

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE DES ASSOCIATIONS ENTRE CAPACITÉS PHYSIQUES ET FONCTIONS
COGNITIVES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ET IMPACTS D'UNE
INTERVENTION MULTIDOMAINÉ

THÈSE
PRÉSENTÉE COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
LAURENCE DESJARDINS-CRÉPEAU

JANVIER 2017

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.03-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Lorsque j'ai commencé mon doctorat, en septembre 2010, j'étais loin de me douter que les apprentissages que je m'apprêtais à faire durant ce long processus allaient dépasser largement la sphère académique. Un doctorat, c'est bien plus qu'une étape nécessaire qui mène à l'obtention d'un diplôme. C'est une fin en soi, un cheminement à la fois scolaire, professionnel et personnel, qui nous permet d'en apprendre encore plus sur nous-mêmes que sur n'importe quel thème étudié. C'est un parcours parsemé d'embûches, qui fait naître des doutes, qui remet tout en question, mais qui est aussi porteur de moments forts, de grandes joies, et de puissantes satisfactions. J'en ressors grandie, avec un plus grand savoir et de plus grandes compétences, mais surtout plus riche au plan interpersonnel, nourrie par les rencontres fondamentales que j'ai faites durant ce parcours.

La première personne que je tiens à remercier est sans contredit Louis Bherer, mon directeur de thèse. Louis, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement dans ton laboratoire il y a déjà huit ans de cela, alors que je terminais à peine ma première année au baccalauréat. Au cours de ces années, j'ai pu découvrir avec admiration la véritable passion qui t'habite pour la recherche scientifique. Je suis encore impressionnée par ta vivacité exceptionnelle et par le dévouement dont tu fais preuve dans chacun des projets que tu entreprends. Merci d'avoir été un directeur patient, enthousiaste, compréhensif, généreux, stimulant et soutenant. Merci d'avoir apaisé mes nombreuses angoisses grâce à ton attitude calme et rassurante. Surtout, merci de m'avoir toujours démontré ta confiance. Je me considère chanceuse d'avoir pu apprendre à tes côtés. Pas un mot de cette thèse n'aurait pu être écrit sans ton appui et ta contribution indéfectibles tout au long de ma formation.

Je veux également remercier sincèrement les professeurs et superviseurs cliniques qui ont fait de moi la professionnelle que je suis en train de devenir. Peter Scherzer, Isabelle Rouleau, Marie-Julie Potvin, Annie Malenfant, Julie Ouellet : vous m'avez transmis votre passion pour la neuropsychologie clinique, et vous avez été des modèles inspirants pour moi. Je suis fière de pouvoir désormais pratiquer cette profession en ayant en poche vos précieux enseignements et conseils.

Je tiens à saluer tous les membres du LESCA qui ont croisé mon chemin au cours des dernières années. Merci d'avoir fait en sorte que l'atmosphère de travail soit toujours agréable, et d'avoir stimulé d'innombrables discussions si enrichissantes. Un merci tout particulier à ceux et celles qui m'ont pris sous leur aile dès le début : Mélanie Renaud, Francis Langlois, Maude Laguë-Beauvais, Maxime Lussier, Isabelle Tournier, Christine Gagnon. Un mot de plus pour cette dernière : Christine, ta présence dans mon parcours a eue une importance capitale. Tu as été présente à mes côtés depuis le tout début, m'offrant tant d'opportunités et de soutien. Tu m'as transmis une éthique de travail fondée sur l'équilibre entre les sphères professionnelle et personnelle, que je conserve précieusement. Enfin, je me dois d'être reconnaissante envers toutes les circonstances qui ont permis à une certaine Kristell Pothier de faire le trajet de la France jusqu'ici. Kristell, notre rencontre a été fondamentale dans mon cheminement. Arrivée à la toute fin de mon doctorat, tu as su être là pour moi dans les moments qui ont compté le plus. Ta présence rassurante et ton aide concrète dans mon processus de rédaction ont été des ingrédients essentiels de mon succès. Grâce à toi, j'ai pu vraiment croire que « ça va le faire »! Tu avais raison, ça l'a fait. Ton soutien est inestimable.

J'aimerais remercier au passage les organismes subventionnaires qui m'ont permis de me consacrer pleinement à mes études en étant exempte de souci financier : Diabète Québec, FQRNT, CRSNG, IRSC, la Fondation de l'UQAM. J'adresse un merci spécial également à tous les participants de recherche qui ont accepté de donner de

leur précieux temps pour permettre l'avancement des connaissances sur le vieillissement cognitif.

Merci à mes parents et à « Maude ma sœur » de m'avoir toujours encouragée dans mes études. Papa, tu m'as transmis les valeurs de travail, de dévouement et de rigueur que je tente d'appliquer dans tout ce que j'entreprends. Merci de m'avoir appuyée financièrement au cours de mon cheminement universitaire. Maman, j'aurais tant souhaité que tu puisses être avec nous assez longtemps pour être témoin de la fin de mon parcours doctoral. Je ne saurais comment te remercier d'avoir été une présence bienveillante et aimante tout au long de ma vie. Ton départ a laissé un grand vide, mais tu continues d'exister à travers les valeurs d'ouverture, de curiosité, d'empathie et de tolérance que tu m'as léguées. Merci de m'avoir transmis ta passion des mots. Tu ne liras jamais ces lignes, ni toutes les suivantes, et je le regrette tant. J'espère que tu aurais été fière. S'il reste des coquilles ou des tournures de phrases un peu douteuses dans cette thèse, c'est seulement parce que tu n'as pas pu réviser... ☺

C'est quand les mots comptent le plus qu'ils deviennent si difficiles à énoncer. Je ne sais pas comment nommer toute la reconnaissance que je ressens envers celles qui m'ont donné la force de continuer même quand tout était trop dur, et qui font partie intégrante de tout ce qu'il y a de formidable dans ma vie. Mes amies, vous êtes ce que j'ai de plus précieux. Emmanuelle, tu es à mes côtés depuis le premier jour du bac. Je n'ose imaginer comment j'aurais pu compléter neuf ans de labeur universitaire sans ton sourire quotidien, ton aide indispensable, ton soutien inébranlable. Tu as été la meilleure acolyte que je pouvais espérer pendant toutes ces années, je suis tellement choyée de t'avoir eue à mes côtés. Merci de continuer d'être une amie fidèle. Anouck, Katherine, Josée... vous me pardonnerez de ne pas pouvoir mettre en mots les sentiments qui m'emplissent quand je songe à ce que vous représentez pour moi. Vous êtes tout. Sans vous, rien n'aurait été possible.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	viii
RÉSUMÉ	x
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE.....	6
1.1. Vieillessement cognitif	6
1.2. Relation entre le fonctionnement physique et la cognition chez les aînés	10
1.3. Entraînement physique et cognition	14
1.4. Entraînement cognitif chez les aînés	18
1.5. Entraînement multidomaine	23
OBJECTIFS GÉNÉRAUX DE LA THÈSE	28
CHAPITRE II	
ARTICLE 1. PHYSICAL FUNCTIONING IS ASSOCIATED WITH PROCESSING SPEED AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN COMMUNITY-DWELLING OLDER ADULTS	30
2.1. Abstract	32
2.2. Introduction	33
2.3. Method	37
2.3.1 Participants	37
2.3.2 Protocol and measures	37
2.3.3 Statistical analyses	40
2.4. Results	42
2.5. Discussion	44
2.6. Acknowledgements	48
2.7. References	48

CHAPITRE III	
ARTICLE 2. EFFECTS OF COMBINED PHYSICAL AND COGNITIVE TRAINING ON FITNESS AND NEUROPSYCHOLOGICAL OUTCOMES IN HEALTHY OLDER ADULTS..... 63	
3.1. Abstract	65
3.2. Introduction	66
3.3. Method	71
3.3.1 Participants	71
3.3.2 Protocol.....	73
3.3.3 Outcome measures.....	76
3.3.4 Data analyses	78
3.4. Results	79
3.4.1 Intervention effects on physical performance.....	79
3.4.2 Intervention effects on cognitive performance	79
3.4.3 Relationship between physical and cognitive performance after intervention	80
3.5. Discussion	81
3.6. Conclusion.....	88
3.7. Acknowledgements	88
3.8. Disclosure.....	89
3.9. References	89
CHAPITRE IV	
DISCUSSION GÉNÉRALE	
4.1. Synthèse des résultats et interprétation	104
4.1.1 Première étude : Association entre le fonctionnement physique et le fonctionnement cognitif chez des aînés sains.....	104
4.1.2 Deuxième étude : Effets d'un entraînement multidomaine sur les capacités physiques et le fonctionnement cognitif.....	109
4.2. Apports de la thèse et implications cliniques	115
4.3. Limites de la thèse.....	117
4.4. Perspectives futures.....	119
CONCLUSION.....	
	123
ANNEXE A	

HYPERTENSION AND AGE-RELATED COGNITIVE DECLINE 124

ANNEXE B
FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT 158

RÉFÉRENCES..... 168

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE II

Table 1. Summary of Regression Analyses Predicting Cognitive Composite Scores	54
Table 2. Regression Coefficients of the Demographic, Functional and Cardiovascular Predictors of Cognitive Composite Scores	55
Supplementary material	
Table 1. Descriptive Statistics of Demographic, Medical and Physical Measures	56
Table 2. Descriptive Statistics of Cognitive Screening Measures and Neuropsychological Tests	57
Table 3. Correlations Between Measures Included in the Memory Composite Score	58
Table 4. Correlations Between Measures Included in the Speed Composite Score	59
Table 5. Correlations Between Measures Included in the Executive Composite Score ...	60
Table 6. Correlations Between Measures Included in the Functional Composite Score ..	61
Table 7. Correlations Between Demographic Variables And Composite Scores	62

CHAPITRE III

Table 1. Baseline Characteristics of Participants	98
Table 2. Means and Standard Deviations of Physical Performance Measures	99
Table 3. Means and Standard Deviations of Neuropsychological Measures	100
Table 4. Summary of Multiple Hierarchical Regression Analyses Predicting Neuropsychological Scores at Post-Test	101

LISTE DES ABRÉVIATIONS

En français :

TCL Trouble cognitif léger

En anglais :

6-MWT 6-Minute Walk Test

ACSM American College of Sports Medicine

ANOVA Analysis of Variance

BDNF Brain-Derived Neurotrophic Factor

BDT Baddeley Dual-Task

CRUNCH Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis

CWIT Color-word Interference Test

DSST Digit Symbol Substitution Test

D-KEFS Delis-Kaplan Executive Function System

HAROLD Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults

IADL Instrumental Activities of Daily Living

IGF-1 Insulin-Like Growth Factor

MMSE Mini-Mental State Examination

PASA Posterior-Anterior Shift in Aging

PPT Physical Performance Test

RBANS Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

TMT Trail-Making Test

TUG Timed Up and Go

WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale

RÉSUMÉ

Devant les changements démographiques qui s'opèrent à l'échelle mondiale, la recherche sur les déterminants du bien-vieillir apparaît fondamentale. Bien que le vieillissement s'accompagne d'un risque accru de présenter des déficits cognitifs, le déclin des fonctions mentales ne constitue pas une conséquence inévitable du vieillissement, tel que le suggère la grande hétérogénéité interindividuelle dans les trajectoires des performances cognitives au cours de l'avancée en âge.

L'identification de facteurs modérateurs du déclin cognitif associé au vieillissement revêt ainsi une importance capitale. De plus, puisque certaines fonctions cognitives spécifiques semblent jouer un rôle prépondérant dans le maintien de l'autonomie fonctionnelle, la prédiction de ces fonctions et le développement de méthodes pour les améliorer constituent des objectifs primordiaux de la recherche.

L'évolution du fonctionnement physique et du fonctionnement cognitif au cours du vieillissement semble suivre une trajectoire parallèle. Une meilleure compréhension des relations qui unissent ces deux fonctions du système nerveux est importante pour l'identification de personnes à risque de déclin fonctionnel ainsi que pour le développement des stratégies d'intervention efficaces. L'objectif de la première étude de cette thèse était d'explorer plus en profondeur les associations qui existent entre les capacités physiques et les fonctions cognitives d'ânés vivant dans la communauté, en tenant compte de l'impact du fardeau cardiovasculaire dans cette relation. Les résultats ont montré que la performance à un ensemble de tests physiques (vitesse de marche, force de préhension, endurance des membres inférieurs, capacités physiques fonctionnelles) était significativement associée aux performances dans les tâches cognitives mesurant la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives, mais pas à la performance en mémoire. Ces relations étaient indépendantes des variables démographiques ainsi que du fardeau cardiovasculaire. Cette observation revêt une importance majeure parce que la vitesse de traitement et les fonctions exécutives jouent un rôle essentiel dans la réalisation des activités de la vie quotidienne. Ces résultats suggèrent également la possibilité d'améliorer le fonctionnement cognitif des ânés par le biais d'intervention favorisant le maintien, voire l'amélioration, des capacités physiques.

Une portion grandissante de la littérature s'intéresse aux habitudes de vie susceptibles de prévenir le déclin cognitif lié à l'âge. En particulier, les ânés qui s'engagent dans des activités cognitivement stimulantes et qui demeurent actifs physiquement

présentent un plus faible risque de présenter des troubles cognitifs ou une démence. Des études d'intervention suggèrent également qu'il est possible d'améliorer le fonctionnement cognitif ou de ralentir le déclin par le biais d'un entraînement physique ou d'un entraînement cognitif. Peu d'études se sont toutefois penchées sur les bénéfices additionnels associés à la combinaison de ces deux types d'intervention. La seconde étude de la thèse présente un devis randomisé et contrôlé qui visait à examiner les effets d'une intervention multimodale sur les capacités physiques et le fonctionnement cognitif d'ânés sains. Il s'avère plausible que la combinaison des deux approches permette de potentialiser les mécanismes qui favorisent la plasticité cognitive. Chaque programme d'entraînement (physique : aérobie/résistance ; cognitif : double-tâche informatisée) était associé à une condition contrôle active (physique : exercices d'étirements ; cognitif : cours d'informatique). L'utilisation d'un devis factoriel 2×2 a permis d'assigner aléatoirement les participants dans l'une des quatre combinaisons d'entraînement. Les résultats ont révélé une amélioration spécifique du contrôle attentionnel dans le groupe qui a pris part à l'entraînement en double-tâche, indépendamment de l'entraînement physique. De plus, tous les participants, indépendamment de leur groupe d'appartenance, ont vu leur mobilité, leur vitesse de traitement de l'information et leurs capacités d'inhibition s'améliorer suite à l'intervention. Toutefois, aucun effet synergétique entre les deux types d'entraînement n'a été observé, c'est-à-dire que la combinaison de l'entraînement physique (aérobie/résistance) avec l'entraînement cognitif (double-tâche) n'a pas mené à des bénéfices supplémentaires sur le plan cognitif. Ces résultats indiquent d'une part que diverses modalités d'entraînement peuvent s'avérer autant efficaces pour mener à une amélioration de la capacité fonctionnelle, de la vitesse de traitement et de l'inhibition, qui constituent tous des déterminants importants de l'autonomie des ânés. D'autre part, les résultats font la démonstration d'un effet de transfert de l'entraînement en double-tâche vers une tâche non entraînée qui sollicite la flexibilité cognitive.

