marche seule sur place n'était pas suffisante pour atteindre les fréquences cardiaques cibles, et le thérapeute avait du faire trottiner sur place les patients. L'incapacité actuelle du matériel à différentier marche sur place et trottinement est donc un facteur limitant à la bonne montée en charge physique de certains patients lors du jeu.

- **Scénario de jeu**

Le choix du scénario de jeux utilisé pour l'expérimentation est également discutable à plusieurs égards.

Tout d'abord, le choix de l'utilisation d'un sous-marin de guerre comme moyen de locomotion au sein du jeu est un parti pris assez tranché. Ce choix peut poser question pour un jeu s'adressant à une population âgée. En effet, dans cette population cible, la question du genre est particulièrement marquée. De plus, dans une population ou certains patients ont encore connu et participé à des conflits armés, on peut s'interroger sur l'impact d'une remise en situation (lors de phase de batailles navales) sur les émotions de cette catégorie de patient. De fait, ce choix du sous-marin de guerre et de l'intégration de phases de batailles navales pourrait limiter l'attractivité du jeu à une catégorie de sujets, alors que dans une optique de diffusion large, l'utilisation d'un scénario de jeu plus consensuel semblerait plus adaptée.

Une autre limite liée à ce choix de scénario tient à l'environnement global de jeu et la sensation de vitesse dans le jeu. En effet, les phases d'activité physique dans le scénario de jeu correspondent aux phases de déplacement sur l'océan en allant d'îles en îles. Or, le fait de se déplacer dans un environnement sans relief avec peu de point de repère visuel rend la sensation de déplacement et de vitesse difficile à percevoir. Pourtant, un des objectifs du jeu et de permettre une augmentation suffisante de la fréquence cardiaque pendant ces phases de déplacement. Ceci serait facilité par la meilleure perception des variations de vitesse de progression sur l'eau, qui motiverait le joueur à avancer plus ou moins vite. De même, le choix d'une présélection de trois vitesses prédéfinies limite la possibilité pour le joueur de se challenger sur ce paramètre et d'augmenter ses performances. Il eut été préférable à notre sens de proposer une vitesse minimum afin de ne pas rendre la progression

dans le jeu trop laborieuse, et ensuite une incrémentation linéaire de vitesse selon la cadence de marche ou de course sur place du patient, et ce sans limitation maximum de vitesse.

- **Conception des jeux**

Depuis la publication de précédentes recommandations par notre équipe sur l'utilisation des serious games (Robert et al. 2014), plusieurs serious games ont été développés dans le cadre de la prise en charge des troubles neurocognitifs des personnes âgées (Ben-Sadoun et al. 2018). Toutefois, très peu d'entre eux ont été testés avec des personnes âgées atteintes de trouble neurocognitif pour entrainer leurs capacités physiques et cognitives et améliorer leur bien-être émotionnel (Benveniste et al. 2012 ; Manera et al. 2015 ; Ben-Sadoun et al. 2016). Ces études ont montré des résultats prometteurs, mais aussi un certain nombre de défis d'utilisabilité. Les difficultés rapportées incluaient, par exemple, une plus grande fatigabilité des personnes atteintes de trouble neurocognitif, par rapport aux adultes plus âgés en bonne santé, dans la stimulation physique avec les serious games (Ben-Sadoun et al. 2016), et plus de difficultés pour les participants atteints de trouble neurocognitif lorsqu'ils ne sont pas accompagnés d'un aidant familial ou professionnel (Manera et al. 2015). Ces difficultés ont été signalées malgré la conception de ces jeux, spécifiquement adaptés à ces populations. C'est suite à ce constat que nous avons travaillé à la publication de recommandations sur la conception des serious games (Ben-Sadoun et al. 2018). Ceci suggère néanmoins que la faisabilité d'employer des serious games avec des personnes présentant des troubles neurocognitifs ne dépend pas seulement des caractéristiques de conception de jeu sur le plan formel (par exemple, limiter les erreurs/bugs logiciels). Le point important réside dans l'adéquation (la compatibilité) entre les caractéristiques physiques, cognitives, culturelles ainsi que les affects du joueur, avec le serious game. Cette adéquation repose sur des caractéristiques ergonomiques spécifiques à la scénarisation pédagogique du jeu (par exemple, Quel but ? Quels défis ludiques ? Comment guider le joueur dans le scénario et avec quelles commandes ? Quels mots et images est-il capable de comprendre et reconnaitre ?). Cela confirme l'importance de fournir des recommandations non seulement pour la conception formelle, la conception pédagogique, mais aussi sur l'utilisation des serious games, qui devraient être testés dans le cadre d'essais cliniques avec les populations présentant les pathologies ciblées.

- **Motivation pour jouer**

Une autre limite est liée à la motivation du sujet pour jouer. En effet, même si le jeu est captivant, il faut que le patient décide de démarrer une partie. Ceci est d'autant plus prégnant dans la population cible qu'un des symptômes les plus fréquemment retrouvé est l'apathie. La motivation du patient constitue donc une limite actuelle à l'utilisation à domicile pour des patients vivant seuls, et où aucun facteur extérieur n'incite à jouer.

- **Lien social**

La problématique du lien social doit également être abordée. En effet, les serious exergames constituent une activité réalisée en intérieur et sans lien social direct avec l'environnement extérieur.

Leur utilisation doit donc être réalisée en respectant un principe de vigilance vis-à-vis du risque d'addiction liée à l'utilisation des jeux vidéo et du renforcement possible de l'isolement social.

- **Coût et modèle économique**

Enfin, le coût des dispositifs de jeux ne doit pas être négligé au sein d'une population dans laquelle de nombreuses personnes vivent avec des revenus modestes. En effet, le coût initial de l'achat du dispositif représente à minima une centaine d'euros sans compter par la suite les abonnements à des plateformes de mise à disposition de serious games. Même si certaines sociétés telles que Génious interactive© ont fait un travail de certification de leurs jeux afin qu'ils soient déclarés en tant que dispositifs médicaux, la sécurité sociale n'est actuellement pas dans une démarche de prise en charge de ce type de dispositif. Ceci fait donc peser entièrement les coûts de ces dispositifs sur les patients et leur famille.

3 Perspectives

3.1 Perspectives à court et moyen terme

3.1.1 Approfondir et affiner notre approche

Concernant la **stimulation physique**, la principale perspective à ce jour est **l'identification des meilleures modalités d'exercice physique** à proposer aux patients pour atteindre la cible d'intensité aérobie souhaitée. En effet, comme discuté dans notre troisième expérimentation, le niveau d'intensité aérobie moyen atteint lors de notre étude restait en-deça de nos objectifs. Ceci explique en partie la limite d'efficacité rapportée. Afin d'identifier ces modalités, il conviendrait de réaliser une étude évaluant spécifiquement l'impact du type d'activité proposé sur le niveau d'intensité aérobie produit au court de l'exercice. Cette étude devrait être réalisée en comparant le niveau d'intensité aérobie maximum atteint dans une population âgée contrôle et une population présentant des troubles neurocognitifs mineurs ou majeurs débutant. Pour ce faire, nous proposerions que chaque sujet réalise différentes conditions : marcher sur place, marcher rapidement sur place, trottiner sur place, courir sur place avec montée de genou. Notre comparateur pourrait être une activité maximum sur cycloergomètre ou sur tapis roulant. Pour une fiabilité optimale des mesures métaboliques effectuées, l'utilisation d'un enregistrement des échanges gazeux au cours de l'effort à l'aide d'un dispositif portable de type K5® de COSMED© serait la solution la plus appropriée. Le pic de VO_2 serait considéré comme atteint lorsqu'un plateau de VO_2 serait atteint et maintenu pendant 2 minutes. Ce dernier dispositif est d'ailleurs moins encombrant que ces prédécesseurs.

Concernant **l'entraînement cognitif,** différents niveaux de compréhension du phénomène sont à considérer.

D'un point de vue neurobiologique, **l'identification des zones cérébrales stimulées** (par exemple en IRM fonctionnelle) pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes mis en jeux au cours de l'entraînement et *de facto* de mieux cibler les activités les plus stimulantes. Malheureusement, nous ne disposons pas à ce jour d'un accès à ce type de technologie dans notre centre.