Mots clés : Vieillesse cognitive, capacités physiques, fonctions exécutives, vitesse de traitement de l'information, entraînement physique, entraînement cognitif, entraînement combiné, mobilité

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les sociétés modernes sont confrontées aux défis économiques, sociaux, culturels et politiques que pose le vieillissement accéléré de la population. Statistique Canada estime qu'en 2026, 20% des Canadiens auront plus de 65 ans. En 2056, c'est plus du quart de la population canadienne qui se retrouvera dans cette tranche d'âge. Ces bouleversements démographiques exercent notamment un poids important sur le système de santé puisque le vieillissement s'accompagne de changements sur le plan physiologique qui peuvent mener au développement de diverses maladies. Mais au-delà du poids économique, le seul fait qu'une portion importante et grandissante de la population se situe dans une tranche d'âge que l'on associe à la maladie et à la dépendance incite les chercheurs, dans une perspective sociale, à s'intéresser aux déterminants du bien-vieillir et aux manières de prévenir les troubles de santé qui précipitent la perte d'autonomie. En particulier, les troubles cognitifs associés au vieillissement constituent la première cause d'invalidité et d'institutionnalisation chez les aînés. Une étude canadienne a même montré que le fonctionnement cognitif général en l'absence de trouble neurocognitif majeur prédit l'institutionnalisation et le risque de mortalité sur une période de 5 ans (St John, Montgomery, Kristjansson, & McDowell, 2002).

Il est généralement admis dans la pensée populaire que le vieillissement normal est associé à un déclin des fonctions cognitives. La recherche nous montre toutefois que la baisse des performances s'avère hétérogène entre les différentes fonctions cognitives. Alors que les fonctions langagières et les habiletés cristallisées associées aux connaissances générales demeurent pratiquement inchangées ou peuvent même

s'améliorer avec le temps, les fonctions qui sollicitent des processus cognitifs plus fluides, comme l'attention, la mémoire et la vitesse de traitement, connaissent un déclin plus important au cours de l'avancée en âge (Baltes, Staudinger, & Lindenberger, 1999; Park & Gutches, 2002; Salthouse, 1996). Les fonctions exécutives semblent aussi particulièrement sensibles aux effets du vieillissement normal (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004). Ces fonctions cognitives de haut niveau sont notamment utiles à l'inhibition de comportements automatiques, à la mise à jour de l'information en mémoire de travail, à la coordination de plusieurs tâches et à l'alternance entre différentes tâches (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerter, 2000). Elles sont mises à contribution dans plusieurs comportements complexes de la vie de tous les jours, et participent également à l'efficacité d'autres fonctions cognitives, comme la mémoire. Une atteinte des fonctions exécutives prédit le déclin fonctionnel dans les activités de la vie quotidienne (Cahn-Weiner, Malloy, Boyle, Marran, & Salloway, 2000; Grigsby, Kaye, Baxter, Shetterly, & Hamman, 1998; Johnson, Lui, & Yaffe, 2007; Royall, Palmer, Chiodo, & Polk, 2004; Vaughan & Giovanello, 2010) et est associée à un plus grand risque de chutes (Verghese et al., 2002). Pour ces raisons, les fonctions exécutives reçoivent une attention particulière dans l'étude du vieillissement cognitif et constituent une cible d'intervention privilégiée pour favoriser l'autonomie des aînés.

Bien que l'âge demeure le facteur de risque le plus important pour le développement de déficits cognitifs, le déclin cognitif ne constitue pas une conséquence inévitable du vieillissement. Ainsi, en plus des variations du déclin au sein même des diverses fonctions mentales, il existe également une grande hétérogénéité dans les trajectoires générales de vieillissement cognitif. La notion selon laquelle le déclin cognitif et ultimement la démence résultent des effets cumulés de plusieurs facteurs de risque et de protection d'ordres génétique, biologique et psychosocial constitue le modèle théorique le plus largement véhiculé dans la littérature (Fratiglioni, Paillard-Borg, &

Winblad, 2004; Schneider & Yvon, 2013). Certaines personnes peuvent ainsi atteindre un très grand âge en ne montrant que peu de signes de déclin cognitif, voire aucun (den Dunnen et al., 2008). Parmi les facteurs protecteurs, le niveau de scolarité et des variables liées au style de vie, telles que l'engagement social, l'alimentation, le niveau de stimulation intellectuelle dans les activités quotidiennes et la forme physique jouent un rôle primordial dans les trajectoires de vieillissement cognitif (Fratiglioni et al., 2004; Hertzog, Kramer, Wilson, & Lindenberger, 2009; Kramer, Bherer, Colcombe, Dong, & Greenough, 2004). L'observation de différences dans les performances cognitives, de manière transversale, en fonction de ces variables liées au style de vie suscite un vif intérêt vers l'élaboration d'approches d'intervention qui visent à potentialiser l'un ou l'autre de ces facteurs protecteurs.

Si certains facteurs permettent de ralentir la progression du déclin cognitif, d'autres sont plutôt associés à une augmentation du risque de présenter des déficits cognitifs en vieillissant. C'est le cas de certaines conditions médicales chroniques, comme les maladies coronariennes (Ahto et al., 1999; Almeida et al., 2008; Singh-Manoux, Britton, & Marmot, 2003), le syndrome métabolique (Vieira et al., 2011; Yates, Sweat, Yau, Turchiano, & Convit, 2012), et le diabète (Kuo et al., 2005; McCrimmon, Ryan, & Frier, 2012). En particulier, l'hypertension artérielle est de plus en plus reconnue comme un facteur de risque important pour le déclin cognitif et la démence. Toutefois, la nature et la sévérité des déficits cognitifs qu'elle provoque, ainsi que l'effet potentiellement protecteur des traitements pharmacologiques antihypertenseurs, demeurent sujet de débat dans la communauté scientifique. L'étude approfondie des effets de l'hypertension sur la cognition des aînés dépasse les objectifs spécifiques de cette thèse, mais un chapitre qui décrit l'état des connaissances actuelles sur la question est présenté à l'Annexe A (Desjardins-Crepeau & Bherer, 2016).

L'existence de facteurs qui protègent l'intégrité des fonctions cognitives au cours du vieillissement a motivé le développement d'approches interventionnelles pour vérifier le potentiel de plasticité cognitive des aînés. Ainsi, au cours des dernières décennies, des études expérimentales ont été mises en place afin d'examiner comment la modification de certaines habitudes de vie via différents types d'entraînement peut s'avérer bénéfique pour améliorer le fonctionnement cognitif chez les aînés, ou du moins ralentir le déclin (Ballesteros, Kraft, Santana, & Tziraki, 2015). Dans le cadre de cette thèse, l'accent sera mis sur l'activité physique et la stimulation cognitive comme modérateurs du vieillissement cognitif. Une approche plus novatrice consiste à combiner l'activité physique et la stimulation cognitive au sein d'une même intervention. Peu d'études à ce jour ont adopté cette approche, mais les recherches qui ont vu le jour fournissent des résultats prometteurs (Law, Barnett, Yau, & Gray, 2014; Schneider & Yvon, 2013). Cette avenue d'intervention sera explorée plus en profondeur dans le cadre de cette thèse.

Dans les sections suivantes de ce chapitre, il sera question du lien étroit qui unit le fonctionnement physique et le fonctionnement cognitif chez les personnes âgées. Puis, une revue des études qui ont employé l'exercice physique, l'entraînement cognitif ou la combinaison des deux approches pour améliorer le fonctionnement cognitif chez les aînés sera proposée. Le chapitre II présentera le premier article de la thèse, qui s'intéresse à l'association entre les capacités physiques et les fonctions cognitives chez les aînés. Le second article, exposé au chapitre III, portera sur les effets d'une intervention multimodale comprenant une composante d'exercice physique et une composante d'entraînement cognitif sur le fonctionnement physique et cognitif de personnes âgées saines. Finalement, le chapitre IV permettra de

conclure la thèse avec une discussion générale débattant des implications scientifiques et cliniques de ces travaux.

CHAPITRE I

CONTEXTE THEORIQUE

1.1. Vieillessement cognitif

La cognition humaine fait référence à un ensemble de processus mentaux qui permettent de réaliser diverses activités intellectuelles comme percevoir, se souvenir, raisonner, porter attention, résoudre des problèmes, etc. Avec l'avancée en âge surviennent des modifications aux plans neuroanatomique et neurophysiologique qui provoquent des changements dans l'efficacité de ces processus cognitifs. Une perte neuronale menant à la diminution du volume de la matière grise et de la matière blanche est notamment observée au cours du vieillissement, de sorte que le poids du cerveau en fin de vie a diminué de 10 à 20% par rapport à celui qu'il avait à 20 ans (Lemaire & Bherer, 2005). Sur le plan physiologique, le vieillissement s'accompagne de changements dans la synthèse des neurotransmetteurs et dans le nombre de récepteurs dopaminergiques dans diverses régions corticales et sous-corticales (Lemaire & Bherer, 2005). Ces changements liés à l'âge ont des effets délétères sur les aptitudes cognitives, dont l'efficacité dépend de l'intégrité des structures et fonctions cérébrales.

Des études en neuroimagerie fonctionnelle ont mené au développement de divers modèles généraux qui décrivent les changements dans les patrons d'activation

cérébrale lors de la réalisation de tâches cognitives au cours du vieillissement. Le modèle HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults*) (Cabeza, 2002) stipule que les aînés recrutent davantage les régions cérébrales de manière bilatérale lorsqu'ils exécutent des tâches cognitives, plutôt que de montrer un biais vers un hémisphère cérébral comme le font les plus jeunes. Le modèle PASA (*Posterior-Anterior Shift in Aging*) (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008; Grady et al., 1994), en revanche, décrit un transfert de l'activité occipitale vers une activation plus frontale au cours du vieillissement. Ces modifications dans l'activité cérébrale sont qualifiées de compensatoire, car elles sont associées au maintien des performances cognitives. Des chercheurs ont proposé par ailleurs que le cerveau âgé montrait une «dédifférentiation», c'est-à-dire une perte de la spécialisation régionale (Park et al., 2004). Cette dédifférentiation se distingue des phénomènes décrits dans les modèles HAROLD et PASA parce qu'elle est associée à une diminution des performances cognitives, et ne constitue donc pas une forme de compensation. Reuter-Lorenz et Park (2010, 2014) ont proposé quant à elles un modèle théorique qui rend compte de la relation entre les changements d'activation cérébrale et les changements comportementaux associés au vieillissement. Dans leur modèle appelé CRUNCH (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*), les chercheurs suggèrent que la baisse d'efficacité des circuits neuronaux liée au vieillissement provoque une augmentation du recrutement des ressources cérébrales afin de rencontrer un niveau de performance optimal. Toutefois, avec l'augmentation des demandes de la tâche (niveaux de difficulté), les aînés se retrouvent confrontés à un plafond en termes de ressources sollicitées, et ne parviennent plus à engager davantage de ressources vers la réussite de la tâche comme le feraient les jeunes adultes. Ils montrent alors une sous-activation accompagnée d'une chute des performances. Cette sous-activation pourrait s'expliquer par le fait que les régions cérébrales qui devraient être sollicitées par l'augmentation de complexité de la tâche ne seraient pas activées suffisamment. Ainsi, le signal dépendant du niveau

d'oxygène sanguin ne serait pas modifié. Ce modèle, toujours au stade d'hypothèse, continue d'être étudié afin de récolter des preuves expérimentales quant à sa validité.

Bien que l'on associe souvent vieillissement et déclin univoque des fonctions cognitives, il appert que les changements cognitifs liés à l'âge ne s'opèrent pas de manière uniforme au sein des différentes fonctions. La mémoire sémantique, par exemple, ne décline pas ou très peu dans le vieillissement normal (Ronnlund, Nyberg, Backman, & Nilsson, 2005). Ce type de mémoire rassemble toutes les connaissances factuelles et conceptuelles au sujet du monde qui nous entoure, telles que la définition des mots ou les faits historiques. Les fonctions langagières apparaissent également bien préservées au cours du vieillissement, et peuvent même montrer une amélioration avec le temps (Park, Polk, Mikels, Taylor, & Marshuetz, 2001). La mémoire épisodique, qui réfère aux souvenirs des événements passés et de leur contexte, se trouve quant à elle plus fragilisée par les processus de vieillissement (Ronnlund et al., 2005). La vitesse de traitement de l'information a également reçu beaucoup d'attention dans la littérature sur le vieillissement cognitif. Les recherches de Salthouse, en particulier, suggèrent que la majeure partie du déclin cognitif associé au vieillissement peut s'expliquer par la diminution de la rapidité dans le traitement de l'information (Salthouse, 1996). Il semble toutefois y avoir un consensus scientifique à l'effet que certaines fonctions de haut niveau soient encore plus particulièrement vulnérables avec l'avancée en âge, de manière indépendante de la vitesse : les fonctions exécutives (Albinet, Boucard, Bouquet, & Audiffren, 2012; Keys & White, 2000; West, 1996). Ce terme générique englobe un certain nombre de mécanismes élémentaires qui agissent de manière transversale au sein de l'ensemble du fonctionnement cognitif (Royall et al., 2002). Ces mécanismes s'avèrent essentiels pour agir vers un but et adapter le comportement aux demandes nouvelles et changeantes de l'environnement. Selon le modèle proposé par Miyake (2000), les fonctions exécutives regroupent l'inhibition, la mise à jour, l'alternance et l'attention

divisée. Ces fonctions permettent à leur tour de soutenir des processus mentaux de haut niveau comme la planification, l'organisation, le raisonnement et la résolution de problèmes (Diamond, 2013). L'efficacité des fonctions exécutives dépend largement (mais pas uniquement) de l'intégrité des régions préfrontales du cerveau (Stuss & Alexander, 2000; West, 1996). Or, ces régions sont celles qui montrent le plus de changements structurels et fonctionnels associés au vieillissement (Park et al., 2001; Soderlund, Nyberg, & Nilsson, 2004). En effet, les pertes de matière blanche et de matière grise apparaissent de manière disproportionnée dans le cerveau, les lobes frontaux montrant la plus grande atrophie, devant les régions médiotemporales, alors que les régions postérieures sont celles qui montrent le moins de déclin structurel (Raz, 2000). Par conséquent, les fonctions exécutives sont les fonctions cognitives qui montrent le déclin le plus précoce dans le vieillissement (Bherer et al., 2004), survenant d'ailleurs environ 3 ans avant les pertes mnésiques (Carlson, Xue, Zhou, & Fried, 2009).

L'intérêt porté vers les fonctions exécutives chez les personnes âgées est non seulement justifié par le fait que ce sont les premières fonctions qui déclinent avec l'âge, mais plus spécialement en raison de l'association marquée du déclin des fonctions exécutives avec celui de l'autonomie fonctionnelle chez les aînés. En effet, des études ont mis en évidence que la performance au plan exécutif prédit le niveau de fonctionnement dans les activités instrumentales de la vie quotidienne (*instrumental activities of daily living*, ou IADL), comme la gestion financière, la préparation des repas, l'entretien ménager, etc. Par exemple, Royall et ses collègues (2004) ont étudié un grand échantillon d'adultes non institutionnalisés âgés de 70 ans et plus et ont constaté que le fonctionnement exécutif agissait comme médiateur dans la relation entre l'âge et le déclin fonctionnel, mesuré avec le changement dans les IADL sur une période de 3 ans. Cette relation a également été observée dans l'étude transversale de Cahn-Weiner et al. (2000), qui rapporte que le déclin exécutif, mais

pas les atteintes mnésiques, est un facteur prédictif significatif de la baisse des performances aux IADL, indépendamment de l'âge, de l'éducation et des facteurs médicaux. De même, les tests exécutifs permettaient de prédire les IADL et, dans une moindre mesure, les activités de la vie quotidienne (ex : hygiène, alimentation, habillage) dans un échantillon de femmes âgées (Carlson et al., 1999). Ces observations fondamentales confèrent au fonctionnement exécutif un statut important dans l'étude du vieillissement cognitif et justifie l'intérêt des scientifiques vers l'identification de facteurs prédictifs du fonctionnement exécutif et de méthodes efficaces pour maintenir ou améliorer leur efficacité.

1.2. Relation entre le fonctionnement physique et la cognition chez les aînés

Il est largement reconnu que l'avancée en âge s'accompagne d'un risque accru de baisse de performance physique et de déclin cognitif. Une idée plus récente suggère que ces deux phénomènes ne constituent pas deux conséquences indépendantes du vieillissement. Plusieurs études transversales ont observé une relation significative entre les performances cognitives et les performances physiques des aînés, indépendamment des facteurs sociodémographiques et médicaux. Par exemple, Binder, Storant et Birge (1999) ont montré qu'un facteur de vitesse cognitive, composé d'une épreuve de traçage de pistes et d'une tâche de barrage, était indépendamment associé à la performance physique mesurée à l'aide du *Physical Performance Test* (PPT), qui regroupe plusieurs tâches fonctionnelles usuelles requérant des capacités physiques (ex : ramasser un objet sur le sol, monter des escaliers, enfiler un vêtement, prendre un objet lourd sur une tablette en hauteur, etc.). Ainsi, dans cette étude, la vitesse cognitive expliquait une proportion modeste mais significative de la variance du score à ce test physique.

La meilleure illustration de l'intérêt des scientifiques sur les associations physique-cognition chez les aînés réside dans l'abondance d'études sur la relation entre la marche et le fonctionnement cognitif. Alors qu'autrefois considérée comme une tâche purement physique et presque entièrement automatique, la marche est désormais comprise comme un exercice qui sollicite largement les processus cognitifs, et ce particulièrement auprès de la population âgée. Cette notion novatrice a été mise en évidence entre autres grâce à l'étude phare publiée par Lundin-Olsson (1997) qui rapportait que les aînés qui cessent temporairement de marcher lorsqu'ils amorcent une conversation (« *stops walking when talking* ») étaient significativement plus à risque de chuter durant les 6 mois suivant cette observation que ceux qui ne présentaient pas ce comportement. Ce résultat suggère que la marche met en jeu des ressources attentionnelles, par définition limitées, et que le fait d'entretenir une conversation en simultané peut créer un dépassement de ces ressources limitées, ce qui nécessite alors de prioriser une tâche sur une autre. De nombreuses recherches se sont succédées pour approfondir les questions soulevées par l'étude de Lundin-Olsson. Par exemple, une étude menée auprès de 675 personnes âgées a mis en évidence une forte relation entre la vitesse de marche et la cognition globale mesurée à l'aide de la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) (Duff, Mold, & Roberts, 2008). En effet, dans cette étude, les marcheurs les plus rapides étaient ceux qui présentaient le plus haut score au RBANS, alors que les individus qui se déplaçaient plus lentement avaient les scores les plus faibles. Il semble toutefois que certains processus cognitifs spécifiques soient davantage sollicités lors de la marche chez les aînés. Le contrôle attentionnel, qui requière la mise en œuvre des mécanismes exécutifs décrits antérieurement, apparaît fortement impliqué lors de la locomotion. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré une association spécifique entre l'intégrité des fonctions exécutives et une meilleure performance à divers paramètres de la marche. Notamment, Coppin et collaborateurs (2006) ont rapporté que la vitesse de marche était significativement réduite chez les aînés qui présentaient un pauvre fonctionnement exécutif, et ce d'autant plus lorsque

la situation de marche était plus complexe (ex : marcher tout en évitant des obstacles ou en portant un paquet). De plus, des changements dans le rythme et la cadence de la marche étaient respectivement associés au déclin de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives dans un échantillon d'aînés cognitivement sains (Verghese, Wang, Lipton, Holtzer, & Xue, 2007). Une revue systématique récente a confirmé la relation entre de faibles performances exécutives et une réduction de la vitesse de marche. De surcroît, les déficits exécutifs étaient également associés à un risque accru de chutes (Kearney, Harwood, Gladman, Lincoln, & Masud, 2013). Notons cependant l'existence d'études qui soutiennent plutôt l'hypothèse selon laquelle les déficits sensorimoteurs (ex : baisse de la vision, de la proprioception, ou de l'amplitude des mouvements) expliqueraient davantage les perturbations de la marche et les chutes chez les aînés que les fonctions cognitives (Taylor et al., 2012).

Des études prospectives et longitudinales ont tenté d'élucider la relation temporelle entre le déclin physique et cognitif. D'une part, certaines études suggèrent que le fonctionnement cognitif permet de prédire le fonctionnement physique chez les aînés. Par exemple, une étude menée auprès d'une grande cohorte de 2135 individus a montré que la performance cognitive (mémoire verbale, recherche visuelle, fluidité verbale, habiletés de lecture) mesurée à l'âge de 15, 43 et 53 ans était associée à un meilleur équilibre debout à l'âge de 53 ans. De plus, un déclin plus lent de la mémoire verbale et de la vitesse de recherche visuelle de 43 à 53 ans était associée à une plus grande endurance des membres inférieurs (Kuh, Cooper, Hardy, Guralnik, & Richards, 2009). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence en raison de l'absence de mesures longitudinales des performances physiques. Soumare et ses collaborateurs (2009) ont récolté des mesures de cognition générale, de mémoire, de fluidité verbale, de vitesse psychomotrice, de fonctions exécutives, ainsi qu'une mesure de la vitesse de marche auprès un échantillon de 3769 personnes âgées entre 65 et 85 ans. Les mêmes mesures ont été reprises après un délai moyen de sept ans sur une portion de l'échantillon initial (n = 1732). Au niveau de base, les individus qui montraient une vitesse de marche plus lente présentaient également les

moins bonnes performances au plan cognitif, et ce dans tous les domaines. Les analyses longitudinales ont montré que la vitesse psychomotrice et la performance en fluidité verbale étaient inversement associées au déclin de la vitesse de marche sur cette période de sept ans. Dans le même ordre d'idées, une étude réalisée sur cinq ans a montré que le fonctionnement cognitif initial (cognition globale, mémoire verbale et fonctions exécutives) permettait de prédire le déclin de la vitesse de marche, avec une diminution de 0,003 à 0,004 m/s par année pour chaque écart-type de moindre performance cognitive (Watson et al., 2010). Ainsi, il semble que le déclin des fonctions cognitives puisse être un précurseur d'une diminution des performances physiques chez les personnes âgées.

D'autre part, la relation inverse, c'est-à-dire la valeur prédictive du déclin physique sur le déclin cognitif, a également été largement étudiée. Dans une étude prospective menée auprès d'un échantillon de 2160 Américains d'origine mexicaine, une moins grande force de préhension à l'évaluation initiale était associée à un risque accru de déclin cognitif (mesuré avec le mini-examen de l'état mental : MMSE) sur une période de sept ans (Alfaro-Acha et al., 2006). Dans l'étude de Auyeung et collaborateurs (2011), la force de préhension était également négativement associée au risque de présenter un déclin cognitif quatre ans plus tard chez les femmes. Chez les hommes, la force de préhension, la performance au test d'extension des jambes depuis une position assise (*chair stands*) et la longueur du pas étaient tous négativement associés au risque de déclin cognitif sur la même période. Une autre étude a rapporté que l'accentuation du déclin de la vitesse de marche (0,023 m/s par année) précédait la survenue d'un trouble cognitif léger (TCL) d'environ 12 ans (Buracchio, Dodge, Howieson, Wasserman, & Kaye, 2010). Ces résultats suggèrent à leur tour que des modifications dans le fonctionnement physique des aînés pourraient permettre de présager un déclin futur de leur fonctionnement cognitif.

L'ensemble des résultats issus de la recherche sur les associations entre déclin physique et déclin cognitif montre que la relation de causalité entre les deux phénomènes demeure encore mal comprise. Parallèlement, les études employant le paradigme marche-cognition suggèrent que certaines fonctions cognitives spécifiques, en l'occurrence le contrôle exécutif de l'attention, pourraient être davantage associées à la préservation des processus de locomotion chez les aînés. Peu d'études se sont toutefois intéressées à la relation entre d'autres paramètres du fonctionnement physique (ex : endurance des membres inférieurs, force de préhension, capacités fonctionnelles générales) et des fonctions cognitives spécifiques. En effet, la plupart des études dans ce domaine ont été effectuées sur de grandes cohortes et ont employé une seule mesure physique ainsi qu'une mesure générale de la cognition, telle que le MMSE. Ainsi, l'exploration des liens entre le fonctionnement physique dans son ensemble et certaines fonctions cognitives spécifiques reste à poursuivre.

1.3. Entraînement physique et cognition

Selon l'*American College of Sports Medicine* (ACSM), la notion d'activité physique fait référence à des « mouvements corporels produits par la contraction des muscles squelettiques et qui fait augmenter substantiellement la dépense énergétique¹ » (Garber et al., 2011). Cette définition inclut à la fois les activités non structurées qui impliquent une dépense d'énergie, comme les travaux ménagers ou les déplacements

¹Traduction libre

usuels, et les activités structurées effectuées dans un cadre spécifique, comme un cours de danse. L'exercice physique, quant à lui, correspond à une version planifiée, structurée et répétitive de ces mouvements corporels, réalisés dans le but spécifique d'améliorer (ou maintenir) la forme physique (American College of Sports et al., 2009). La forme physique (*fitness*) inclut diverses composantes ou qualités, telles que la capacité cardiorespiratoire, la force musculaire, la flexibilité, l'équilibre, etc.

L'activité physique pratiquée de façon régulière produit des bénéfices importants sur la santé physique des personnes âgées et participe au maintien de l'autonomie et à l'augmentation de la longévité (Erikssen et al., 1998), et ce même chez les aînés qui présentent des difficultés au plan de la mobilité (Hirvensalo, Rantanen, & Heikkinen, 2000). Par ailleurs, les aînés plus en forme physiquement semblent également montrer de meilleures performances cognitives que leurs homologues en moins bonne forme. Plusieurs études ont comparé de manière transversale différents groupes d'aînés en fonction de leur capacité cardiorespiratoire. Notamment, les personnes âgées en meilleure santé cardiorespiratoire parvenaient plus efficacement à maintenir une préparation motrice sur de longues périodes de temps (Hillman, Weiss, Hagberg, & Hatfield, 2002; Renaud, Bherer, & Maquestiaux, 2010). La préparation à répondre, qui correspond à l'habileté à préparer mentalement une réponse motrice qui sera déclenchée par un stimulus, requiert un ensemble de stratégies volontaires qui sollicite le contrôle exécutif de l'attention. Une association entre la forme physique et de meilleures performances cognitives chez des personnes âgées a également été mise en évidence pour d'autres fonctions, comme le raisonnement et la mémoire de travail (Clarkson-Smith & Hartley, 1989). Par ailleurs, Barnes et al. (2003) ont montré que chez des individus âgés de 55 ans et plus, la capacité cardiorespiratoire mesurée au niveau de base prédisait les performances cognitives six ans plus tard. Cette association était plus importante pour les mesures de cognition globale, d'attention et de fonctions exécutives, après avoir contrôlé statistiquement pour les facteurs démographiques et de santé. Une méta-analyse d'études prospectives a également

rapporté une réduction de 35 à 38% du risque de démence chez les personnes âgées qui pratiquaient des activités physiques d'intensité modérée ou élevée (Sofi et al., 2011). Ces études, et plusieurs autres, permettent de mettre en évidence la relation entre le niveau d'activité physique et les performances cognitives. Cependant, ces devis ne permettent pas de statuer sur la relation causale entre l'activité physique ou les capacités cardiorespiratoires et le niveau de fonctionnement cognitif. Des études d'intervention ont fourni des preuves quant à la possibilité d'améliorer le fonctionnement cognitif des personnes âgées grâce à l'entraînement physique.

L'amélioration du contrôle attentionnel suite à un entraînement cardiovasculaire a notamment été démontré dans l'étude de Renaud et ses collègues (2010) durant laquelle 25 personnes âgées de 68 ans en moyenne ont participé à un programme d'entraînement physique de type aérobie sur une période de 12 semaines à raison de 3 séances d'une heure par semaine. Vingt-cinq autres personnes faisaient partie du groupe contrôle et n'ont pris part à aucun type d'intervention. Les résultats indiquent que les individus entraînés ont non seulement vu leur capacité cardiorespiratoire s'améliorer de 25%, mais qu'ils ont également montré une amélioration de leur performance à une tâche de temps de réaction au choix, qui sollicite des processus de préparation motrice et de contrôle de l'attention. Les résultats obtenus par Smiley-Oyen (2008) dans leur étude randomisée vont dans le même sens : les participants qui ont pris part à un entraînement aérobie s'améliorent significativement plus que ceux ayant pris part à une intervention physique non-aérobie à une tâche mettant à l'œuvre les mécanismes d'inhibition et d'alternance, en l'occurrence la tâche d'interférence couleurs-mots de Stroop. Dans leur méta-analyse, Colcombe & Kramer ont recensé 18 études d'intervention physique menées auprès d'adultes de 55 ans et plus dont l'assignation aux différents groupes était aléatoire. Ils ont conclu que l'entraînement physique, en particulier lorsqu'il combine à la fois des exercices cardiorespiratoires et de résistance, permet d'augmenter la performance cognitive de

0,5 écart-type chez des aînés sédentaires, indépendamment du type de tâche cognitive et des caractéristiques des participants. Les tâches cognitives sollicitant le contrôle exécutif (comme inhiber une réponse automatique ou partager son attention entre deux tâches simultanées) ont montré la plus grande amélioration suite à l'entraînement.