Toujours afin de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans l'entraînement des différentes fonctions exécutives prises individuellement, il pourrait être intéressant de procéder de façon à la fois « déductive » et « inductive ». De façon déductive, il conviendrait **d'identifier au sein de jeux déjà développés** et mis sur le marché des séquences de **jeux spécifiques susceptibles d'entraîner une fonction en particulier** et d'évaluer l'impact de l'utilisation de cette séquence sur la fonction ciblée. Actuellement l'approche déductive globale (évaluation de l'impact d'un jeu sur une fonction) est l'approche quasiment unique utilisée pour évaluer l'impact des serious games. Cette approche reste à notre avis limitée du fait d'un effet « boite noire ». En effet le contenu testé n'étant pas conçu de façon ciblée et spécifique, cela rend difficile l'identification des processus cognitifs sous-jacents mis en jeu. De façon inductive, il conviendrait de **tester des séquences spécifiques de jeux préalablement conçues pour entraîner spécifiquement l'une des fonctions exécutives** et d'évaluer l'impact de l'utilisation de cette séquence sur la fonction ciblée. Nous avons d'ailleurs proposé de réfléchir sur les probables liens entre un défi de jeu (par exemple, à partir du modèle de brique de gameplay de Djaouti et al. 2008) et les sollicitations cognitives qu'il peut induire (Ben-Sadoun et al. 2018). Cette approche nous semble plus robuste que les nombreux essais de liens à partir de classifications empiriques issus de la culture des jeux vidéo (par exemple, action versus non action versus puzzle game).

Sur le plan psycho-comportemental, il nous semble particulièrement intéressant d'évaluer de façon objective **l'impact sur le niveau d'apathie** des patients. En effet, lors de l'expérimentation, les aidants nous ont spontanément rapporté une impression marquée d'augmentation du niveau d'activité spontanée des patients durant les périodes de vie quotidienne. Cette modification subjective n'a pu être objectivée par les questionnaires utilisés. Cet impact sur l'apathie, s'il existe, est pourtant d'une grande importance compte tenu de la prévalence de ce symptôme et de ses conséquences. Un moyen objectif de mesurer le niveau d'activité est l'actimètre. Cet outil est notamment utilisé dans l'évaluation de l'apathie. Il serait particulièrement intéressant de réaliser une étude évaluant de façon objective et quantifiable l'évolution du niveau d'apathie avec l'utilisation du serious exergame. Pour ce faire, une étude randomisée comparative avec trois groupes pourrait être réalisée. Un groupe âgé contrôle, un groupe de patient présentant un trouble neurocognitif mineur ou majeur débutant sans apathie et un groupe de patient présentant un trouble neurocognitif mineur ou majeur débutant avec apathie. Le niveau d'activité serait évalué à l'aide d'une mesure actimétrique réalisée en continu au poignet une semaine à quinze jours avant le début de l'utilisation du serious exergame, puis tout au long de l'utilisation (au moins 2 mois) et jusqu'à un à deux mois après la fin de l'utilisation (afin d'étudier l'effet de rémanence de l'exergame). Des dispositifs d'analyse du mouvement pourraient aussi être utilisés à domicile pour évaluer l'évolution du niveau d'apathie.

Initialement, le projet X-Torp ambitionnait une pratique de type **jeu en ligne multi utilisateurs**. L'idée était de pouvoir mêler au sein du jeu des joueurs de tous âges sans trouble neurocognitif avec des joueurs présentant des troubles neurocognitifs. Afin de permettre un équilibre dans le jeu, les sujets présentant un trouble neurocognitif auraient eu un profil joueur spécifique, les rendant par exemple moins vulnérables aux attaques extérieures lors des phases de navigation. Cette version n'a pas été réalisée pour différentes raisons (contraintes techniques, financières et de temps).

Néanmoins cette idée mettait en avant un aspect social du serious game qu'il serait intéressant d'explorer. Les deux risques extrêmes de cet aspect semblant être d'une part l'aspect de dépendance sociale au jeu et d'autre part l'isolement social lié à une interaction uniquement virtuelle au dépend d'interactions sociales physiques dans le monde réel.

Dans de nombreuses pathologies chroniques, **l'éducation thérapeutique du patient** est devenue une partie intégrante de la prise en charge globale. L'autonomisation du patient dans la compréhension et la gestion de sa maladie fait partie intégrante de cette éducation thérapeutique. Pourtant, dans le cadre des troubles neurocognitifs, la place de l'éducation thérapeutique reste limitée. Ceci peut s'expliquer de différentes façons. Lorsque ces pathologies ont commencé à être prises en charge comme une entité clinique propre dans les années 1980, les diagnostics étaient faits de façon tardive, à des stades de dégradation cognitive sévère ne permettant clairement plus au patient de prendre de décision, et *a fortiori* de s'autonomiser dans la gestion de sa maladie. Malgré l'avancée de notre art dans le diagnostic de plus en plus précoce de ces pathologies, la question se pose toujours de savoir dans quelle mesure le patient présentant un trouble neurocognitif peut ou ne peut pas participer à des prises de décision (cf pour revue Davis et al. 2017). Pourtant, à ce jour, certains diagnostics se font au stade de troubles neurocognitifs mineurs. Or, l'impact non significatif du trouble cognitif qui est par définition présent à ce stade devrait à lui seul suffire à considérer le patient comme apte à se saisir de son problème de santé et à l'ensemble des décisions de prise en charge inhérentes à celui-ci. Ainsi, un large champ de recherche reste à explorer dans ce domaine.

Pour ce qui est de **l'autonomisation des patients** dans le cadre de notre approche, une première expérimentation devrait être une étude qualitative de type focus groupe avec des patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs ou mineurs afin de **déterminer quel type d'information ils souhaiteraient voir remonter** à la suite de leur utilisation du serious exergame, sous quelle forme et selon quelles modalités.

Une seconde expérimentation, également qualitative, via des entretiens semi-structurés, devrait ensuite être réalisée après implémentation dans le jeu des données recueillis lors de la première étude, afin d'**évaluer la satisfaction des patients quant à cette remontée d'information,** ainsi que la **façon dont ils utilisent cette remontée d'information** pour la gestion de leur maladie chronique au quotidien.

L'autonomisation des patients dans la gestion de leur maladie chronique vise notamment à améliorer la qualité de prise en charge de la pathologie et la qualité de vie des patients avec leur maladie chronique. Il conviendrait donc de mener une étude d'impact de la remontée d'information vers les patients sur la gestion et l'évolution de leur pathologie de même que sur leur qualité de vie.

Afin d'évaluer **l'impact médico-économique** de l'utilisation des serious games en pratique gérontologique quotidienne, l'étude Az@game Eco+ a été mise en place. Cette étude correspond à la première évaluation combinée du coût et de l'utilité de la prise en charge de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer à l'aide des serious games. Az@game Eco+ est une étude multicentrique impliquant 18 centres participants : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), accueils de jour, et centres mémoire. L'objectif principal de cette étude est

d'évaluer le coût-utilité de la prise en charge de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer à l'aide de serious games thérapeutiques, par rapport à une prise en charge habituelle.

Les résultats de nos études suggèrent un **impact positif sur le plan physique et cognitif** de notre approche. Comme présenté dans notre approche au chapitre III, nous pensons que celle-ci permettrait au début de son utilisation une amélioration des capacités physiques et cognitives ainsi que de l'état psychocomportemental. Sur le long terme, le maintien de cette amélioration nous semble peu probable compte tenu du caractère évolutif de la plupart des étiologies en lien avec les troubles neurocognitifs. Néanmoins, notre approche pourrait permettre un **ralentissement du processus de dégradation** au cours du temps conduisant *in fine* à une moindre perte d'autonomie. Afin de vérifier cette hypothèse, il conviendrait de mettre en place une étude de suivi évaluant l'impact de l'utilisation sur le long court des serious exergames sur la cognition, la condition physique et les troubles psychocomportementaux des patients.

3.1.2 Favoriser la pratique

Une des conditions à la bonne efficacité de toute stimulation est le maintien d'une pratique régulière de celle-ci. Une réflexion doit être menée sur ce point et plusieurs pistes doivent être envisagées et testées.

Certains travaux sont déjà en cours et doivent être poursuivis concernant l'utilisation d'avatar virtuel incitant le patient à jouer régulièrement (Phan Tran 2017).

D'autres outils numériques pourraient également être utilisés pour **inciter les patients à engager une activité de stimulation**. Les robots compagnons pourraient notamment être utilisés dans cette optique.

3.1.3 Vers d'autres modalités de stimulation

Comme nous le soulignons dans les limites de notre travail, il existe un enjeu important dans le choix du design qui va influencer de façon importante la jouabilité pour les personnes présentant des troubles neurocognitifs ainsi que leur engagement dans le jeu. Ainsi, nous expliquons dans le chapitre VI que le respect de certaines règles d'ergonomie parait indispensable pour la conception d'un serious game réellement adapté aux patients présentant des troubles neurocognitifs. C'est notamment le critère de compatibilité (correspondance entre les caractéristiques de l'utilisateur et celles du système) qui nous parait le plus important afin de **produire un serious game répondant bien à la caractéristique d'un jeu** et non pas d'un simple entraînement cognitif.

Le **perfectionnement des commandes actuelles** semble une nécessité notable. La question peut se poser d'un changement radical de technologie pour aller vers des environnements en réalité virtuelle. En effet, il se développe actuellement de plus en plus de **systèmes de réalité virtuelle** avec des commandes basées sur une technologie laser (type Steam VR tracking 2.0). Le sujet porte des lunettes de réalité virtuelle et dispose de deux manettes spécifiquement développées pour l'utilisation dans ce type d'environnement. La pièce où joue le sujet est équipée d'au moins deux capteurs laser permettant d'identifier en temps réel la position de la tête et des mains du sujet (via le casque et les manettes). Un casque audio stéréo peut être également porté par le sujet pour une immersion complète.