Ces résultats suggèrent que les adaptations physiques provoquées par l'entraînement influencent positivement à leur tour le fonctionnement cognitif. Pendant plusieurs années, il était généralement admis que la composante cardiovasculaire de l'entraînement était essentielle pour observer des bénéfices sur le plan de la cognition (Kramer et al., 2002), car elle permettait notamment d'augmenter le flux sanguin cérébral qui favorisait une meilleure perfusion dans différentes régions du cerveau. Toutefois, des preuves contradictoires sont venues fragiliser cette hypothèse privilégiée. En effet, certaines études ont montré qu'il n'y avait pas de relation entre l'augmentation des capacités cardiorespiratoires et l'amélioration des performances cognitives (Etnier, Nowell, Landers, & Sibley, 2006). De surcroît, plusieurs études ont mis en évidence des gains au plan cognitif suite à un entraînement de la force musculaire chez les aînés (Liu-Ambrose & Donaldson, 2009), ou même des habiletés motrices générales (Berryman et al., 2014; Forte et al., 2013; Voelcker-Rehage, Godde, & Staudinger, 2011). Ces bénéfices sur la cognition seraient ainsi expliqués par des mécanismes différents des adaptations vasculaires associées à l'entraînement aérobique. Par exemple, une étude animale a montré une amélioration équivalente des performances cognitives chez des souris ayant effectué un entraînement aérobique ou un entraînement en résistance. Les bénéfices étaient associés à une augmentation du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dans le groupe d'aérobic, et à une augmentation de l'*insulin-like growth factor* (IGF-1) dans le groupe d'entraînement en résistance. Ces facteurs de croissance neuronale, connus pour stimuler la neurogénèse et la synaptogénèse dans différentes régions clés du cerveau, semblent

constituer des médiateurs de la plasticité cérébrale induite par l'entraînement. Ainsi, les interventions qui incluent à la fois des exercices aérobiques et un entraînement en résistance pourraient s'avérer une voie privilégiée pour obtenir des effets bénéfiques sur la cognition en agissant par le biais de multiples mécanismes adaptatifs. Certaines études chez l'humain vont dans le sens de ces hypothèses (Cassilhas et al., 2007; Christie et al., 2008; Coelho, Gobbi, et al., 2013; Erickson, Miller, & Roecklein, 2012; Voss et al., 2013), mais davantage de recherches demeurent nécessaires pour identifier plus formellement les voies moléculaires qui soutiennent la neuroplasticité dans les différents types d'entraînement.

1.4. Entraînement cognitif chez les aînés

Outre l'exercice physique, plusieurs facteurs liés au mode de vie et au comportement ont été identifiés comme étant des vecteurs d'enrichissement de l'expérience cognitive chez les aînés (*cognitive enrichment hypothesis*) (Hertzog et al., 2009), comme par exemple la participation à des activités stimulantes au plan cognitif. Il a notamment été démontré que les individus âgés (55-86 ans) qui s'engagent dans des activités intellectuellement stimulantes, et particulièrement celles qui exigent de faire de nouveaux apprentissages, ont moins de chances de présenter un déclin cognitif sur une période de 6 ans (Hultsch, Hertzog, Small, & Dixon, 1999). Cette notion apparaît attrayante d'un point de vue intuitif, puisqu'il semble évident que le fait d'engager activement les fonctions cognitives dans de nouvelles activités joue en faveur du maintien ou de l'amélioration de ces fonctions, de la même manière que de demeurer actif physiquement favorise le maintien ou l'amélioration des capacités physiques. Des études d'intervention sont venues soutenir cette intuition de manière expérimentale en montrant qu'il est possible d'améliorer le fonctionnement cognitif des aînés avec des programmes d'entraînement qui ciblent directement les fonctions

cognitives (Bherer, 2015), mais les bénéfices que ces interventions suscitent dans la vie quotidienne des aînés demeurent mitigés (Green & Bavelier, 2008). Tout de même, plusieurs études suggèrent qu'il existe un potentiel de plasticité cognitive chez les aînés (Bherer et al., 2006; Goh & Park, 2009). La plasticité cognitive fait référence aux adaptations comportementales qui surviennent notamment suite à la pratique d'une tâche (Greenwood & Parasuraman, 2010). Elle peut survenir en présence ou en l'absence de changements structurels au plan cérébral (neurogénèse, synaptogénèse, arborisation dendritique). En effet, on parle de plasticité cognitive lorsqu'un individu, par exemple, recrute de nouvelles régions cérébrales pour réaliser une tâche, met en place une nouvelle stratégie plus efficace, ou focalise sur des éléments de la tâche qui étaient jusqu'alors ignorés (Greenwood & Parasuraman, 2010; Willis & Schaie, 2009).

Divers types d'approches coexistent dans la littérature sur l'entraînement cognitif et peuvent expliquer en partie l'absence de consensus sur son efficacité. D'abord, l'entraînement non-spécifique réfère à l'utilisation d'activités cognitivement stimulantes (jeux de société, jeux vidéo) pour potentialiser le fonctionnement cognitif en général sans toutefois mettre l'accent sur une fonction en particulier. Il s'agit souvent d'activités complexes qui sollicitent des aptitudes et fonctions multiples, ce qui rend difficile l'identification des facteurs spécifiques à l'origine de potentielles améliorations des performances. L'entraînement de stratégies, quant à lui, correspond à l'enseignement de méthodes réputées efficaces pour réaliser des tâches cognitives données. Par exemple, l'enseignement de stratégies mnésiques permet à la personne âgée d'apprendre de nouvelles façons d'appréhender les tâches de mémoire dans la vie quotidienne et d'appliquer des méthodes particulières pour favoriser l'encodage et le rappel, comme l'imagerie mentale ou l'organisation de l'information (Rebok, Carlson, & Langbaum, 2007; Van der Linden & Juillerat, 2003; Verhaeghen, Marcoen, & Goossens, 1992). Finalement, l'entraînement de processus consiste

généralement à pratiquer de manière prolongée, répétitive, et avec une rétroaction appropriée une tâche informatisée qui sollicite fortement une fonction cognitive en particulier (Lustig, Shah, Seidler, & Reuter-Lorenz, 2009). Typiquement, l'accent est mis sur la réduction des temps de réponse et l'augmentation de l'exactitude des réponses.

L'entraînement de processus a été largement employé pour améliorer les fonctions exécutives chez les aînés et a montré une certaine efficacité. Des études ont ciblé la mise à jour, c'est-à-dire la capacité à rafraîchir le contenu de la mémoire de travail lors de la réalisation de tâches séquentielles (Brehmer, Westerberg, & Backman, 2012; Jaeggi, Buschkuhl, Jonides, & Perrig, 2008; Li et al., 2008; Persson & Reuter-Lorenz, 2008), d'autres l'alternance entre plusieurs opérations mentales (*switching*) (Karbach & Kray, 2009; Karbach, Mang, & Kray, 2010), ou encore l'attention divisée (Bherer et al., 2005, 2006; Kramer, Larish, & Strayer, 1995). L'attention divisée, qui permet d'effectuer deux tâches de manière simultanée, constitue une fonction qui revêt une importance particulière lorsque l'on s'intéresse à la relation entre fonctionnement physique et cognitif. En effet, l'attention divisée (ou partage attentionnel) est mise à contribution dans plusieurs tâches du quotidien, comme conduire une automobile ou marcher tout en soutenant une conversation. Il a été démontré que les aînés performant moins bien que les jeunes aux tâches d'attention partagée, et que ce déficit n'est pas le résultat d'un ralentissement général du traitement de l'information, mais touche spécifiquement le contrôle exécutif de l'attention, qui permet de coordonner les deux tâches (Verhaeghen & Cerella, 2002; Verhaeghen, Steitz, Sliwinski, & Cerella, 2003). Des paradigmes de double tâche sont typiquement employés pour mesurer cette capacité à coordonner l'exécution de deux tâches en simultané. Il a été suggéré que la capacité à coordonner de multiples tâches peut être améliorée grâce à l'induction de stratégies associée à une pratique suffisante de la tâche (Glass et al., 2000). Plusieurs études ont montré que

l'entraînement en double-tâche peut aider à améliorer les habiletés de partage attentionnel chez les aînés (Bherer et al., 2005, 2006, 2008; Kramer et al., 1995; Lussier, Brouillard, & Bherer, 2015; Lussier, Gagnon, & Bherer, 2012).

Parmi les facteurs qui participent à l'efficacité d'un entraînement cognitif, le potentiel de transfert constitue probablement l'un des critères les plus fondamentaux. La notion de transfert fait référence au fait qu'un apprentissage effectué durant un entraînement cognitif doit idéalement provoquer une amélioration dans des tâches cognitives non entraînées, mais qui sollicitent des habiletés semblables (Lustig et al., 2009).

L'existence d'un transfert suggère que l'entraînement a provoqué une amélioration dans l'aptitude générale, ou dans les mécanismes cognitifs supportant la fonction entraînée (ici le partage de l'attention entre tâches concurrentes), plutôt qu'à un apprentissage procédural d'une association stimulus-réponse spécifique (Lindenberger, 2014). Le transfert est qualifié de proximal lorsque le niveau de similitude entre la tâche entraînée et la tâche de transfert est très grand (ex : mêmes modalités de stimuli et de réponses), alors qu'il est qualifié de distal lorsqu'il implique l'amélioration à une tâche qui diffère sensiblement de la tâche entraînée, en termes de modalités ou de processus sollicités (Zelinski, 2009). Certaines études ont présenté des résultats mitigés en termes de transfert, avec des effets limités voire nuls (Hertzog et al., 2009; Schmiedek, Lovden, & Lindenberger, 2010; Willis & Schaie, 2009; Willis et al., 2006). Mais il semble que l'entraînement de certaines fonctions cognitives spécifiques présente un meilleur potentiel de transfert ; c'est le cas pour les fonctions exécutives, et en particulier pour l'attention divisée. Dans les études de Bherer et ses collègues (Bherer et al., 2005, 2006, 2008), les habiletés acquises suite à l'entraînement en double tâche se transféraient à d'autres tâches non entraînées qui impliquaient le même processus (voir aussi Kramer et al., 1995). Le transfert mis en évidence dans ces études est de nature proximale. Une étude de Lussier, Gagnon et Bherer (2012) a également mis en évidence l'existence d'un transfert modal plus

distal suite à un entraînement à la double tâche de 5 séances d'une heure. En effet, dans cette étude, l'entraînement comportait deux tâches de discrimination visuelle avec réponses motrices effectuées sur un clavier d'ordinateur. Les résultats ont montré que les jeunes et les aînés entraînés performaient mieux à des tâches de transfert qui exigeaient de fournir des réponses sur un volant et des pédales (simulation de conduite automobile), ou encore lorsque les stimuli étaient présentés en modalité auditive après un entraînement en modalité visuelle.

L'étude des effets de l'entraînement en neuroimagerie fonctionnelle a permis d'observer que l'amélioration des performances à la double tâche est associée à une réorganisation fonctionnelle des réseaux neuronaux impliqués dans la tâche. En particulier, une aire du cortex préfrontal dorsolatéral a montré une plus grande activation chez les individus entraînés que chez les contrôles, et cette hausse de l'activation est corrélée à l'amélioration de la performance à la tâche (Erickson et al., 2007). Ce résultat indique qu'un aîné qui performe bien à la tâche entraînée recrute davantage cette aire frontale que les individus qui n'ont pas pris part à l'entraînement, et que ce recrutement accentué s'avère compensatoire puisqu'il est associé à une meilleure performance.

En somme, l'entraînement de processus, en particulier lorsqu'il cible les fonctions exécutives, paraît être une méthode raisonnablement efficace pour améliorer le fonctionnement cognitif des aînés. En particulier, l'entraînement de l'attention divisée semble constituer une cible intéressante dans la mesure où cette fonction est largement mise à contribution dans la vie quotidienne, apparaît liée au fonctionnement physique, peut être améliorée par l'entraînement en double tâche, et cet entraînement peut mener à un certain degré de transfert vers d'autres tâches.

1.5. Entraînement multidomaine

Étant donné l'aspect multifactoriel du déclin cognitif, et devant l'accumulation de preuves qui suggèrent que les déficits cognitifs peuvent être contournés via des modifications des habitudes de vie, plusieurs équipes de recherche ont mis au point des méthodes d'intervention multidomaine pour améliorer le fonctionnement cognitif des aînés. Bien qu'il existe une panoplie de types d'interventions qui ont été combinés dans diverses recherches (ex : stimulation cognitive, intervention nutritionnelle, entraînement physique, engagement social, etc.), seules les interventions combinant l'entraînement physique et l'entraînement cognitif seront considérées dans le cadre de cette thèse. Ainsi, les notions d'entraînement combiné ou d'entraînement multidomaine dans le présent texte feront référence à cette combinaison spécifique. L'une des seules études à avoir comparé directement les effets d'un programme d'activité physique à ceux d'une stimulation cognitive d'une durée de 6 mois a révélé que les deux approches étaient équivalentes pour retarder le déclin cognitif associé à l'âge (Klusmann et al., 2010). Dans cette étude menée auprès de 230 femmes en santé âgées de 70 ans et plus, l'entraînement physique mixte (endurance aérobie, force, flexibilité) et le programme d'entraînement cognitif informatisé (activités hétérogènes ciblant la mémoire et les loisirs créatifs) ont mené à une amélioration significative à des tests de mémoire épisodique, alors que le groupe contrôle inactif n'a pas montré ces bénéfices. Les auteurs ont conclu que plusieurs types d'activités semblent appropriées pour mener à des gains de performance cognitive chez des femmes âgées. La question fondamentale qui émane alors est de savoir si de potentiels bénéfices additionnels sur la cognition pourraient résulter de l'interaction entre les deux types d'entraînement.

À ce jour, à notre connaissance, un nombre limité d'études se sont intéressées aux effets de la combinaison séquentielle d'un entraînement physique et cognitif chez les

ânés cognitivement sains. L'une des premières équipes à s'être penchée sur cette question est celle de Fabre et ses collaborateurs (2002), qui ont étudié un échantillon de 32 participants âgés entre 60 et 76 ans et répartis aléatoirement dans quatre groupes : (1) entraînement aérobique ; (2) entraînement en mémoire ; (3) entraînement combiné aérobie-mémoire ; et (4) groupe contrôle. L'entraînement physique consistait en deux séances d'une heure de marche par semaine pendant deux mois. Les participants devaient atteindre une fréquence cardiaque cible déterminée par leur seuil ventilatoire. L'entraînement cognitif avait lieu quant à lui une fois par semaine pendant 90 minutes et ciblait les habiletés mnésiques, qui étaient entraînées via huit activités différentes qui sollicitaient chacune une fonction reliée à la mémoire (ex : perception, attention, orientation spatiale et temporelle, etc.). Dans le groupe d'entraînement combiné, les participants prenaient part à la fois à l'entraînement physique et à l'entraînement cognitif. Le groupe contrôle participait quant à lui à des activités de loisirs artistiques (ex : peinture, chant chorale). Les résultats ont révélé que les trois interventions ont mené à une amélioration du score global en mémoire, mesuré à l'aide de l'échelle de mémoire de Wechsler. De façon intéressante, l'amélioration dans le groupe d'entraînement combiné s'est avérée plus importante que dans les deux conditions d'entraînement unique. Ces résultats furent ainsi parmi les premières preuves que l'entraînement combiné serait susceptible de présenter des avantages supplémentaires sur le fonctionnement cognitif, en l'occurrence la mémoire, que chacun des entraînements pratiqué seul. La petite taille de l'échantillon (n=8 dans chaque groupe) et le fait que les participants du groupe d'entraînement combiné prenaient part à un volume presque deux fois plus grand que les autres participants constituent cependant des limites importantes dans cette étude. En effet, cette étude ne permet pas de confirmer hors de tout doute que c'est bien la combinaison des deux approches, de façon synergétique, qui permet une amélioration plus marquée de la cognition et non seulement le plus grand volume d'intervention dont a bénéficié le groupe d'entraînement combiné.

L'étude de Oswald et al. (2006) a permis de reproduire des résultats semblables auprès d'un échantillon beaucoup plus imposant, comportant 375 personnes âgées de 75 ans et plus. Les chercheurs ont comparé trois interventions différentes à un groupe contrôle inactif : un entraînement cognitif (entraînement de stratégies en mémoire, recherche visuelle ciblant la vitesse de traitement), un entraînement physique holistique (danse, tennis de table, yoga, etc.) et des ateliers de psychoéducation (stratégies d'adaptation, familiarisation aux ressources disponibles dans leur milieu). De plus, les effets de la combinaison des entraînements physique et cognitif, ainsi que de la combinaison psychoéducation et entraînement physique, ont été comparés à ceux du groupe contrôle. Il est intéressant de noter que les auteurs ont rapporté des changements positifs suite à l'entraînement combiné physique et cognitif non seulement au plan de la cognition, mais également sur des mesures de santé physique, d'autonomie et de dépression. De plus, les bénéfices au plan cognitif obtenus dans le groupe d'entraînement combiné semblaient se maintenir sur une période de 5 ans après l'intervention. Bien qu'impressionnants, ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de l'assignation non aléatoire des participants dans les différentes conditions de l'étude, ce qui est susceptible de créer des biais importants. En effet, des individus qui présentaient des limitations physiques ou qui étaient fragiles au plan médical étaient d'emblée dirigés vers les groupes qui ne comportaient pas de composante d'entraînement physique.

D'autres études d'entraînement combiné auprès d'ainés sains ont mené à des résultats plus mitigés. Dans l'étude de Shatil (2013), 122 participants âgés entre 65 et 93 ans ont pris part soit à un entraînement physique léger, un entraînement cognitif informatisé, une combinaison des deux entraînements, ou à un club de lecture qui servait de groupe contrôle. Les résultats ont montré que les participants qui ont pris part à l'entraînement cognitif, avec ou sans entraînement physique, ont amélioré leur performance dans différents domaines cognitifs (ex : mémoire visuelle,

dénomination, vitesse de traitement, etc.) mesurés à l'aide d'une batterie informatisée. L'entraînement physique n'a toutefois pas mené à des bénéfices au plan cognitif. De plus, il n'y avait pas d'avantage supplémentaire à combiner les deux types d'entraînement. Dans la même veine, l'étude de Linde et Alfermann (2014) menée auprès de 70 personnes âgées de 60 à 75 ans répartis dans quatre groupes (entraînement physique, entraînement cognitif, entraînement combiné, ou groupe contrôle inactif) a révélé des changements positifs au plan de l'attention sélective (test d2) et de la vitesse de traitement (test de substitution de symboles) dans le groupe d'entraînement cognitif et dans le groupe d'entraînement combiné, sans différence significative entre les deux conditions. L'entraînement physique pratiqué seul a quant à lui mené à une amélioration de l'attention sélective uniquement. Finalement, l'étude de Rahe et collaborateurs (2015) réalisée auprès d'un échantillon de 30 personnes âgées entre 55 et 77 ans comportait uniquement deux groupes, soit un groupe d'entraînement cognitif informatisé (deux séances de 90 minutes par semaine ciblant la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives) et un groupe d'entraînement combiné (entraînement cognitif informatisé combiné à un entraînement physique ciblant l'endurance, la force, la flexibilité et l'équilibre). Les participants étaient évalués à l'aide de tests neuropsychologiques avant et après le programme, ainsi qu'un an après la fin de l'intervention. Les résultats ont révélé une interaction significative entre le temps de mesure et le groupe sur une mesure d'attention sélective auditive (test bref d'attention), qui s'explique par une amélioration significative de l'attention sélective dans le groupe d'entraînement combiné seulement lors de la mesure recueillie un an après la fin du programme. Ainsi, l'amélioration des deux groupes était équivalente lors de l'évaluation immédiate post-intervention. Les autres domaines cognitifs évalués (mémoire, fonctions exécutives, notamment) s'amélioraient de manière équivalente entre les groupes suite à l'intervention. Ces résultats suggèrent que les bénéfices cognitifs observés sont influencés par des facteurs différents de l'intervention elle-même. Par exemple, les participants du groupe d'entraînement combiné sont susceptibles d'avoir

maintenu un mode de vie actif pendant la période post-intervention par rapport aux participants du groupe d'entraînement cognitif pratiqué seul. Il importe finalement de noter que les participants n'étaient pas assignés de manière aléatoire dans les différents groupes.

En somme, les résultats des études d'entraînement combiné menées auprès d'ânés sains révèlent des résultats prometteurs, mais toujours équivoques quant aux bénéfices additionnels que pourrait procurer la combinaison de l'entraînement physique et cognitif. La grande hétérogénéité méthodologique dans les différentes études est susceptible d'expliquer en partie les divergences dans les résultats. En effet, la nature des fonctions cognitives ciblées (mémoire, fonctions exécutives, attention, vitesse de traitement, etc.) et la méthode choisie pour les entraîner (entraînement informatisé ou non, individuel ou en groupe, portant sur les stratégies ou ciblant des processus, etc.) sont souvent différentes d'une étude à l'autre. Il en va de même pour les types d'entraînement physique, qui diffèrent quant aux paramètres de la forme physique ciblés par l'entraînement (capacité cardiorespiratoire, force musculaire, flexibilité, équilibre, etc.) ainsi qu'au plan de l'intensité, la fréquence ou la durée. De façon importante, les études diffèrent également quant à la qualité des groupes contrôles ; certaines incluaient des groupes témoins de type liste d'attente (inactifs), d'autres proposaient plutôt des groupes actifs qui participaient à un autre type d'intervention (ex : club de lecture, psychoéducation, activités de loisirs). Cependant, même dans les études avec groupe contrôle actif, le volume d'intervention différait souvent par rapport aux groupes d'intervention.

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DE LA THÈSE

L'association entre le déclin des capacités physiques et des fonctions cognitives chez les personnes âgées est connue. Toutefois, les études conduites jusqu'à présent se sont souvent intéressées qu'à un seul paramètre du fonctionnement physique et à des mesures de cognition globale. Cela rend difficile l'identification de potentielles relations entre différentes capacités physiques et certaines fonctions cognitives spécifiques. La dissociation des fonctions cognitives apparaît primordiale dans la mesure où elles ne déclinent pas de manière uniforme au cours du vieillissement normal et que certaines d'entre elles, en l'occurrence les fonctions exécutives, apparaissent plus fortement prédictives du degré d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. De surcroît, plusieurs études n'ont pas pris en considération les facteurs de risque cardiovasculaires dans l'exploration des associations entre capacités physiques et fonctions cognitives. Pourtant, un nombre important de personnes âgées présente au moins un facteur de risque cardiovasculaire et ces facteurs sont associés au risque de présenter un déclin cognitif ou une démence au cours du vieillissement. Ainsi, le chapitre II de cette thèse présente une première étude dont l'objectif est d'examiner plus avant la contribution de plusieurs paramètres du fonctionnement physique et du fardeau vasculaire dans l'explication du niveau de fonctionnement cognitif au plan de la mémoire, de la vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives. L'hypothèse principale à l'étude est que les performances physiques seraient plus fortement associées au fonctionnement exécutif qu'aux autres fonctions cognitives, et que les facteurs de risque vasculaires pourraient constituer un médiateur partiel dans cette relation.

Différentes approches d'intervention ont été employées pour vérifier le potentiel de plasticité cognitive dans la population âgée. En particulier, l'exercice physique et l'entraînement cognitif constituent deux avenues assez largement explorées dans la littérature, qui ont chacune montré des effets bénéfiques sur le fonctionnement cognitif des aînés. Vu l'association connue entre fonctionnement physique et fonctionnement cognitif, dont le déclin concomitant repose vraisemblablement sur des mécanismes communs, il apparaît raisonnable de penser que la combinaison des deux approches d'intervention pourrait mener à des effets interactifs ou synergétiques, et pourrait ainsi potentialiser l'efficacité de l'intervention. De plus, il serait intéressant de vérifier si la relation entre le fonctionnement physique et cognitif est maintenue ou modifiée suite à l'intervention. Les études d'entraînement combiné réalisées à ce jour présentent une grande hétérogénéité au plan des types d'entraînement privilégiés, et présentent des limites méthodologiques diverses.

L'objectif de la seconde étude de cette thèse, présentée au chapitre III, est d'examiner les effets d'un entraînement multidomaine impliquant à la fois un entraînement physique mixte (aérobie et résistance) et un entraînement cognitif en double-tâche sur les capacités physiques et le fonctionnement cognitif d'aînés en bonne santé.

L'exploration de la relation entre les capacités physiques et les fonctions cognitives après l'intervention permettra de vérifier si les associations sont maintenues suite à l'intervention. L'assignation randomisée des participants aux différentes conditions de l'étude ainsi que l'utilisation d'un devis factoriel où chaque intervention comporte une condition contrôle active, qui comprend des activités semblables à celles proposées dans l'intervention, mais sans leur ingrédient postulé comme étant efficace, constituent des choix méthodologiques qui favorisent la validité interne du devis. Il est attendu que l'entraînement combiné (physique et cognitif) mène à des bénéfices accrus sur les performances cognitives, en particulier sur les fonctions exécutives, que chacune des interventions pratiquée seule.

CHAPITRE II

ARTICLE 1. PHYSICAL FUNCTIONING IS ASSOCIATED WITH PROCESSING SPEED AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN COMMUNITY-DWELLING OLDER ADULTS

Référence : Desjardins-Crépeau, L., Berryman, N., Vu, M., Villalpando, J.M., Kergoat, M.J., Bosquet, L. & Bherer, L. (2014). Physical functioning is associated with processing speed and executive functions in community-dwelling older adults. *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences*, 69(6), pp.837-44. doi: 10.1093/geronb/gbu036.

**Physical Functioning is Associated With Processing Speed and Executive
Functions in Community-Dwelling Older Adults**

Laurence Desjardins-Crépeau^{1,2}

Nicolas Berryman^{2,3}

Thien Tuong Minh Vu^{2,4}

Juan Manuel Villalpando²

Marie-Jeanne Kergoat^{2,4}

Karen Z. H. Li⁵

Laurent Bosquet⁶

Louis Bherer^{2,5}

¹Department of psychology, Université du Québec à Montréal, Canada

²Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Canada

³Department of kinesiology, Université de Montréal, Canada

⁴Faculty of Medicine, Université de Montréal, Canada

⁵Department of Psychology and PERFORM Centre, Concordia University, Montreal,
Canada

⁶Faculté des sciences du sport, Université de Poitiers, France

2.1. ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to examine the association between physical functioning and cardiovascular burden on the cognitive performance of community-dwelling older adults.

Method: Ninety-three adults aged 60 and older completed a medical evaluation by a geriatrician, performance-based physical tests, and neuropsychological assessments. Cognitive composite scores (memory, speed and executive) as well as a physical functioning score were created by averaging standardized z-scores of selected tests. A cardiovascular burden index was also computed by totalling the number of cardiovascular risk factors and diseases.

Results: Multiple hierarchical regression analyses reveal that higher level of physical functioning was significantly associated with greater processing speed and better executive functions, but was not associated with memory performance. These relations were independent of age, sex and level of education. Cardiovascular burden was not significantly associated with any cognitive domain.

Discussion: These results suggest that cognition is related to simple performance-based physical tests and highlight the importance of intervention studies aimed at enhancing cognitive and physical functioning in older adults.

Keywords: Cognition, executive functions, processing speed, physical functioning, cardiovascular risk factors

2.2. INTRODUCTION

Age-related cognitive decline is associated with loss of independence, institutionalization and poor quality of life (Luppa et al., 2010; St John, Montgomery, Kristjansson, & McDowell, 2002). Nevertheless, cognitive decline is not an inevitable outcome of aging. Indeed, a large proportion of older adults maintain a high level of cognitive functioning throughout life. Differences in functional and medical status appear to partly explain these variations in cognitive functioning, but the extent of their contribution remains understudied. Identifying factors that are associated with cognitive functioning could help clarify how cognitive abilities and well being are maintained in old age, and lead to the development of targeted interventions to enhance cognitive performance.

Several studies have reported a relationship between physical functioning and cognition in older adults. For instance, changes in gait rhythm and pace have been respectively associated with decline in episodic memory and executive functions in a non-demented sample of adults aged 70 and older (Verghese, Wang, Lipton, Holtzer, & Xue, 2007). Change in the variability factor of gait was in turn associated with a greater risk of dementia over the 5-year follow-up period. Furthermore, a 20-year longitudinal study of healthy older adults showed a steeper gait speed decline 12 years prior to the occurrence of mild cognitive impairment (Buracchio, Dodge, Howieson, Wasserman, & Kaye, 2010). In addition to gait speed, other physical function parameters have also been linked to cognition. Muscle strength, frequently estimated using handgrip strength, also predicts cognitive performance and dementia risk in older adults (Alfaro-Acha et al., 2006; Boyle, Buchman, Wilson, Leurgans, & Bennett, 2009; Taekema, Gussekloo, Maier, Westendorp, & de Craen, 2010). Motor slowing and muscle strength thus appear to be valid markers of cognitive deterioration. Noticeably, most of these studies used broad measures of general

cognitive functioning, such as MMSE. This does not allow distinguishing between multiple cognitive functions that may differentially be related to physical functioning and not equally impacted by age. Moreover, they typically focused on only one parameter of physical functioning. Rosano and colleagues (2005) used three different tests of physical functioning (gait speed, chair stands, and standing balance) to test their relationship with two cognitive tests that target processing speed and a measure of global cognition. They showed that all tests of physical performance significantly predicted both cognitive tests. Further, they found a stronger relationship between physical performance and speed of processing than between physical performance and a global cognition measure. In the present study, we aimed at extending the range of physical functions and cognitive domains assessed in order to further understand how physical functioning affects specific cognitive functions.

A common explanatory factor likely underlies the co-occurrence of cognitive and physical decline in aging (Christensen, Mackinnon, Korten, & Jorm, 2001). Both cognitive and physical functioning rely mainly on central biological processes that are sensitive to aging. Physical function impairment may reflect a generalized reduction in the efficiency of the central nervous system that simultaneously affects cognitive performance. However, the rate of decline of different cognitive functions during aging is heterogeneous. While crystallized abilities, such as general knowledge and verbal abilities, remain intact or even improve with age, fluid aspects of intellectual functioning appear to be more sensitive to the aging process (Baltes, Staudinger, & Lindenberger, 1999; Park & Gutchess, 2002). Slowing of processing speed is generally acknowledged as a hallmark of cognitive aging (Salthouse, 1996), but a large body of evidence also proposes that executive functions are particularly sensitive to normal aging (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004). Executive functions are higher-level cognitive functions used to perform complex goal-directed tasks that require inhibiting an automatic behaviour, alternating between several tasks or

updating information in working memory. Previous research has highlighted the important contribution of impaired executive functions in the aetiology of functional disability. For example, Cahn-Weiner et al. (2000) showed that executive functioning predicted performance in instrumental activities of daily living (IADL), while memory, language, visuospatial abilities and psychomotor speed did not significantly predict functional status. Similar results were reported in Grigsby and colleagues' study (1998), where executive functions predicted both self-reported and directly-observed ADL and IADL performance (see also Carlson et al., 1999; Johnson, Lui, & Yaffe, 2007). These observations suggest that predicting executive functions may help identify older adults more at risk of IADL decline.