Ce type de dispositif est utilisable à domicile mais nécessite un certain espace pour permettre au joueur de réaliser les mouvements sans risque au sein de son environnement. Des progrès restent à réaliser sur ce type de dispositif. Par exemple, les lunettes de réalité virtuelle restent encore à ce jour encombrantes et lourdes, limitant la possibilité d'utilisation chez des sujets âgés ayant une fatigabilité musculaire plus importante et souvent des cervicalgies notamment en lien avec de la cervicarthrose.
Ce type d'environnement virtuel, par son caractère totalement immersif, nous parait particulièrement intéressant. Une nouvelle expérimentation devrait être réalisée afin d'étudier l'impact d'une immersion complète sur la stimulation des fonctions exécutives, en particulier les fonctions d'inhibitions qui peuvent être particulièrement entrainées en sélectionnant l'intensité des éléments distracteurs visuels et sonores.
Pour aller plus loin encore, de **nouvelles interactions humain/machine** pourraient être proposées telles que le **Mocap** (Motion capture en anglais ou capture de mouvement). Actuellement utilisée dans le cadre du cinéma notamment, cette technique permet l'enregistrement des mouvements du corps humain ou de parties de celui-ci (visage, mains) afin de réintégrer ces mouvements dans des alter egos virtuels. Associée à un environnement virtuel, l'intégration de cette technique comme mode d'interaction humain/machine pour la commande de jeu pourrait aboutir à un développement poussé des exergames en sollicitant l'action motrice de l'ensemble du corps, notamment à travers des jeux de sport individuel (golf, tennis, ping-pong, sport de combat) ou d'équipe (foot, basket etc…)

Enfin, il convient de considérer que **le serious exergame ne constitue pas l'alpha et l'oméga des modalités de stimulation des capacités physiques, cognitives et psycho-comportementales**. Il convient notamment d'insister sur l'importance de la pratique d'une activité physique régulière en dehors de l'utilisation de tels outils numériques. Ainsi, en restant dans notre creusé théorique de l'intérêt majeur d'une prise en charge en environnement enrichi passant par une activité orientée vers un but, **la pratique de sports collectifs tels que le football ou le basketball sont de très bons modèles**. En effet, d'un point de vue motivationnel, la pratique collective produit un effet d'entraînement permettant un maintien de l'activité sur le long cours. La pratique est orientée vers des buts multiples tels que maintien du lien social, objectif de performance individuel (marquer des points) et collectif (engranger des victoires). L'intensité aérobie produite au cours de l'activité est souvent importante. Ces sports contiennent également un fort potentiel pour des stimulations dites anaérobies, lesquelles peuvent être complémentaires voire synergiques avec l'activité aérobie. Enfin, la durée des parties souvent supérieure à 20 minutes, sans compter les phases d'échauffement, permet une durée d'activité intéressante d'un point de vue métabolique. Ainsi, dans une méta analyse, Milanović et al. (2015) ont montré l'impact positif de la pratique récréative du football sur la VO_{2max}. Il pourrait être tout à fait intéressant à notre avis d'évaluer l'impact de la pratique régulière de ce type de sport collectif sur l'évolution de la cognition, de la forme physique et des symptômes psycho-comportementaux chez des patients présentant des troubles neurocognitifs.

3.2 Perspectives à long terme

3.2.1 Vers une approche préventive

Comme présenté dans notre état de l'art, il semble que la pratique d'une activité physique ait un impact préventif sur le déclin cognitif (Lista et Sorrentino 2010). Nous pensons qu'une approche préventive du déclin cognitif est un élément fondamental de prise en charge du patient âgé. Dans cette optique, il pourrait être intéressant **d'évaluer si l'utilisation régulière de serious exergame dès l'apparition de la première plainte mnésique pourrait permettre une stabilisation voir une disparition de la plainte.** Néanmoins, ce type d'étude de prévention en interventionnel nécessiterait une pratique régulière au long cours sur de nombreux sujets afin d'en évaluer l'impact. Ainsi, un changement d'échelle dans l'utilisation des serious games et des serious exergames en particulier est nécessaire.

3.2.2 Vers un changement d'échelle

D'un point de vue médical, le premier enjeu est **d'élargir le champ d'utilisation effective des serious games**. En effet, comme nous le présentons dans notre approche théorique, ce type de dispositif permet au clinicien de s'affranchir d'une partie des évaluations afin de se recentrer sur le diagnostic et l'éducation thérapeutique des patients et des aidants. Dans le même temps, les patients bénéficient d'un entraînement à la fois cognitif et physique en l'absence de thérapeute pour la majorité du temps de stimulation. Cela induit un réel changement d'échelle dans la prise en charge des patients atteints de troubles neurocognitifs, en approchant une meilleure adéquation entre d'une part la demande croissante des patients pour une prise en charge en stimulation, et d'autre part l'offre de soins jusque-là limitée par la disponibilité des professionnels de santé. Ce développement et cette pénétration plus large du serious exergame au sein de la population cible conduirait ensuite à la possibilité d'une évaluation et d'un développement plus fin de ces serious games.

Parmi ces développements, **l'intégration de plus d'intelligence logicielle au sein du jeu** est un enjeu important. Ce développement devrait se faire sur trois niveaux.

1) Dans une partie de scénario dédiée purement à l'évaluation (en prévision par exemple d'une consultation de suivi), il pourrait être très intéressant **d'apprendre à la machine à choisir les tests** à effectuer en fonction des résultats aux tests précédents. Une évaluation réellement fine et adaptée serait alors réalisée pour chaque patient. Cette capacité d'adaptation de la machine aux performances cognitives pourrait à terme être intégrée directement dans le scénario des jeux. Ceci rendrait les serious games encore plus accessibles, au-delà des règles de design que nous proposons pour les patients atteints de troubles neurocognitifs dans le chapitre V.
2) A long terme, nous pourrions également intégrer le serious exergame comme un élément de prise en charge **intégré au sein d'un dispositif plus global d'évaluation et d'entretien des capacités du patient à domicile**. L'intégration d'une banque de serious games à des dispositifs d'analyse automatique du comportement et de l'autonomie à

domicile pourrait guider le choix du type de stimulation à employer (choix du type de serious game).

3) Une des limites détaillées précédemment réside dans la difficulté à maintenir les sujets au bon niveau d'intensité physique au cours du jeu. Au-delà de l'utilisation de scénario et de gameplay plus stimulant, l'intégration directe de cette composante d'intensité d'activité physique dans les paramètres pris en compte par la machine pour guider la progression dans le scénario de jeu pourrait être un élément important de la qualité de la stimulation physique proposée. Selon le niveau de performance physique initiale des patients, le déroulement de la partie avec activité physique du jeu ne se déroulerait donc pas nécessairement de la même façon afin de ne pas prendre le risque d'un arrêt prématuré du jeu pour les sujets les moins entrainés ou d'un arrêt par manque de défi physique pour les mieux entrainés.

Le maintien d'une intensité physique soutenue dans la durée au sein d'une population âgée souvent polymorbide et déconditionnée sur le plan physique soulève **la question du risque cardiovasculaire**. En effet, la réalisation d'une activité physique d'intensité modérée chez une personne ayant un déconditionnement physique important est responsable initialement d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Cette augmentation du risque doit absolument être évaluée, prise en compte, et être clairement expliquée aux utilisateurs, au risque de voir un coup d'arrêt brutal du développement de ce type de serious game au premier accident (qui surviendra nécessairement en cas de passage à l'échelle sur une large population d'utilisateurs).

Un des enjeux majeurs pour le changement d'échelle dans l'utilisation régulière des serious games réside dans **l'appropriation de ce type de jeu par les grandes sociétés internationale de jeu vidéo** tels que EA sport© ou Ubisoft©, société française qui est un des leaders du marché international.

Enfin, le développement à grande échelle doit également passer par la **création d'un modèle de financement stable et pérenne** de ce type de dispositif.

Bibliographie

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. mai 2011;7(3):270-9.

Allain P, Etcharry-Bouyx F, Verny C. Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. Rev Neurol (Paris). oct 2013;169(10):695-708.

Alvarez J. Du jeu vidéo au serious game : approches culturelle, pragmatique et formelle [Internet]. Toulouse 2; 2007 [cité 16 janv 2018]. Disponible sur: http://www.theses.fr/2007TOU20077

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. 5e éd. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.

Anderson-Hanley C, Arciero PJ, Brickman AM, Nimon JP, Okuma N, Westen SC, et al. Exergaming and Older Adult Cognition. Am J Prev Med. févr 2012;42(2):109-19.

Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. Brain Cogn. 1 oct 2008;68(1):92-9.

Armitage SG. Test used for the evaluation of brain injury. Psychol Monogr [Internet]. 1946 [cité 10 mai 2017];60(1). Disponible sur: http://psycnet.apa.org/journals/mon/60/1/i.pdf&uid=2011-16061-001

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 1 juill 2002;166(1):111-7.

Baddeley A. Working memory. New York: Oxford University Press; 1986.

Baddeley A. The fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 nov 1996;93(24):13468-72.

Baddeley A. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. Annu Rev Psychol. 10 janv 2012;63(1):1-29.

Baddeley A, Hitch G. Working memory. Academic press. New York: Bower G; 1974. (Recent advances in learning and motivation; vol. VIII).

Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. Disponible sur: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003260.pub2/abstract

Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. Arch Neurol. janv 2010;67(1):71-9.

Barbeau E, Didic M, Tramoni E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. Neurology. 27 avr 2004;62(8):1317-22.

Basak C, Boot WR, Voss MW, Kramer AF. Can training in a real-time strategy video game attenuate cognitive decline in older adults? Psychol Aging. déc 2008;23(4):765-77.

Basak C, Voss MW, Erickson KI, Boot WR, Kramer AF. Regional differences in brain volume predict the acquisition of skill in a complex real-time strategy videogame. Brain Cogn. août 2011;76(3):407-14.

Bastien JMC, Scapin DL. Ergonomic criteria for the evaluation of human-computer interfaces [Internet]. INRIA; 1993 juin p. 79. Disponible sur: https://hal.inria.fr/inria-00070012/document

Baudic S, Barba GD, Thibaudet MC, Smagghe A, Remy P, Traykov L. Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. Arch Clin Neuropsychol. 1 janv 2006;21(1):15-21.

Belarbi K, Burnouf S, Fernandez-Gomez F-J, Laurent C, Lestavel S, Figeac M, et al. Beneficial effects of exercise in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like Tau pathology. Neurobiol Dis. août 2011;43(2):486-94.

Belchior P, Marsiske M, Sisco SM, Yam A, Bavelier D, Ball K, et al. Video game training to improve selective visual attention in older adults. Comput Hum Behav. juill 2013;29(4):1318-24.

Ben Ayed I, Le Duff F, David R, Ben Sadoun G, Robert P, Brisswalter J. Influence d'un exercice aérobie sur la performance cognitive chez des patients MCI : étude de cas. Sci Sports. 1 févr 2014;29(1):42-5.

Benoit M, Berrut G, Doussaint J, Bakchine S, Bonin-Guillaume S, Frémont P, et al. Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria. J Alzheimers Dis JAD. 2012;31(2):325-34.

Ben-Sadoun G. Développement d'un serious game portant sur l'activité physique et les fonctions exécutives pour l'évaluation et la stimulation des patients présentant une maladie d'Alzheimer ou une pathologie associée [Internet]. Université Côte d'Azur; 2016 [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: http://www.theses.fr/2016AZUR4073

Ben-Sadoun G, Manera V, Alvarez J, Sacco G, Robert P. Recommendations for the Design of Serious Games in Neurodegenerative Diseases. Front Aging Neurosci [Internet]. 2018 [cité 2 févr 2018];10. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00013/full?&utm_source=Email_to_authors_&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers_in_Aging_Neuroscience&id=292983

Ben-Sadoun G, Petit P-D, Colson SS, König A, Robert P. Activité aérobie et environnement enrichi : perspectives pour le patient Alzheimer. Sci Sports. févr 2015a;30(1):1-12.

Ben-Sadoun G, Sacco G, Manera V, Bourgeois J, König A, Foulon P, et al. Physical and Cognitive Stimulation Using an Exergame in Subjects with Normal Aging, Mild and Moderate Cognitive Impairment. Swerdlow R, éditeur. J Alzheimers Dis. 8 août 2016;53(4):1299-314.

Ben-Sadoun G, Sacco G, Piano J, Foulon P, David R, Robert P. Utilisabilité des jeux vidéo sérieux avec activités physiques et cognitives dans le vieillissement normal, la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Eur Psychiatry. nov 2015b;30(8, Supplement):S119.

Benveniste S, Jouvelot P, Pin B, Péquignot R. The MINWii project: Renarcissization of patients suffering from Alzheimer's disease through video game-based music therapy. Entertain Comput. déc 2012;3(4):111-20.

Berryman N, Bherer L, Nadeau S, Lauzière S, Lehr L, Bobeuf F, et al. Multiple roads lead to Rome: combined high-intensity aerobic and strength training vs. gross motor activities leads to equivalent improvement in executive functions in a cohort of healthy older adults. Age Dordr Neth. 2014;36(5):9710.

Bigelow HJ. Dr. Harlow's case of Recovery from the passage of an Iron Bar through the Head. Am J Med Sci. 1850;(20):13-22.

Blanco Martín E, Ugarriza Serrano I, Elcoroaristizabal Martín X, Galdos Alcelay L, Molano Salazar A, Bereincua Gandarias R, et al. Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: a multicenter study. BMC Neurol. 4 juin 2016;16:88.

Blumer D, Benson D. Personality changes with frontal and temporal lesions. In: Psychiatric aspects of neurologic disease. Blumer D, Benson DF. New York: Grune and Straton; 1975.

Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. Age Ageing. janv 1997;26(1):15-9.

Borg G, Ljunggren G, Ceci R. The increase of perceived exertion, aches and pain in the legs, heart rate and blood lactate during exercise on a bicycle ergometer. Eur J Appl Physiol. 1985;54(4):343-9.

Brisswalter J, Arcelin R, Audiffren M, Delignières D. Influence of physical exercise on simple reaction time: effect of physical fitness. Percept Mot Skills. déc 1997;85(3 Pt 1):1019-27.

Brisswalter J, Collardeau M, René A. Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. Sports Med Auckl NZ. 2002;32(9):555-66.

Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology'of motivation and goal-directed behaviour. Trends Neurosci. 2000;23(9):412–417.

Bullitt E, Rahman FN, Smith JK, Kim E, Zeng D, Katz LM, et al. The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. AJNR Am J Neuroradiol. nov 2009;30(10):1857-63.

Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, et al. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. Neurology. 15 juill 2008;71(3):210-6.

Buschman TJ, Miller EK. Goal-direction and top-down control. Philos Trans R Soc B Biol Sci [Internet]. 5 nov 2014 [cité 14 janv 2018];369(1655). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186225/

Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. Brain Res. 9 mai 2012;1453:87-101.

Cheng S-T. Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis. Curr Psychiatry Rep [Internet]. sept 2017 [cité 15 oct 2017];19(9). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s11920-017-0818-2

Christensen BK, Girard TA, Bagby RM. Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition short form for index and IQ scores in a psychiatric population. Psychol Assess. juin 2007;19(2):236-40.

Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003260.

Clément F, Gauthier S, Belleville S. Executive functions in mild cognitive impairment: Emergence and breakdown of neural plasticity. Cortex. 1 mai 2013;49(5):1268-79.

Coats RO, Fath AJ, Astill SL, Wann JP. Eye and hand movement strategies in older adults during a complex reaching task. Exp Brain Res. févr 2016;234(2):533-47.

Colcombe S, Kramer AF. Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults: A Meta-Analytic Study. Psychol Sci. 1 mars 2003;14(2):125-30.

Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. févr 2003;58(2):176-80.

Collette F, Delrue G, Van der Linden M, Salmon E. The relationships between executive dysfunction and frontal hypometabolism in Alzheimer's disease. Brain Cogn. 2001;(47):272-5.

Collette F, Van der Linden M, Salmon E. Executive dysfunction in Alzheimer's disease. Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav. févr 1999;35(1):57-72.

Colom R, Quiroga MÁ, Solana AB, Burgaleta M, Román FJ, Privado J, et al. Structural changes after videogame practice related to a brain network associated with intelligence. Intelligence. sept 2012;40(5):479-89.

Colucci L, Bosco M, Fasanaro AM, Gaeta GL, Ricci G, Amenta F. Alzheimer's Disease Costs: What We Know and What We Should Take into Account. J Alzheimers Dis. 1 janv 2014;42(4):1311-24.

Colzato LS, van den Wildenberg WPM, Zmigrod S, Hommel B. Action video gaming and cognitive control: playing first person shooter games is associated with improvement in working memory but not action inhibition. Psychol Res. mars 2013;77(2):234-9.

Criaud M, Boulinguez P. Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in Go / no - Go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. Neurosci Biobehav Rev. janv 2013;37(1):11-23.

Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika. sept 1951;16(3):297-334.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. déc 1994;44(12):2308-14.

Davis R, Ziomkowski MK, Veltkamp A. Everyday Decision Making in Individuals with Early-Stage Alzheimer's Disease: An Integrative Review of the Literature. Res Gerontol Nurs. 1 sept 2017;10(5):240-7.

Della Sala S, Laiacona M, Spinnler H, Ubezio C. A cancellation test: its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease. Psychol Med. nov 1992;22(4):885-901.