The integrity of brain structure and functions is partly influenced by vascular factors. Since nine older adults out of 10 have at least one cardiovascular risk factor in Canada (Public Health Agency of Canada, 2009), this issue is fundamental for the prediction of cognitive functioning in this population. However, few studies have addressed the contribution of vascular burden in the relationship between physical functioning and cognition. A large body of research has shown that cardiovascular risk factors are associated with cognitive decline and a higher risk of vascular dementia, but also Alzheimer's disease (Whitmer, Sidney, Selby, Johnston, & Yaffe, 2005). Hypertension (Papademetriou, 2005; Tzourio, Dufouil, Ducimetiere, & Alperovitch, 1999), diabetes mellitus (Kuo et al., 2005; McCrimmon, Ryan, & Frier, 2012), coronary heart diseases (Singh-Manoux et al., 2008) and obesity (Whitmer, Gunderson, Barrett-Connor, Quesenberry, & Yaffe, 2005), among others, have been recognised as leading risk factors for dementia and cognitive impairment without dementia, independently of the risk of stroke or major cardiac event (see Duron & Hanon, 2008 for a review). Some studies have shown that the accumulation of factors has a better predictive value of cognitive performance than each factor taken alone (Carmelli et al., 1998; Song, Mitnitski, & Rockwood, 2005; Villeneuve, Belleville,

Massoud, Bocti, & Gauthier, 2009). Therefore, in this study, a cumulative approach was chosen to represent the amount of cardiovascular burden in our participants.

Cardiovascular risk factors have been associated with executive impairment (Hajjar et al., 2009; Pugh, Kiely, Milberg, & Lipsitz, 2003; Raz, Rodrigue, & Acker, 2003). This may be due to a specific vulnerability of prefrontal regions to aging and vascular disease (Gunning-Dixon & Raz, 2000). Executive functioning has further been associated with some aspects of physical functioning, especially gait speed, mobility and falls (Ble et al., 2005; Coppin et al., 2006; Verghese et al., 2002; Yogev-Seligmann, Hausdorff, & Giladi, 2008, but see also Chen, Peronto & Edwards, 2012). These findings suggest that executive functioning may play a specific role in physical functioning and be particularly sensitive to cardiovascular burden.

The goal of this study was to examine the contribution of physical functioning and cardiovascular burden to the cognitive performance of community-dwelling older adults. A theoretically-driven approach was chosen in order to create composite scores that represent three main cognitive domains: memory, processing speed and executive functions. Several performance-based tests were also used to assess physical functioning. Our hypotheses were that physical performances would be associated with cognitive performances, and that executive function would be more strongly related to physical functioning than other cognitive domains. It was also predicted that cardiovascular burden would be related to cognitive functioning.

2.3. METHOD

2.3.1 Participants

One hundred and twenty-seven community-dwelling individuals aged 60 years and older were recruited from public advertisements or the center's database where the research took place. Participants were enrolled in an intervention trial involving cognitive and physical exercise training. To address our specific research hypotheses only the baseline assessments are reported here. A telephone-screening interview was used to assess the eligibility of each candidate. Based on this first contact, participants were excluded if they reported one of the following elements: a history of neurological disease or major surgery in the year preceding the study; auditory or visual impairments that are not corrected; smoking; or severe mobility limitations. Participants that presented evidence of depressive symptoms [Geriatric Depression Scale (GDS) score ≥ 11] or cognitive impairment [Mini-Mental State Examination (MMSE) score ≤ 24] were further excluded, leaving 103 participants in the final sample. The ethical review board of the medical institution where the study took place approved the study. All participants provided informed written consent.

2.3.2 Protocol and measures

Participants took part in three evaluation sessions within a two-week interval. The medical evaluation and baseline cognitive screening measures were collected in the first session. Participants completed the neuropsychological assessments in the second session. Physical functioning tests took place in the third session.

Medical evaluation

Participants completed an exhaustive medical assessment conducted by a geriatrician. The presence or absence of the following medical conditions was identified based on medical history and clinical evaluation: hypertension, diabetes, dyslipidemia, angina, heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, valvular disease, stroke or transient ischemic attack (TIA), thyroid problems, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary embolism, arthritis, osteoporosis, fractures and number of medications. Body mass index (BMI; kg/m^2) and waist circumference were also measured. According to World Health Organization, a BMI $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ and a waist circumference $> 102 \text{ cm}$ for men, and $> 88 \text{ cm}$ for women are associated with increased cardiovascular risk ("Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO Expert Consultation," 2008). Participants were classified as having abnormal BMI or waist circumference according to these cut-off points. Cognitive screening measures included a screening instrument used to assess global cognition and to detect signs of dementia [MMSE; (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)], a measure of verbal concept formation [Similarities subtest of the Wechsler Adults Intelligence Scale III (WAIS-III)] and a measure of short-term and working memory (Digit Span subtest of the WAIS-III). Finally, participants completed the GDS (Yesavage, 1988) and an audition/vision screening questionnaire.

Neuropsychological evaluation

Neuropsychological assessments targeted episodic memory, processing speed and executive functions. Processing speed was assessed with the Digit Symbol Substitution (DSS) subtest of the WAIS-III. In this test, participants had to associate symbols to numbers (1 to 9) by referring to a response key. They must complete as many items possible in 120 seconds. Memory was assessed with the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT). It consisted of five presentations followed by recalls

of a 15-word list, and one presentation and recall of a second 15-word list, immediately followed by a sixth recall trial of the first list. Thirty minutes following this learning phase, a delayed recall of the first list was performed. During the recognition phase of this test, participants had to recognise the 15 words of the first list among distractors. Executive functioning was evaluated with the Color-Word Interference Test (CWIT) of the Delis-Kaplan Executive Functions System (D-KEFS), the Trail Making Test (TMT) and the Baddeley Dual-Task (BDT). The CWIT is based on the Stroop procedure and includes four conditions: 1) in the color naming condition, participants had to name the color of rectangles (blue, green and red); 2) in the reading condition, participants were asked to read color-words printed in black ink; 3) the inhibition condition required participants to inhibit reading the words in order to name the incongruent ink colors in which the words are printed; 4) in the switching condition, participants were asked to alternate between naming the incongruent ink colors and reading the words. This latter condition assessed both inhibition and cognitive flexibility. Time to complete each condition and number of errors were recorded. In part A of the TMT, participants were asked to link circled numbers (from 1 to 25) in serial order with a continuous line as quickly as possible. In part B of the TMT, participants had to link the circles by switching between letters and numbers (1-A-2-B-3-C, etc.) as fast as they could. The total number of errors was also recorded in each condition. The BDT was used to assess attention-sharing abilities. This test is composed of two tasks performed alone, then together: 1) a cancellation task in which participants had to trace as many Xs as possible in 120 seconds by following a specific pattern and 2) a short-term memory task in which they had to repeat digits in serial order during 120 seconds. A dual-task index was computed using the procedure suggested in the scoring manual. A higher score indicated greater dual-task interference. A negative score indicated a better performance in the dual-task condition than in the single task conditions.

Physical function assessment

The physical assessment included the following tests and measures. Gait speed was assessed with the 6-minute Walk Test (6-MWT). Participants were asked to walk the longest distance possible (recorded in meters) in 6 minutes. Functional capacities were assessed with the modified Physical Performance Test (PPT). The test included nine tasks rated from 0 to 4 points, for a maximum score of 36. Seven tasks were timed: 15 meters walk, put on and remove a coat, pick up a coin on the floor, stand up from a chair (5 times), pick up a heavy book from a shelf, climb 9 stairs and standing balance with feet side-by-side, semi-tandem and tandem positions. The other two tasks were: performing a 360° turn and climbing up and down 4 flights of stairs. The Timed Up and Go (TUG) is a marker of functional mobility in older adults (Podsiadlo & Richardson, 1991) and can help predicting risk of falls (Shumway-Cook, Brauer, & Woollacott, 2000). In this test, participants had to stand up from a chair, walk three meters in a straight line, then around a cone, and three meters back to sit back down on the chair, as quickly as possible. Grip strength was assessed with a hand-held dynamometer. The best of three trials with the dominant hand was recorded. Maximum chair stands in 30 seconds was used as a proxy of lower extremity strength.

2.3.3 Statistical analyses

Computation of composite scores

The neuropsychological battery assessed three cognitive domains: memory, speed of processing and executive functioning. All cognitive scores were first transformed in standardized z-scores, and then averaged to provide a composite score. The Memory score included the following components from the RAVLT: total number of words recalled in the 5 trials, immediate recall after interference, delayed recall, recognition

and false recognitions. The Speed score included: DSS score, time to complete color-naming and reading conditions of the CWIT, number of Xs in the single cancellation task of the BDT and time to complete part A of the TMT. Finally, the Executive score included: time to complete inhibition and switching conditions of the CWIT, total number of errors produced in the inhibition and switching conditions of the CWIT, and time to complete part B of the TMT. The dual-task index of the BDT was not included in the Executive composite score because many participants did not show the expected dual-task interference (negative or near 0 scores). Z-scores of timed tests were multiplied by -1 so that a larger z-score represents a better performance.

The composite functional score represents the mean of the standardized z-scores of all physical performance measures: 6MWT, PPT, TUG, grip strength and chair stands. Here again, z-scores of timed tests were transformed so that a larger z-score represents a better performance.

Eleven of the medical conditions assessed are known to exert a deleterious effect on cardiovascular function or are considered to be risk factors for cardiovascular disease: hypertension, diabetes, dyslipidemia, angina, heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, valvular disease, stroke/TIA, abnormal BMI and abnormal waist circumference. As suggested by Song, Mitnitski and Rockwood (2005), an index cardiovascular risk variable was computed to reduce the number of dimensions studied. Thus, the cardiovascular risk score (CVR score) represents the cumulative number of above-listed conditions present for each participant.

We performed Pearson's correlations between the measures included in each composite score (see Table 3 to 6 of the Supplementary material). Each correlation is significant and the large majority of them are moderate (.30-.50) or high (.50 and more), except for the correlation between grip strength and PPT in the Functional

composite score (.17). We also computed Cronbach's alphas to examine the internal consistency of the composite scores. Results show that each score has a strong reliability: Memory score: $\alpha = .877$; Speed score: $\alpha = .791$; Executive score: $\alpha = .806$; Functional score: $\alpha = .826$.

Multiple regression analyses

Multiple hierarchical linear regression analyses were performed to examine whether functional measures and/or cardiovascular risk factors were associated with cognitive performance in three domains: memory, processing speed and executive functioning. Age, years of education, and sex were introduced in a first block of independent variables because these variables are known for their relationship with cognitive performance (see Table 7 of the Supplementary material for correlations between demographic variables and composite scores). The composite Functional score was then added in a second block to assess its relationship with the three outcomes when age, education and sex were controlled for. The third block included the CVR score to determine if this factor explains additional variance in the model. For each block, the significance of the variation of F is considered to see if each set of independent variables explains a significant proportion of the variance. The magnitude of the standardized beta coefficient is also considered in order to understand the relative contribution of each independent variable in explaining our dependant variables.

2.4. RESULTS

Ten participants had incomplete data, which made it impossible to compute composite scores. Hence, the analyses were conducted on the remaining 93 participants (66 women, 27 men; mean age = 71.8 ± 7.1 ; mean years of education =

14.7 ± 3.4). Values over 2.5 standard deviations (SD) on timed cognitive measures (4 conditions of the CWIT and 2 conditions of the TMT) and on all physical tests were replaced by the mean + 2.5 SDs (see Tables 1 and 2 of the supplementary data for descriptive statistics of neuropsychological, physical and medical variables). This method is suggested by Field (2009) to normalize the distribution while preserving the position of the score in the distribution. Across all participants, only 18 measures out of a possible 1023 were outliers and were replaced using this procedure.

Table 1 presents summary results of the hierarchical regressions involving the three neuropsychological scores as dependant variables. Age, education, sex, Functional score and CVR score were included as independent variables in three successive blocks.

Age, education and sex explained 27% of the Memory score ($p < .001$). Neither the Functional score nor the CVR score explained additional variance in the model ($p = ns$). For the Speed score, age, education and sex explained 23% of the variance ($p < .001$). Interestingly, inclusion of the Functional score in the model explained an additional 15% of the variance ($p < .001$). However, CVR score did not explain additional variance in the Speed score ($p = ns$). As for the Executive score, age, education and sex explained 19% of the variance ($p < .001$). As expected, the addition of the Functional score explained more variance, for a total of 33% ($p < .001$). CVR score was not significantly associated with the Executive score ($p = ns$).

Regression coefficients (shown in Table 2) reveal that education and sex were significantly associated with the Memory score (education: $\beta = .244, p = .012$; sex: $\beta = -.505, p < .001$). The Functional score and the CVR score were not significantly related to memory performance in this sample ($p = ns$). As for the Speed score, it was significantly associated with sex ($\beta = -.274, p = .005$) as well as the Functional score

($\beta = .509, p < .001$). However, the Functional score showed the strongest relationship with the Speed score, as revealed by the larger standardized beta coefficient. The Executive score was associated with sex ($\beta = -.243, p = .015$) and the Functional score ($\beta = .557, p < .001$). Once again, standardized beta coefficients indicated that the Functional score was more strongly related to the Executive score than to sex. CVR score appears to be unrelated to the three cognitive scores, as revealed by the non-significant standardized beta coefficients. Each relation involving sex suggested better performance in women compared to men.

2.5. DISCUSSION

The goal of this study was to examine the relationship between physical functioning and cardiovascular burden on memory, processing speed and executive functioning in a sample of 93 community-dwelling older adults. Results showed that higher level of physical functioning was significantly associated with greater processing speed and better executive functions, but was not associated with memory performance. These relations were independent of age, sex and level of education. None of the cognitive domains were significantly associated with cardiovascular burden in this sample.

Other studies have reported that some aspects of physical functioning are associated with cognitive performance. Longitudinal studies conducted with healthy older adults showed that cognitive impairment was preceded by slowing of gait speed and/or tapping speed (Buracchio et al., 2010; Camicioli, Howieson, Oken, Sexton, & Kaye, 1998; Deshpande, Metter, Bandinelli, Guralnik, & Ferrucci, 2009; Marquis et al., 2002). Some studies found that weaker muscle strength was related to poorer general cognition (Alfaro-Acha et al., 2006; Taekema et al., 2010) and higher risk of mild cognitive impairment and dementia (Boyle et al., 2009). In the Health, Aging and

Body Composition Study, all tests of motor performance (walking, standing balance and chair stands) were significant predictors of cognitive performance, with a stronger relation with psychomotor speed (DSST) compared to global cognition (Teng-modified Mini-Mental Status Exam (3MS)) (Rosano et al., 2005). In the present study, we further extended the range of cognitive functions and physical parameters to better represent the complexity of physical functioning and the specificity of cognitive functions. In line with Rosano et al.'s findings, we observed that a score of physical functioning, that includes various performance-based tests of physical capacities, is associated with performance in tests of processing speed. Indeed, many physical tests in our battery were timed and required psychomotor coordination, as did most of the neuropsychological tests included in the Speed score. In this study, the model including demographic variables and the Functional score explained 38% of the variance of processing speed and 33% of the variance of executive performance. Importantly, the physical functioning score explained a significant amount of additional variance after demographic variables were accounted for (15% for speed of processing and 14% for executive functioning), and both cognitive domains were more strongly associated with physical performance than with any other variable.