Delrieu J, Piau A, Caillaud C, Voisin T, Vellas B. Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease. CNS Drugs. 2011;25(3):213–226.

Diamond A. Executive Functions. Annu Rev Psychol. 3 janv 2013;64(1):135-68.

Ding Y-H, Li J, Zhou Y, Rafols JA, Clark JC, Ding Y. Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. Curr Neurovasc Res. févr 2006;3(1):15-23.

Djaouti D, Alvarez J, Jessel J-P, Methel G, Molinier P. A Gameplay Definition through Videogame Classification [Internet]. International Journal of Computer Games Technology. 2008 [cité 16 janv 2018]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/ijcgt/2008/470350/

Djaouti D, Alvarez J, Jessel J-P, Rampnoux O. Origins of Serious Games. In: Ma M, Oikonomou A, Jain LC, éditeurs. Serious Games and Edutainment Applications [Internet]. Springer London; 2011 [cité 5 mai 2016]. p. 25-43. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-2161-9_3

Dorenlot P. Non pharmacological interventions in dementia: a review and prospect. Psychol Neuropsychiatr Vieil. juin 2006;4(2):135-44.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. août 2007;6(8):734-46.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014;13(6):614–629.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology. 12 déc 2000;55(11):1621-6.

Dustman RE, Emmerson R, Shearer D. Physical activity, age, and cognitive-neuropsychological function. J Aging Phys Act. 1994;2(2):143-81.

Dye MWG, Green CS, Bavelier D. Increasing Speed of Processing With Action Video Games. Curr Dir Psychol Sci. 2009a;18(6):321-6.

Dye MWG, Green CS, Bavelier D. The development of attention skills in action video game players. Neuropsychologia. juill 2009b;47(8-9):1780-9.

Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. Hippocampus. oct 2009;19(10):1030-9.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 févr 2011;108(7):3017-22.

Erickson KI, Weinstein AM, Sutton BP, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, et al. Beyond vascularization: aerobic fitness is associated with N-acetylaspartate and working memory. Brain Behav. janv 2012;2(1):32-41.

Espinosa A, Alegret M, Valero S, Vinyes-Junqué G, Hernández I, Mauleón A, et al. A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. J Alzheimers Dis. 2013;34(3):769–780.

Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. Brain Res Rev. 30 août 2006;52(1):119-30.

Fabre C, Chamari K, Mucci P, Massé-Biron J, Préfaut C. Improvement of Cognitive Function by Mental and/or Individualized Aerobic Training in Healthy Elderly Subjects. Int J Sports Med. août 2002;23(06):415-21.

Fabre C, Massé-Biron J, Ahmaidi S, Adam B, Préfaut C. Effectiveness of individualized aerobic training at the ventilatory threshold in the elderly. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. sept 1997;52(5):B260-266.

Fang Yu null. Guiding research and practice: a conceptual model for aerobic exercise training in Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen. mai 2011;26(3):184-94.

Feuchtwanger E. Die Funktionen des Stirnhirns ihre Pathologie und Psychologie [Internet]. Springer; 1923 [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: http://www.springer.com/de/book/9783642889486

Fisher CM. Honored guest presentation: abulia minor vs. agitated behavior. Clin Neurosurg. 1983;31:9-31.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. nov 1975;12(3):189-98.

Fosty B, Ben-Sadoun G, Sacco G, König A, Manera V, Foulon P, et al. Accuracy and reliability of the RGB-D camera for measuring walking speed on a treadmill. Gait Posture. 2016;48:113-9.

Gates NJ, Sachdev P. Is cognitive training an effective treatment for preclinical and early Alzheimer's disease? J Alzheimers Dis JAD. 2014;42 Suppl 4:S551-559.

Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. BMC Geriatr. 25 sept 2011;11:55.

Godefroy O. Syndromes frontaux et dysexécutifs. Rev Neurol (Paris). oct 2004;160(10):899-909.

Godefroy O, GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Évaluation en pratique clinique. Solal; 2011. (Neuropsychologie).

Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Le Gall D. Lobe frontal, fonctions exécutives et controle cognitif. Rev Neurol (Paris). mai 2008;164:S119-27.

Godefroy O, Martinaud O, Verny M, Mosca C, Lenoir H, Bretault E, et al. The dysexecutive syndrome of Alzheimer's disease: the GREFEX study. J Alzheimers Dis JAD. 2014;42(4):1203-8.

Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, Sundaram M, Berg G, Schapiro M, et al. Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. J Clin Exp Neuropsychol. 1 oct 1988;10(5):576-96.

Green CS, Bavelier D. Action video game modifies visual selective attention. Nature. 29 mai 2003;423(6939):534-7.

Green CS, Bavelier D. Action-Video-Game Experience Alters the Spatial Resolution of Vision. Psychol Sci. janv 2007;18(1):88-94.

Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol. mars 1994;49(2):M85-94.

Habib M, Poncet M. [Loss of vitality, of interest and of the affect (athymhormia syndrome) in lacunar lesions of the corpus striatum]. Rev Neurol (Paris). 1988;144(10):571-7.

Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. Psychol Med. janv 2009;39(1):3-11.

Harlow JM. Passage of an iron rod through the head. Boston Med Surg J. 13 déc 1848;(39):389-93.

Harlow JM. Recovery from the passage of an iron bar through the head. Publ Mass Med Soc. 1869;2(3):327-47.

Hécaen H, De Ajuriaguerra J. Troubles mentaux au cours des tumeurs intracraniennes. Masson. Paris; 1956.

Helmer C, Grasset L, Pérès K, Dartigues J-F. Évolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'international. Bull Épidémiologique Hebd. 2016;(28-29):467-73.

Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? Psychol Sci Public Interest J Am Psychol Soc. oct 2008;9(1):1-65.

Hill NTM, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 1 avr 2017;174(4):329-40.

Holden RJ, Karsh B-T. The technology acceptance model: its past and its future in health care. J Biomed Inform. févr 2010;43(1):159-72.

Homack S, Lee D, Riccio CA. Test review: Delis-Kaplan executive function system. J Clin Exp Neuropsychol. juill 2005;27(5):599-609.

Houghton G, Tipper SP. Inhibitory mechanisms of neural and cognitive control: applications to selective attention and sequential action. Brain Cogn. févr 1996;30(1):20-43.

Hyun GJ, Shin YW, Kim B-N, Cheong JH, Jin SN, Han DH. Increased cortical thickness in professional on-line gamers. Psychiatry Investig. déc 2013;10(4):388-92.

Jacus J-P, Gély-Nargeot M-C. Impact of dysexecutive syndrome on autonomy in early Alzheimer's disease and Mild cognitive impairment. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. mars 2014;12(1):101-12.

Jastrowitz M. Beitrage zur localization imgrosshirn und über die praktische Verwelthung. Dtsch Med Woch. 1888;(14):81-3.

Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. J Am Geriatr Soc. 1996;44(9):1078–1081.

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA. 21 sept 1963;185:914-9.

Kemoun G, Thibaud M, Roumagne N, Carette P, Albinet C, Toussaint L, et al. Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;29(2):109-14.

Khoshelham K, Elberink SO. Accuracy and resolution of Kinect depth data for indoor mapping applications. Sensors. 2012;12(2):1437-54.

Kirova A-M, Bays RB, Lagalwar S. Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease [Internet]. BioMed Research International. 2015 [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/748212/

Kleist K. Der Bau- und Funktionsplan der Großhirnrinde. Gehirnpathologische und lokalisatorische Ergebnisse. Nervenarzt. 1934a;(7):329–34.

Kleist K. Gehirnpathologie vornehmlich auf Grund der Kriegserfahrungen. Leipzig: Barth; 1934b.

König A. The use of Information and Communication technologies for the assessment of patients with Alzheimer Disease and related disorders. maastricht; 2015.

Kühn S, Gleich T, Lorenz RC, Lindenberger U, Gallinat J. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. Mol Psychiatry. févr 2014;19(2):265-71.

Lafleche G, Albert MS. Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. Neuropsychology. 1995;9(3):313.

Lampit A, Hallock H, Moss R, Kwok S, Rosser M, Lukjanenko M, et al. The timecourse of global cognitive gains from supervised computer-assisted cognitive training: a randomised, active-controlled trial in elderly with multiple dementia risk factors. J Prev Alzheimers Dis. 2014a;1(1):33–39.

Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. PLoS Med. nov 2014b;11(11):e1001756.

Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Francis PT, Geda YE, Ismail Z, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. janv 2017;13(1):84-100.

Laplane D, Widlocher D, Pillon B, Baulac M, Binoux F. Obsessional-type compulsive behavior caused by bilateral circumscribed pallidostriatal necrosis. Encephalopathy caused by a wasp sting. Rev Neurol (Paris). 1981;137(4):269-76.

Lapre E. Maladie d'Alzheimer et thérapies non médicamenteuses: évaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif. Bordeaux 2; 2010.

Larry K W, Jack W, David C. Physiology of Sport and Exercise 6th Edition. Human Kinetics; 2015.

Larson EB. Physical activity for older adults at risk for Alzheimer disease. JAMA. 3 sept 2008;300(9):1077-9.

Laskin JJ, Bundy S, Marron H, Moore H, Swanson M, Blair M, et al. Using a treadmill for the 6-minute walk test: reliability and validity. J Cardiopulm Rehabil Prev. déc 2007;27(6):407-10.

Lautenschlager NT, Cox K, Kurz AF. Physical activity and mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Curr Neurol Neurosci Rep. sept 2010;10(5):352-8.

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist. 1969;9(3):179-86.

Le Goff M, Helmer C, Foubert-Samier A, Cowppli-Bony P, Berr C, Dartigues J-F. Activities in retired people and the risk of dementia. C R Biol. avr 2009;332(4):378-84.

Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. Stroke. oct 2003;34(10):2475-81.

Leuner K, Müller WE, Reichert AS. From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. août 2012;46(1):186-93.

Lezak MD. Neuropsychological Assessment. Oxford University Press; 2004.

Lhermitte F. Le « comportement d'utilisation » et ses relations avec les lésions lobes frontaux. Rev Neurol (Paris). 1981;(137):846-7.

Lhermitte F. Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the « environmental dependency syndrome ». Ann Neurol. avr 1986;19(4):335-43.

Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. Ann Neurol. avr 1986;19(4):326-34.

Liberati G, Raffone A, Belardinelli MO. Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer's disease. Cogn Process. févr 2012;13(1):1-12.

Lista I, Sorrentino G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. Cell Mol Neurobiol. mai 2010;30(4):493-503.

Luria AR. Human Brain and Psychological Processes. New York: Harper & Row; 1966.

Luria AR. The Working Brain: An Introduction to Neuropsychology [Internet]. basic books; 1976. Disponible sur: https://books.google.fr/books/about/The_Working_Brain.html?id=jxyjJ4ppfBUC&redir_esc=y

Maillot P, Perrot A, Hartley A. Effects of interactive physical-activity video-game training on physical and cognitive function in older adults. Psychol Aging. sept 2012;27(3):589-600.

Manera V, Ben-Sadoun G, Aalbers T, Agopyan H, Askenazy F, Benoit M, et al. Recommendations for the Use of Serious Games in Neurodegenerative Disorders: 2016 Delphi Panel. Front Psychol. 2017;8:1243.

Manera V, Petit P-D, Derreumaux A, Orvieto I, Romagnoli M, Lyttle G, et al. « Kitchen and cooking, » a serious game for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. Front Aging Neurosci. 2015;7:24.

Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. Am J Psychiatry. janv 1990;147(1):22-30.

Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1991;3(3):243-54.

Marques-Aleixo I, Oliveira PJ, Moreira PI, Magalhães J, Ascensão A. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. Prog Neurobiol. nov 2012;99(2):149-62.

Massé-Biron J, Préfaut C. Bases physiopathologiques du réentraînement à l'effort chez le sujet âgé. Sci Sports. 1 janv 1994;9(4):201-7.

McCallum S, Boletsis C. Dementia Games: A Literature Review of Dementia-Related Serious Games. In: Serious Games Development and Applications [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. (Lecture Notes in Computer Science; vol. 8101). Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-40790-1_2

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. juill 1984;34(7):939-44.

McMorris T, Davranche K, Jones G, Hall B, Corbett J, Minter C. Acute incremental exercise, performance of a central executive task, and sympathoadrenal system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol. sept 2009;73(3):334-40.

Milanović Z, Pantelić S, Čović N, Sporiš G, Krustrup P. Is Recreational Soccer Effective for Improving VO2max A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med Auckl NZ. sept 2015;45(9):1339-53.

Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks: a latent variable analysis. Cognit Psychol. août 2000;41(1):49-100.

Mohs R, Rosen W, Davis K. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. Psychopharmacol Bull. 1983;19(3):448-50.

Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology. nov 1993;43(11):2412-4.

Neuropsychological S. Trail Making Test. [cité 10 mai 2017]; Disponible sur: https://pdfs.semanticscholar.org/45ea/e461a60e04696271e2893a6ad98b4caebc4f.pdf

Norman D., Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. Center for human information processing (Technical report N°99). New York and London: Plenum Press.; 1980.

Norman D., Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. Center for human information processing. Reprinted in revised form. R.J. Davidson, G.E. Schwartz, & D. Shapiro; 1986. (Consciousness and self-regulation. Advances in research; vol. 4).

Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, Hashizume H, Akitsuki Y, Shigemune Y, et al. Brain training game improves executive functions and processing speed in the elderly: a randomized controlled trial. PloS One. 2012;7(1):e29676.

Olazarán J, Muñiz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. Neurology. 28 déc 2004;63(12):2348-53.

OMS. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, ICD-10. In: chapter V: Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 2008. p. 41-9.

Packwood S, Hodgetts HM, Tremblay S. A multiperspective approach to the conceptualization of executive functions. J Clin Exp Neuropsychol. avr 2011;33(4):456-70.

Palleschi L, Vetta F, De Gennaro E, Idone G, Sottosanti G, Gianni W, et al. Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of Alzheimer type. Arch Gerontol Geriatr. 1996;22 Suppl 1:47-50.

Pardossi-Piquard R, Lauritzen I, Bauer C, Sacco G, Robert P, Checler F. Influence of Genetic Background on Apathy-Like Behavior in Triple Transgenic AD Mice. Curr Alzheimer Res. 2016;13(8):942-9.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. Int Psychogeriatr. 1997;9 Suppl 1:65-9.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56(3):303-8.

Petitprez K. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2011. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf

Phan Tran MK. Maintien de l'engagement dans les jeux sérieux de personnes âgées souffrant de démence [Internet]. Université Côte d'Azur; 2017 [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: http://www.theses.fr/2017AZUR4024

Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. Neurology. sept 1986;36(9):1179-85.

Podsiadlo D, Richardson S. The timed « Up & Go »: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. févr 1991;39(2):142-8.

Poitrenaud J, Piette F, Sebban C, Forette B. Une batterie de tests psychométriques pour l'évaluation du fonctionnement cognitif chez les sujets âgés. Rev Gériatrie. 1990;15(12):57-68.

Powers KL, Brooks PJ, Aldrich NJ, Palladino MA, Alfieri L. Effects of video-game play on information processing: a meta-analytic investigation. Psychon Bull Rev. déc 2013;20(6):1055-79.

van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 21 sept 2005;25(38):8680-5.

Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. 2016 [cité 15 oct 2017]; Disponible sur: http://eprints.lse.ac.uk/67858/

Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. Rev Neurol. 2003;159(4):405-11.

Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. Cereb Cortex N Y N 1991. nov 2005;15(11):1676-89.

Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Percept Mot Skills. 1958;8(3):271–276.

Richardson TJ, Lee SJ, Berg-Weger M, Grossberg GT. Caregiver Health: Health of Caregivers of Alzheimer's and Other Dementia Patients. Curr Psychiatry Rep. 1 juill 2013;15(7):367.

Roach KE, Tappen RM, Kirk-Sanchez N, Williams CL, Loewenstein D. A randomized controlled trial of an activity specific exercise program for individuals with Alzheimer disease in long-term care settings. J Geriatr Phys Ther 2001. juin 2011;34(2):50-6.

Robert P, König A, Amieva H, Andrieu S, Bremond F, Bullock R, et al. Recommendations for the use of Serious Games in people with Alzheimer's Disease, related disorders and frailty. Front Aging Neurosci. 2014;6:54.

Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati-Fileau C, Benoit M, Guerin O, et al. Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. sept 2008;16(9):770-6.

Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry. déc 2002;17(12):1099-105.

Robert P-H, Schuck S, Dubois B, Lépine J-P, Gallarda T, Olié J-P, et al. [Validation of the Short Cognitive Battery (B2C). Value in screening for Alzheimer's disease and depressive disorders in psychiatric practice]. L'Encephale. juin 2003;29(3 Pt 1):266-72.

Rosenberg D, Depp CA, Vahia IV, Reichstadt J, Palmer BW, Kerr J, et al. Exergames for subsyndromal depression in older adults: a pilot study of a novel intervention. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. mars 2010;18(3):221-6.

Rovio S, Kåreholt I, Helkala E-L, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. nov 2005;4(11):705-11.

Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(4):377-405.

Rullier L, Matharan F, Barbeau EJ, Mokri H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. [The DMS 48: norms and diagnostic proprieties for Alzheimer's disease in elderly population from the AMI cohort study]. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. sept 2014;12(3):321-30.

Sacco G, Caillaud C, Ben Sadoun G, Robert P, David R, Brisswalter J. Exercise Plus Cognitive Performance Over and Above Exercise Alone in Subjects with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis JAD. 2016;50(1):19-25.

Sacco G, Joumier V, Darmon N, Dechamps A, Derreumaux A, Lee J-H, et al. Detection of activities of daily living impairment in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using information and communication technology. Clin Interv Aging. 2012;7:539-49.

Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, et al. Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study. PloS One. 2013;8(3):e59649.