Processing speed is involved in various activities in everyday life, such as driving (Edwards et al., 2009), and thus can contribute in preserving independent functioning in older age. Moreover, the prediction of executive functioning is of paramount importance since these frontally-mediated mechanisms play a crucial role in independent functioning in the older population. In fact, a growing body of research has identified a specific relationship between executive functioning and instrumental activity of daily living (IADL) (e.g., taking medication, managing money, doing housework, etc.), a widely used measure of functional status in older adults. Cross-sectional and longitudinal studies have shown that executive impairment was a

significant predictor of lower IADL performance, independently of age, education and medical factors (Cahn-Weiner et al., 2000; Carlson et al., 1999; Johnson et al., 2007; Royall, Palmer, Chiodo, & Polk, 2004). Executive functions thus appear to be important markers of functional status in late life, beyond sociodemographic and health-related factors. This highlights the importance of predicting changes in executive functioning in the older population.

The parallel evolution of cognitive and physical functions in older adults population has led some researchers to suggest a common cause for both types of decline (Christensen et al., 2001). Yet, the current state of knowledge does not allow for the identification of specific biological mechanisms responsible for both cognitive and physical impairments, neither a direct causal pathway, in either direction, between them. However, it is likely that age-related changes in the central nervous system, such as reduced white-matter integrity or cerebrovascular damage may underlie physical and cognitive dysfunction. Some brain regions have also been identified as being more sensitive to age-related decline. In particular, prefrontal regions, that play an essential role in the efficacy of executive functions (Stuss & Alexander, 2000), show larger decrements with advancing age (West, 1996). This would partly explain the close link between executive functioning and functional capacities. Nonetheless, a large portion of older adults does not experience cognitive deficits in late life. Longitudinal studies that include brain-imaging data could help clarify the link between brain integrity, physical functioning and cognitive performance, and further identify moderators of decline.

Previous studies have demonstrated a relationship between cardiovascular risk factors and cognitive functioning (Duron & Hanon, 2008; Knopman et al., 2001). The lack of such association in this study can be explained by methodological and conceptual factors. Firstly, most of our participants were relatively healthy and had no or only a

few cardiovascular risk factors or diseases. This may have limited the chance of finding significant associations. Secondly, the effect of each cardiovascular factor on cognition may differ. By choosing a non-weighted method for the computation of cardiovascular factors, we may have overlooked some important distinctions in the relative influence of each medical condition on cognitive performance. Some conditions, such as diabetes and hypertension, appear to be stronger independent predictors of cognition (Duron & Hanon, 2008; Kuo et al., 2005) than others, such as elevated waist circumference (Chu et al., 2009; Dore, Elias, Robbins, Budge, & Elias, 2008), which was very prevalent in our sample. Yet, they all contributed equally to the total score. Thirdly, the evaluation of cardiovascular risk factors and diseases was done in a dichotomous manner (presence versus absence). This method did not allow assessing multiple important parameters, such as duration of the illness, degree of control by medications, or markers of severity (e.g., actual blood pressure, levels of cholesterol, etc.). Perhaps the identification of an association between cardiovascular risk factors or diseases and subtle cognitive deficits in a healthy older adult sample requires a more detailed assessment of medical status. Nevertheless, our results are not totally unexpected given that other studies have identified a relationship between physical and cognitive functioning independently of comorbid medical conditions (Rosano et al., 2005), even in frail older persons (Langlois et al., 2012). This suggests that the association between physical functioning and cognition persists even when cardiovascular burden is accounted for. Future research should examine the relationship between specific parameters of disease (duration, severity, medication, etc.) and cognitive functioning.

The novel contribution of the present study was to extend the comprehension of the relation between physical functioning and cognitive performance by demonstrating that a collection of simple performance-based tests of physical functioning was specifically associated with processing speed and executive functioning in a sample

of independently-living older adults. This issue is not trivial considering the importance of speed and executive functioning in the ability to perform everyday activities, such as driving, preparing a meal, managing finances, etc. Importantly, the identification of such an association between tests of physical performance and cognition suggest that enhancing physical capacities through physical training may improve cognitive functioning. Moreover, the physical tests used in our battery are simple to administer and could be easily implemented in clinical settings to detect persons at risk of cognitive deficits. Longitudinal studies involving brain imaging are required to determine the direction of causality between physical and cognitive functioning and identify shared biological markers of decline.

2.6. ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Dr. Christine Gagnon for statistical and editorial support as well as Dr. Sarah Fraser for helpful comments and edits. This work was supported by a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) grant (#187596). Laurence Desjardins-Crépeau was supported by a doctoral fellowship from the CIHR and Louis Bherer was supported by the Canadian Research Chair Program.

2.7. REFERENCES

- Alfaro-Acha, A., Al Snih, S., Raji, M. A., Kuo, Y. F., Markides, K. S., & Ottenbacher, K. J. (2006). Handgrip strength and cognitive decline in older Mexican Americans. *Journal of Gerontology: Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*, *61*(8), 859-865.
- Baltes, P. B., Staudinger, U. M., & Lindenberger, U. (1999). Lifespan psychology: theory and application to intellectual functioning. *Annual Review of Psychology*, *50*, 471-507.

- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale. *Psychologie & Neuropsychiatrie du vieillissement*, 2(3), 181-189.
- Ble, A., Volpato, S., Zuliani, G., Guralnik, J. M., Bandinelli, S., Lauretani, F., . . . Ferrucci, L. (2005). Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(3), 410-415.
- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Archives in Neurology*, 66(11), 1339-1344.
- Buracchio, T., Dodge, H. H., Howieson, D., Wasserman, D., & Kaye, J. (2010). The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 67(8), 980-986.
- Cahn-Weiner, D. A., Malloy, P. F., Boyle, P. A., Marran, M., & Salloway, S. (2000). Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *The Clinical Neuropsychologist*, 14(2), 187-195.
- Camicioli, R., Howieson, D., Oken, B., Sexton, G., & Kaye, J. (1998). Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*, 50(5), 1496-1498.
- Carlson, M. C., Fried, L. P., Xue, Q. L., Bandeen-Roche, K., Zeger, S. L., & Brandt, J. (1999). Association between executive attention and physical functional performance in community-dwelling older women. *The Journal of Gerontology, Series B: Psychological Sciences & Social Sciences*, 54(5), S262-270.
- Carmelli, D., Swan, G. E., Reed, T., Miller, B., Wolf, P. A., Jarvik, G. P., & Schellenberg, G. D. (1998). Midlife cardiovascular risk factors, ApoE, and cognitive decline in elderly male twins. *Neurology*, 50(6), 1580-1585.
- Chen, T. Y., Peronto, C. L., & Edwards, J. D. (2012). Cognitive function as a prospective predictor of falls. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 67(6), 720-728.
- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A., & Jorm, A. F. (2001). The "common cause hypothesis" of cognitive aging: evidence for not only a common factor but also specific associations of age with vision and grip strength in a cross-sectional analysis. *Psychology and Aging*, 16(4), 588-599.
- Chu, L. W., Tam, S., Lee, P. W., Yik, P. Y., Song, Y., Cheung, B. M., & Lam, K. S. (2009). Late-life body mass index and waist circumference in amnesic mild

- cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(1), 223-232.
- Coppin, A. K., Shumway-Cook, A., Saczynski, J. S., Patel, K. V., Ble, A., Ferrucci, L., & Guralnik, J. M. (2006). Association of executive function and performance of dual-task physical tests among older adults: analyses from the InChianti study. *Age and Ageing*, 35(6), 619-624.
- Deshpande, N., Metter, E. J., Bandinelli, S., Guralnik, J., & Ferrucci, L. (2009). Gait speed under varied challenges and cognitive decline in older persons: a prospective study. *Age and Ageing*, 38(5), 509-514.
- Dore, G. A., Elias, M. F., Robbins, M. A., Budge, M. M., & Elias, P. K. (2008). Relation between central adiposity and cognitive function in the Maine-Syracuse Study: attenuation by physical activity. *Annals of Behavioral Medicine*, 35(3), 341-350.
- Duron, E., & Hanon, O. (2008). Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Journal of Vascular Health and Risk Management*, 4(2), 363-381.
- Edwards, J. D., Myers, C., Ross, L. A., Roenker, D. L., Cissell, G. M., McLaughlin, A. M., & Ball, K. K. (2009). The longitudinal impact of cognitive speed of processing training on driving mobility. *The Gerontologist*, 49(4), 485-494.
- Field, A. (2009). Exploring assumptions. *Discovering statistics using SPSS* (3rd ed., pp. 131-165). London: Sage.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Grigsby, J., Kaye, K., Baxter, J., Shetterly, S. M., & Hamman, R. F. (1998). Executive cognitive abilities and functional status among community-dwelling older persons in the San Luis Valley Health and Aging Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(5), 590-596.
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, 14(2), 224-232.
- Hajjar, I., Yang, F., Sorond, F., Jones, R. N., Milberg, W., Cupples, L. A., & Lipsitz, L. A. (2009). A novel aging phenotype of slow gait, impaired executive function, and depressive symptoms: relationship to blood pressure and other cardiovascular risks. *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(9), 994-1001.
- Johnson, J. K., Lui, L. Y., & Yaffe, K. (2007). Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *The*

Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences & Medical Sciences, 62(10), 1134-1141.

- Knopman, D., Boland, L. L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., . . . Folsom, A. R. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 56(1), 42-48.
- Kuo, H. K., Jones, R. N., Milberg, W. P., Tennstedt, S., Talbot, L., Morris, J. N., & Lipsitz, L. A. (2005). Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(7), 1154-1161.
- Langlois, F., Vu, T. T., Kergoat, M. J., Chasse, K., Dupuis, G., & Bherer, L. (2012). The multiple dimensions of frailty: physical capacity, cognition, and quality of life. *International Psychogeriatrics*, 24(9), 1429-1436.
- Luppa, M., Luck, T., Weyerer, S., Konig, H. H., Brahler, E., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. *Age and Ageing*, 39(1), 31-38.
- Marquis, S., Moore, M. M., Howieson, D. B., Sexton, G., Payami, H., Kaye, J. A., & Camicioli, R. (2002). Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of Neurology*, 59(4), 601-606.
- McCrimmon, R. J., Ryan, C. M., & Frier, B. M. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*, 379(9833), 2291-2299.
- Papademetriou, V. (2005). Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature. *Geriatrics*, 60(1), 20-22, 24.
- Park, D. C., & Gutches, A. H. (2002). Aging, cognition, and culture: a neuroscientific perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 859-867.
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142-148.
- Public Health Agency of Canada, G. o. C. (2009). *Tracking Heart Disease and Stroke in Canada*.
- Pugh, K. G., Kiely, D. K., Milberg, W. P., & Lipsitz, L. A. (2003). Selective impairment of frontal-executive cognitive function in african americans with cardiovascular risk factors. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(10), 1439-1444.

- Raz, N., Rodrigue, K. M., & Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience, 117*(6), 1169-1180.
- Rosano, C., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Brach, J., Visser, M., . . . Newman, A. B. (2005). Association between physical and cognitive function in healthy elderly: the health, aging and body composition study. *Neuroepidemiology, 24*(1-2), 8-14.
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2004). Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. *Journal of the American Geriatrics Society, 52*(3), 346-352.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review, 103*(3), 403-428.
- Shumway-Cook, A., Brauer, S., & Woollacott, M. (2000). Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Physical Therapy, 80*(9), 896-903.
- Singh-Manoux, A., Sabia, S., Lajnef, M., Ferrie, J. E., Nabi, H., Britton, A. R., . . . Shipley, M. J. (2008). History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: the Whitehall II study. *European Heart Journal, 29*(17), 2100-2107.
- Song, X., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2005). Index variables for studying outcomes in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology, 25*(4), 196-204.
- St John, P. D., Montgomery, P. R., Kristjansson, B., & McDowell, I. (2002). Cognitive scores, even within the normal range, predict death and institutionalization. *Age and Ageing, 31*(5), 373-378.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research, 63*(3-4), 289-298.
- Taekema, D. G., Gussekloo, J., Maier, A. B., Westendorp, R. G., & de Craen, A. J. (2010). Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old. *Age and Ageing, 39*(3), 331-337.
- Tzourio, C., Dufouil, C., Ducimetiere, P., & Alperovitch, A. (1999). Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology, 53*(9), 1948-1952.
- Verghese, J., Buschke, H., Viola, L., Katz, M., Hall, C., Kuslansky, G., & Lipton, R. (2002). Validity of divided attention tasks in predicting falls in older

- individuals: a preliminary study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(9), 1572-1576.
- Verghese, J., Wang, C., Lipton, R. B., Holtzer, R., & Xue, X. (2007). Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(9), 929-935.
- Villeneuve, S., Belleville, S., Massoud, F., Bocti, C., & Gauthier, S. (2009). Impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(4), 375-381.
- . Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO Expert Consultation. (2008) Retrieved August, 15, 2013, from http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501491_eng.pdf
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272-292.
- Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Barrett-Connor, E., Quesenberry, C. P., Jr., & Yaffe, K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*, 330(7504), 1360.
- Whitmer, R. A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S. C., & Yaffe, K. (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 64(2), 277-281.
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 709-711.
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*, 23(3), 329-342.