Sale A, Berardi N, Maffei L. Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy. Physiol Rev. janv 2014;94(1):189-234.

Sanders AF. Towards a model of stress and human performance. Acta Psychol (Amst). avr 1983;53(1):61-97.

Saxena S, Wortmann M, Acosta D, Prince M, Krishnamoorthy ES. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organisation; 2012.

Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. JAMA. 12 août 2009;302(6):627-37.

Seron X. L'individualisation des fonctions exécutives : historique et repères. Rev Neuropsychol. 24 mars 2009;1(1):16-23.

Shallice T, Burgess P. The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 29 oct 1996;351(1346):1405-1411; discussion 1411-1412.

Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. mai 2007;52(5):329-32.

Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Picton TW, Binns MA, Macdonald R, et al. Multiple frontal systems controlling response speed. Neuropsychologia. 2005;43(3):396-417.

Stuss DT, Shallice T, Alexander MP, Picton TW. A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. Ann N Y Acad Sci. 15 déc 1995;769:191-211.

Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. J Alzheimers Dis JAD. 2010;20 Suppl 2:S265-279.

Swick D, Ashley V, Turken U. Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. NeuroImage. 1 juin 2011;56(3):1655-65.

Taaffe DR, Irie F, Masaki KH, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW, et al. Physical activity, physical function, and incident dementia in elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. mai 2008;63(5):529-35.

Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. J Am Coll Cardiol. janv 2001;37(1):153-6.

Taylor LM, Maddison R, Pfaeffli LA, Rawstorn JC, Gant N, Kerse NM. Activity and energy expenditure in older people playing active video games. Arch Phys Med Rehabil. déc 2012;93(12):2281-6.

Toril P, Reales JM, Ballesteros S. Video game training enhances cognition of older adults: a meta-analytic study. Psychol Aging. sept 2014;29(3):706-16.

van Uffelen JGZ, Chin A Paw MJM, Hopman-Rock M, van Mechelen W. The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med. nov 2008;18(6):486-500.

Um H-S, Kang E-B, Koo J-H, Kim H-T, Jin-Lee null, Kim E-J, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Neurosci Res. févr 2011;69(2):161-73.

Van Zomeren AH, Brouwer WH. Clinical Neuropsychology of Attention. New York: Oxford University Press; 1994.

Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. Am J Alzheimers Dis Other Demen. août 2011;26(5):381-8.

Vidoni ED, Honea RA, Billinger SA, Swerdlow RH, Burns JM. Cardiorespiratory fitness is associated with atrophy in Alzheimer's and aging over 2 years. Neurobiol Aging. août 2012;33(8):1624-32.

Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. J Pers Soc Psychol. juin 1988;54(6):1063-70.

Welt L. Über charakterverandeungen des menschen infolge von Läsionen des stirnhirns. Dtsch Arch Klin Med. 1888;(42):339-90.

Wilkins LW&. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription + ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescripton. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. JAMA. 20 déc 2006;296(23):2805-14.

Wilson BA. Towards a comprehensive model of cognitive rehabilitation. Neuropsychol Rehabil. 2002;12(2):97-110.

Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 15 févr 2012;(2). Disponible sur: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005562.pub2/abstract

Wu S, Liang J, Miao D. Physical activity and cognitive function in Alzheimer disease. JAMA. 21 janv 2009;301(3):273; author reply 273-274.

Yu F, Savik K, Wyman JF, Bronas UG. Maintaining physical fitness and function in Alzheimer's disease: a pilot study. Am J Alzheimers Dis Other Demen. août 2011;26(5):406-12.

Zyda M. From visual simulation to virtual reality to games. Computer. sept 2005;38(9):25-32.

Annexes

Annexe A : Résultats des calculs d'analyse de variance de notre troisième expérimentation

Participants		**ANOVA effet principal (TN-AC)**	**ANOVA effet principal (pré-post-entraînement)**	**ANOVA effets d'interaction**
Evaluation physique	**SPPB (/12), moy (ET)**	**F(1, 14) = 22,534, p = ,00031**	**F(1, 14) = ,4108, p = ,03554**	F(1, 14) = ,00643, p = ,93720
	10MeWT (m), moy (ET)	**F(1, 13) = 14,473, p = ,00219**	F(1, 13) = 1,6098, p = ,22677	F(1, 13) = ,25239, p = ,62380
	TUG (s), moy (ET)	**F(1, 13) = 15,936, p = ,00153**	F(1, 13) = 3,7803, p = ,07382	F(1, 13) = 1,8606, p = ,19570
	TDM 6 (m), moy (ET)	**F(1, 13) = 14,687, p = ,00208**	F(1, 13) = 2,0831, p = ,17260	**F(1, 13) = 5,5006, p = ,03553**
Evaluation Cognitive standard	**MMSE (/30), moy (ET)**	**F(1, 15) = 22,042, p = ,00029**	F(1, 15) = ,29014, p = ,59803	F(1, 15) = 1,0810, p = ,31494
	FAB (/18), moy (ET)	**F(1, 15) = 8,2087, p = ,01180**	F(1, 15) = ,81114, p = ,38202	F(1, 15) = 3,6151, p = ,07664
	SCB Fluency (items), moy (ET)	**F(1, 15) = 38,476, p = ,00002**	F(1, 15) = ,08542, p = ,77409	F(1.16) = .70124, p = ,41470
	SCB Memory (/10), moy (ET)	F(1, 15) = 3,5476, p = ,07917	F(1, 15) = 2,9549, p = ,10618	F(1, 15) = ,08208, p = ,77842
	TMT A (s), moy (ET)	**F(1, 15) = 13,572, p = ,00221**	F(1, 15) = 3,9126, p = ,06660	F(1, 15) = ,01009, p = ,92133
	TMT B (s), moy (ET)	**F(1, 15) = 15,468, p = ,00133**	**F(1, 15) = 6,1522, p = ,02547**	F(1, 15) = ,30874, p = ,58665
	DSST (items), moy (ET)	**F(1, 15) = 10,898, p = ,00485**	F(1, 15) = 1,0071, p = ,33152	F(1, 15) = 1,0071, p = ,33152
	DMS 48 (/48), moy (ET)	**F(1, 15) = 12,729, p = ,00281**	F(1, 15) = 1,8099, p = ,19850	F(1, 15) = ,08181, p = ,77878
Evaluation Cognitive via X-Torp	**$TMT_{X\text{-}Torp}$ A (s), moy (ET)**	**F(1, 14) = 7,2640, p = ,01742**	**F(1, 14) = 6,6897, p = ,02154**	F(1, 14) = ,21664, p = ,64877
	$TMT_{X\text{-}Torp}$ B (s), moy (ET)	**F(1, 14) = 18,270, p = ,00077**	**F(1, 14) = 15,004, p = ,00169**	F(1, 14) = 1,3907, p = ,25795
	$DSST_{X\text{-}Torp}$ (items), moy (ET)	**F(1, 15) = 27,588, p = ,00010**	**F(1, 15) = 29,877, p = ,00007**	F(1, 15) = 1,2373, p = ,28351
	DMS $48_{X\text{-}Torp}$ (/48), moy (ET)	**F(1, 12) = 15,340, p = ,00205**	**F(1, 12) = 8,2051, p = ,01424**	**F(1, 12) = 5,9282, p = ,03146**
	$CT_{X\text{-}Torp}$ (/30), moy (ET)	F(1, 13) = 2,1407, p = ,16719	F(1, 13) = ,93301, p = ,35171	F(1, 13) = ,00415, p = ,94964
	$CT_{X\text{-}Torp}$ (s), moy (ET)	F(1, 13) = 4,1920, p = ,06138	**F(1, 13) = 9,6607, p = ,00831**	F(1, 13) = ,00008, p = ,99297
	Go / no - $Go_{X\text{-}Torp}$ (/40), moy (ET)	F(1, 10) = ,00411, p = ,95016	F(1, 10) = 1,9329, p = ,19461	F(1, 10) = ,14377, p = ,71249
	Go / no - $Go_{X\text{-}Torp}$ (s), moy (ET)	F(1, 10) = 1,2293, p = ,29351	F(1, 10) = ,42938, p = ,52708	F(1, 10) = ,10112, p = ,75703
		ANOVA effet principal (MN-AC)	**ANOVA effet principal (Semaines 2-3 vs. 4-5)**	**ANOA effets d'interaction**
Activité physique (/ Entraînement)	**$\%_{moy}FCr^{pic}_{TDM\ 6}$ (%), moy (ET)**	F(1, 14) = 1,2761, p = ,27761	**F(1, 14) = 11,403, p = ,00452**	**F(1, 14) = 4,8007, p = ,04586**
	$\%_{max}FCr^{pic}_{exercice}$ (%), moy (ET)	F(1, 14) = ,87012, p = ,36673	**F(1, 14) = 11,375, p = ,00455**	F(1, 14) = 1,6472, p = ,22018
	Temps moyen (hh:mm:ss), moy (ET)	**F(1, 14) = 10,583, p = ,00578**	**F(1, 14) = 40,771, p = ,00002**	F(1, 14) = 1,0143, p = ,33096
PANAS (Somme des items / 2 semaines)	**Affects positifs (10-100), moy (ET)**	**F(1, 15) = 8,9653, p = ,00908**	F(1, 15) = ,04512, p = ,83464	F(1, 15) = 1,6244, p = ,22186
	Affects négatifs (10-100), moy (ET)	F(1, 15) = ,29144, p = ,59722	F(1, 15) = 3,8299, p = ,06922	F(1, 15) = ,00419, p = ,94924
Utilisabilité (Somme des items / 2 semaines)	**Compétence (6-42), moy (ET)**	**F(1, 14) = 4,8361, p = ,04518**	**F(1, 14) = 13,708, p = ,00237**	F(1, 14) = 1,0168, p = ,33039
	Difficulté (6-42), moy (ET)	F(1, 14) = 3,0017, p = ,10514	F(1, 14) = ,88881, p = ,36179	**F(1, 14) = 4,7390, p = ,04709**
	Intérêt (6-42), moy (ET)	F(1, 14) = 2,2216, p = ,15827	F(1, 14) = ,50020, p = ,49102	**F(1, 14) = 4,6611, p = ,04870**

Légende : 10MeWT = test de marche sur 10 mètres ; AC = Agé contrôle ; CT = Cancellation Test ; DMS 48 = Delayed Matching to Sample 48 explicit working memory ; DSST = Digit Symbol Substitution Test ; ET = Ecart Type ; FAB = Frontal Assessment Battery ; Go / no - Go = Go/NoGo Reaction Time Test ; MMSE = Mini Mental State Examination ; $\%_{moy}FCr^{pic}_{TDM\ 6}$ et $\%_{max}FCr^{pic}_{exercice}$: niveau d'intensité aérobie moyen et maximal exprimé en termes de pourcentage de la fréquence cardiaque de réserve relative au pic de la fréquence cardiaque mesurée lors du TDM 6 et lors de l'exercice ; PANAS = Positive Affect Negative Affect Scale ; SCB Fluency = Short Cognitive Battery semantic verbal Fluency ; SCB memory = Short Cognitive Battery memory ; SPPB = Short Physical Performance Battery ; TDM 6 = test de marche de 6 minutes ; TMT A = Trail Making Test A ; TMT B = Trail Making Test B ; TN = Trouble Neurocognitif.

Annexe B : Résultats des groupes troubles neurocognitifs et âgés contrôle sur les performances physiques et cognitives avant (pré-stimulation) et après (post-stimulation) le programme d'entraînement.

		ANOVA effet principal (TN-AC)		ANOVA effet principal (Pré-post-stimulation)		ANOVA effets d'interaction			
						TN		AC	
		TN	AC	Pré-stimulation	Post-stimulation	TN	AC	TN	AC
Evaluation physique standard	SPPB (/12), moy (ET)	7.9 (1.7)	10.9 (0.9) £££	8.9 (2.1)	9.6 (2)*	7.6 (1.7)	8.2 (1.6)	10.6 (1)	11.3 (0.8)
	10MeWT (m), moy (ET)	9.9 (1.7)	7.1 (1.4)££	8.9 (2.4)	8.4 (1.8)	10.3 (2)	9.5 (1.3)	7.2 (1.6)	6.9 (1.3)
	TUG (s), moy (ET)	13.9 (2.8)	9 (2)££	12 (3.5)	11.2 (3.5)	14.5 (2.2)	13.2 (3.3)	9.1 (2.1)	8.9 (2.1)
	TDM 6 (m), moy (ET)	178.5 (66.8)	318.7 (79.6)££	235.1 (108.3)	252.8 (96.2)	157.5 (51.2)	194.1 (76.8)µ	323.7 (84.2)	313.7 (81)
Evaluation cognitive standard	MMSE (/30), moy (ET)	191.9 (61.1)	319.3 (68.1)	255.6 (90.7)		191.9 (61.1)		319.3 (68.1)	
	FAB (/18), moy (ET)	23.5 (3)	28.7 (1.4) £££	25.4 (4.1)	25.8 (3.2)	23 (3.5)	23.9 (2.5)	28.9 (1.5)	28.6 (1.5)
	SCB Fluency (items), moy (ET)	14.7 (2.3)	17.1 (1)£	15.4 (2.5)	15.9 (2)	14.1 (2.4)	15.3 (2.2)	17.3 (0.8)	16.9 (1.2)
	SCB Memory (/10), moy (ET)	11.6 (3)	21.3 (5.1) £££	15.6 (6.2)	15.5 (6.5)	11.2 (2.7)	11.9 (3.4)	22 (3.2)	20.6 (6.7)
	TMT A (s), moy (ET)	8.8 (1.5)	9.9 (0.5)	9.4 (1.1)	9.1 (1.4)	9 (1.3)	8.6 (1.6)	10 (0)	9.7 (0.8)
	TMT B (s), moy (ET)	64.9 (22.5)	33.4 (9.1)££	55.2 (23.3)	48.6 (24.9)	68.3 (21.2)	61.5 (24.4)	36.4 (8.3)	30.3 (9.5)
	DSST (items), moy (ET)	213.6 (83.8)	85.9 (33.1)££	172.9 (94.1)	149.1 (92.1)*	223.2 (90.3)	204 (80.4)	101 (33.3)	70.7 (27.1)
	DMS 48 (/48), moy (ET)	37.5 (17)	61.3 (10.6)££	46.2 (17.7)	48.4 (20.2)	35.6 (14.1)	39.4 (20)	61.3 (9.3)	61.3 (12.5)
Evaluation Cognitive via X-Torp	$TMT_{X\text{-}Torp}$ A (s), moy (ET)	38.7 (6.4)	47.4 (1.1)££	42.7 (6.9)	41.8 (6.4)	39.2 (7.1)	38.1 (6)	47.7 (0.5)	47 (1.4)
	$TMT_{X\text{-}Torp}$ B (s), moy (ET)	76.6 (32.2)	45.9 (11.1)££	70.3 (31.4)	56 (26)*	84.8 (34.4)	68.8 (27.7)	51.6 (13)	40.1 (4.6)
	$DSST_{X\text{-}Torp}$ (items), moy (ET)	167.4 (62.6)	63.1 (23.4) £££	133.2 (72)	110.4 (72)**	181.8 (55.8)	153.1 (69)	70.7 (26.7)	55.4 (18.4)
	$DMS\ 48_{X\text{-}Torp}$ (/48), moy (ET)	15.5 (8)	35.6 (9.3) £££	20.6 (12.4)	26.9 (13.4) ***	12.9 (7)	18.1 (8.4)	31.7 (9.6)	39.6 (7.8)
	$CT_{X\text{-}Torp}$ (/30), moy (ET)	37.4 (6.6)	46.5 (1.7)££	40.4 (7.8)	43.2 (4.9)*	34.7 (7.5)	40 (4.9)µ	46 (1.5)	46.4 (1.9)
	$CT_{X\text{-}Torp}$ (s), moy (ET)	29.3 (0.6)	29.9 (0.4)	29.4(0.9)	29.7 (1)	29.1 (1.1)	29.4 (1.4)	29.7 (0.5)	30 (0)
	Go / no - $Go_{X\text{-}Torp}$ (/40), moy (ET)	117.3 (40.2)	82.1 (37)	114.8 (49.5)	87 (28.5)**	131.3 (47.2)	103.4 (28.5)	96 (48.4)	65.3 (13.5)
	Go / no - $Go_{X\text{-}Torp}$ (s), moy (ET)	38.1 (2.4)	38 (2.6)	37.6(3)	38.5 (1.6)	37.5 (2.8)	38.7 (1.8)	37.7 (3.4)	38.3 (1.6)

Légende : Comparaisons par une ANOVA pour mesure répétées, avec les facteurs « Groupe » (TN vs AC) et « Temps » (pré-entraînement vs. post-entraînement).
£ $p < .05$, ££ $p < .01$, £££ $p < .001$, effet principal du groupe
* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, effet principal de la phase d'entraînement
µ $p < .05$, effet d'interaction
TN = Trouble Neurocognitif ; AC = Agés contrôle ; ET = Ecart Type ; SPPB = Short Physical Performance Battery ; 10MeWT = Test de marche sur 10 mètres ; TUG = Timed Up and Go test ; TDM 6 = Test de Marche de 6 minutes ; MMSE = Mini Mental State Examination ; FAB = Frontal Assessment Battery ; SCB Fluency = Short Cognitive Battery semantic verbal Fluency ; SCB memory = Short Cognitive Battery memory ; TMT A = Trail Making Test A ; TMT B = Trail Making Test B ; DSST = Digit Symbol Substitution Test ; DMS 48 = Delayed Matching to Sample 48 explicit working memory ; CT = Cancellation Test ; Go / no - Go = Go / no- Go Reaction Time Test.