Table 1. Summary of Regression Analyses Predicting Cognitive Composite Scores

	R^2	ΔR^2	ΔF
Memory			
Model 1	.270	.270	10.996*
Model 2	.295	.025	3.085
Model 3	.295	.000	.008
Speed			
Model 1	.229	.229	8.806*
Model 2	.379	.150	21.311*
Model 3	.381	.002	.293
Executive			
Model 1	.191	.191	6.984*
Model 2	.334	.143	18.932*
Model 3	.356	.022	3.015

Note. Model 1 = Age, education and sex; Model 2 = Age, education, sex and functional score; Model 3 = Age, education, sex, functional score and cardiovascular risk score; * $p < .05$

Table 2. Regression Coefficients of the Demographic, Functional and Cardiovascular Predictors of Cognitive Composite Scores

	β	<i>B</i>	<i>p</i>
Memory			
Age	-.020	-.002	.846
Education	.244	.052	.012*
Sex	-.505	-.792	< .001*
Functional score	.200	.190	.108
CVR score	.009	.004	.929
Speed			
Age	-.158	-.015	.101
Education	.171	.035	.057
Sex	-.274	-.417	.005*
Functional score	.509	.468	< .001*
CVR score	.051	.023	.590
Executive			
Age	-.119	-.012	.226
Education	.146	.031	.110
Sex	-.243	-.385	.015*
Functional score	.557	.533	< .001*
CVR score	.166	.079	.086

Note. CVR = Cardiovascular risk; **p* < .05

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table 1. Descriptive Statistics of Demographic, Medical and Physical Measures

Characteristics	n = 93
Demographics	
Age, $M \pm SD$	71.8 \pm 7.1
Sex, $F (M)$	66 (27)
Years of education, $M \pm SD$	14.7 \pm 3.4
Medical Variables	
Hypertension, n	47
Diabetes mellitus, n	12
Dyslipidemia, n	32
Heart failure, n	1
Arrhythmia, n	3
Angina, n	5
Valvular disease, n	1
History of myocardial infarction, n	4
Chronic obstructive pulmonary disease, n	8
Asthma, n	12
Pulmonary embolism, n	1
History of stroke, n	2
Thyroid problems, n	23
Osteoarthritis, n	48
Osteoporosis, n	18
History of fractures, n	27
Number of medications, $M \pm SD$	4.8 \pm 3.5
Abnormal waist circumference, n	66
Abnormal BMI, n	33
GDS, $score$	3.2 \pm 2.8
Physical Measures	
6-minute walk test, $meters$	507.2 \pm 81.6
Physical performance test, $score$	32.0 \pm 3.2
Timed up and go, s	6.9 \pm 1.6
Grip strength, kg	38.6 \pm 13.9
Chair stands, $nb repetitions$	12.9 \pm 3.5

Note. BMI = Body Mass Index; GDS = Geriatric Depression Scale

Table 2. Descriptive Statistics of Cognitive Screening Measures and Neuropsychological Tests

	n = 93
Cognitive Screening Measures	
MMSE, <i>score</i>	28.8 ± 1.2
Similarities, <i>score</i>	22.6 ± 5.0
Digit span forward, <i>score</i>	9.3 ± 2.2
Digit span backward, <i>score</i>	6.5 ± 1.9
Digit span total, <i>score</i>	15.8 ± 3.5
Neuropsychological Tests	
DSS, <i>score</i>	58.5 ± 13.8
RAVLT – Total 5 trials, <i>nb words</i>	50.9 ± 10.0
RAVLT – Immediate recall, <i>nb words</i>	10.7 ± 2.9
RAVLT – Delayed recall, <i>nb words</i>	11.0 ± 2.9
RAVLT – Recognition, <i>nb words</i>	14.2 ± 1.1
RAVLT – False recognition, <i>nb words</i>	1.5 ± 2.1
CWIT – Color-naming, <i>s</i>	31.5 ± 5.5
CWIT – Color-naming, <i>errors</i>	.5 ± 1.0
CWIT – Reading, <i>s</i>	22.1 ± 3.2
CWIT – Reading, <i>errors</i>	.1 ± .3
CWIT – Interference, <i>s</i>	63.7 ± 15.9
CWIT – Interference, <i>errors</i>	1.6 ± 2.0
CWIT – Switching, <i>s</i>	65.6 ± 18.3
CWIT – Switching, <i>errors</i>	2.5 ± 2.5
CWIT – Inhibition cost, <i>s</i>	36.9 ± 14.2
CWIT – Switching cost, <i>s</i>	38.9 ± 16.7
TMT – Part A, <i>s</i>	40.1 ± 13.2
TMT – Part A, <i>errors</i>	.3 ± .5
TMT – Part B, <i>s</i>	91.4 ± 35.9
TMT – Part B, <i>errors</i>	.4 ± .7
BDT – Cancellation single task, <i>nb X</i>	160.1 ± 27.2
BDT – Cancellation dual task, <i>nb X</i>	152.7 ± 30.5
BDT – DT index	44.1 ± 12.2

Note. MMSE = Mini-Mental State Examination; DSS = Digit Symbol Substitution; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; CWIT = Color-Word Interference Test; TMT = Trail Making Test; BDT = Baddeley Dual-Task

Table 3. Correlations Between Measures Included in the Memory Composite Score

	Total words recalled	RAVLT - Measures			False recognitions
		Immediate recall	Delayed recall	Recognitions	
Total words recalled	1.000				
Immediate recall	.812**	1.000			
Delayed recall	.785**	.867**	1.000		
Recognitions	.394**	.359**	.478**	1.000	
False recognitions	-.596**	-.575	-.621**	-.234*	1.000

Note. RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; * $p < .05$; ** $p < .01$

Table 4. Correlations Between Measures Included in the Speed Composite Score

	DSS (score)	CWIT – Color naming (s)	CWIT – Reading (s)	BDT – Xs single condition	TMT – Part A (s)
DSS (score)	1.000				
CWIT – Color naming (s)	-.422**	1.000			
CWIT – Reading (s)	-.339**	.657**	1.000		
BDT – Xs single condition	.401**	-.508**	-.538**	1.000	
TMT – Part A (s)	-.413**	.360**	.316**	-.329**	1.000

Note. DSS = Digit Symbol Substitution; CWIT = Color-Word Interference Test; BDT = Baddeley Dual-Task; TMT = Trail Making

Test * p < .05; ** p < .01

Table 5. Correlations Between Measures Included in the Executive Composite Score

	CWIT – Inhibition (s)	CWIT – Switching (s)	CWIT – Inhibition (errors)	CWIT – Switching (errors)	TMT – Part B (s)
CWIT – Inhibition (s)	1.000				
CWIT – Switching (s)	.637**	1.000			
CWIT – Inhibition (errors)	.595**	.308**	1.000		
CWIT – Switching (errors)	.434**	.646**	.292**	1.000	
TMT – Part B (s)	.502**	.563**	.236*	.350**	1.000

Note. CWIT = Color-Word Interference Test; TMT = Trail Making Test * p < .05; ** p < .01

Table 6. Correlations Between Measures Included in the Functional Composite Score

	6-MWT (meters)	PPT (score)	TUG (s)	Chair stands (nb)	Grip strength (kg)
6-MWT (meters)	1.000				
PPT (score)	.675**	1.000			
TUG (s)	-.777**	-.745**	1.000		
Chair stands (nb)	.544**	.495**	-.579**	1.000	
Grip strength (kg)	.320**	.170	-.319**	.263*	1.000

Note. 6-MWT = 6-Minute Walk Test; PPT = Physical Performance Test; TUG = Timed Up and Go; * p < .05; ** p < .01

Table 7. Correlations Between Demographic Variables And Composite Scores

	Age	Sex	Education	Memory score	Speed score	Executive score	Functional score	CVR score
Age	1.000							
Sex	.065	1.000						
Education	-.040	.070	1.000					
Memory score	-.141	-.418**	.263*	1.000				
Speed score	-.379**	-.089	.295**	.385**	1.000			
Executive score	-.342**	-.034	.283**	.483**	.636**	1.000		
Functional score	-.397**	.355**	.270**	.092	.502**	.497**	1.000	
CVR score	.114	.050	-.009	-.094	-.168	-.064	-.365**	1.000

Note. CVR = Cardiovascular Risk; * $p < .05$; ** $p < .01$

CHAPITRE III

ARTICLE 2. EFFECTS OF COMBINED PHYSICAL AND COGNITIVE TRAINING ON FITNESS AND NEUROPSYCHOLOGICAL OUTCOMES IN HEALTHY OLDER ADULTS

Référence : Desjardins-Crépeau, L., Berryman, N., Fraser, S.A., Vu, T.T.M., Kergoat, M.-J., Li, K.Z.H., Bosquet, L. & Bherer, L. (2016). Effects of Combined Physical and Cognitive Training on Fitness and Neuropsychological Outcomes in Healthy Older Adults. *Clinical Interventions in Aging*, 11, pp. 1287-1299. doi : 10.2147/CIA.S115711

**Effects of Combined Physical and Cognitive Training on Fitness and
Neuropsychological Outcomes in Healthy Older Adults**

Laurence Desjardins-Crépeau^{1,2}

Nicolas Berryman^{2,3}

Sarah A. Fraser⁴

Thien Tuong Minh Vu^{5,6}

Marie-Jeanne Kergoat^{2,6}

Karen Z. H. Li⁷

Laurent Bosquet⁸

Louis Bherer^{2,7}

¹Department of psychology, Université du Québec à Montréal, Canada

²Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Canada

³Department of Sports Studies, Bishop's University, Canada

⁴Interdisciplinary School of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Canada

⁵Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Canada

⁶Faculty of Medicine, Université de Montréal, Canada

⁷Department of Psychology and PERFORM Centre, Concordia University, Montreal,
Canada

⁸Faculté des sciences du sport, Université de Poitiers, France

3.1. ABSTRACT

Purpose: Physical exercise and cognitive training have both shown to enhance cognition among older adults. However, few studies have looked at the potential synergetic effects of combining physical and cognitive training in a single study. Prior trials on combined training have led to interesting yet equivocal results. The aim of this study was to examine the effects of combined physical and cognitive interventions on physical fitness and neuropsychological performance in healthy older adults.

Participants and methods: Seventy-six participants were randomly assigned to one of four training combinations using a 2 x 2 factorial design. The physical intervention was a mixed aerobic/resistance training program and the cognitive intervention was a dual-task training program. Stretching/toning exercises and computer lessons were used as active control conditions. Physical and cognitive measures were collected pre- and post-intervention.

Results: All groups showed equivalent improvements in measures of functional mobility. The aerobic-strength condition led to larger effect size in lower body strength, independently of cognitive training. All groups showed improved speed of processing and inhibition abilities, but only participants that took part to the dual-task training, independently of physical training, showed increased task-switching abilities. The level of functional mobility after intervention was significantly associated with task-switching abilities.

Conclusion: Combined training did not yield synergetic effects. However, dual-task training did led to transfer effects on executive performance in neuropsychological tests. Both aerobic/strengthening and stretching/toning exercises can improve functional mobility in older adults.

Keywords: Aging, Combined intervention, Physical performance, Cognitive performance, Dual-task, Executive functions

3.2. INTRODUCTION

Aging is often accompanied by physiological changes that can lead to decline in physical and cognitive capacities, often resulting in loss of autonomy or institutionalization. In the last 20 years, a large body of research has been oriented towards finding effective ways to enhance cognitive functioning in older adults, or to prevent cognitive decline. Among them, physical exercise and cognitive training have demonstrated important benefits for cognitive functioning in the older adults population (Ballesteros, Kraft, Santana, & Tziraki, 2015; Bherer, 2015; Hertzog, Kramer, Wilson, & Lindenberger, 2009). However, only recently have researchers investigated the potential synergetic effect of combining more than one approach for preventing cognitive decline and enhancing cognitive abilities. The present study aims at examining the effects of the combination of a physical training regimen and a cognitive training intervention on cognitive performance in healthy older individuals.

Many studies have reported that physical activity is associated with better cognitive functions in cross-sectional studies (Dupuy et al., 2015; Etnier, Nowell, Landers, & Sibley, 2006; Voelcker-Rehage, Godde, & Staudinger, 2010) as well as longitudinal studies (D. E. Barnes, Yaffe, Satariano, & Tager, 2003). A meta-analysis of prospective studies recently reported that regular practice of physical activity was associated with a 35% to 38% reduction in the risk of cognitive decline and dementia (Sofi et al., 2011). Results from intervention studies provide additional support to the notion that physical exercise can lead to cognitive improvement in older adults. Significant improvements in cognition after aerobic exercise has been reported (Smith et al., 2010), and it seems that some executive functions appear to benefit more from physical training than other cognitive functions (Barnes, Berse, & Dutke, 2011; S. Colcombe & Kramer, 2003; Hall, Smith, & Keele, 2001; Kramer et

al., 1999). Brain imaging studies have reported an association between exercise intervention or regular practice of exercise and repletion of brain volume loss and increased activation in frontal and parietal cortices (S. J. Colcombe et al., 2006; S. J. Colcombe et al., 2004). Increase in cardiovascular fitness has largely been identified as a fundamental mechanism for the cognitive enhancement, (Kramer et al., 2002) but increasing evidence suggest that strength training also exerts beneficial physiological transformations that can boost cognition (Berryman et al., 2014; Chang, Pan, Chen, Tsai, & Huang, 2012; Liu-Ambrose, Nagamatsu, Voss, Khan, & Handy, 2012). Thus, the most recent approaches in designing physical intervention studies lean towards mixed programs that combine aerobic and resistance training regimens.

Several studies have reported increased cognitive performance after cognitive training in older adults (Belleville & Bherer, 2012; Lustig, Shah, Seidler, & Reuter-Lorenz, 2009; Mowszowski, Batchelor, & Naismith, 2010), although the extent to which the benefits transfer to non-trained tasks is still a matter of debate (Lee et al., 2012; Lussier, Brouillard, & Bherer, 2015). Nevertheless, it seems safe to suggest that computerized cognitive training represents an effective way to improve specific cognitive functions or mechanisms. In its more general format, computerized cognitive training uses structured training programs with appropriate feedback to induce improvement in a specific task. It is generally assumed that observing improvement in a transfer task, different than the one used for training, suggests skill learning or improved cognitive functions or process, beyond the learning of a simple stimulus-response association. Many studies have reported that cognitive training can improve a variety of cognitive abilities or processes, such as memory (Boron, Turiano, Willis, & Schaie, 2007; Rebok, Carlson, & Langbaum, 2007; Verhaeghen, Marcoen, & Goossens, 1992), working memory (Brehmer, Westerberg, & Backman, 2012; Li et al., 2008), attention and speed of processing (Edwards et al., 2005;

Roemaker, Cissell, Ball, Wadley, & Edwards, 2003), as well as executive control (Bherer et al., 2005; Kramer, Larish, & Strayer, 1995; Lussier et al., 2015).

Accumulating evidence thus suggests that physical exercise interventions and cognitive training can boost cognitive function in older adults. However, a limited number of studies have looked at the additional or interactive effects of both types of training in a single trial, and many of them were conducted with a cognitively impaired population (Coelho et al., 2013; Schwenk, Zieschang, Oster, & Hauer, 2010; Suzuki et al., 2012). From a preventive perspective, it seems important to examine the effects of combined interventions on the cognitive performance of healthy older adults. Combined training intervention studies that were conducted with healthy older participants have led to mixed results so far. Some studies showed evidence for significant benefits of the combined condition over the single-domain training (Fabre, Chamari, Mucci, Masse-Biron, & Prefaut, 2002), and even sustained gains in cognitive performance for the combined training group 5 years after the termination of the intervention (Oswald, Gunzelmann, Rupperecht, & Hagen, 2006). On the other hand, other studies reported no additional cognitive enhancement after combined training when compared to cognitive training alone (Linde & Alfermann, 2014; Shatil, 2013).

Taken together, results from intervention studies combining both physical and cognitive training remain equivocal in terms of potential added value of doing both physical and cognitive training rather than each one alone. The heterogeneity of study designs and type of physical and cognitive training likely explain these mixed results. One important factor that could greatly contribute to heterogeneity is that most cognitive interventions were multicomponent by nature, targeting several cognitive domain or functions, some of which are less sensitive to physical activity intervention

(e.g., memory), than others (e.g., executive control). Literature has shown that both physical exercise and cognitive training interventions seem to be particularly effective in improving executive functions (Brehmer et al., 2012; S. Colcombe & Kramer, 2003; Jaeggi, Buschkuhl, Jonides, & Perrig, 2008; Karbach, Mang, & Kray, 2010). Executive functions are frontally-mediated functions involved in complex goal-oriented behaviour that encompass different mechanisms such as inhibiting an automatic response, alternating between multiple tasks, updating information in working memory, or coordinating several tasks (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerter, 2000). It has been reported that executive functioning can be altered early in the course of aging and this has often been recognized as a significant predictor of preserved instrumental activities of daily living (IADL), like preparing meals, managing finances, doing housework or taking medications (Bell-McGinty, Podell, Franzen, Baird, & Williams, 2002; Cahn-Weiner, Malloy, Boyle, Marran, & Salloway, 2000; Carlson et al., 1999; Johnson, Lui, & Yaffe, 2007; Royall, Palmer, Chiodo, & Polk, 2004). These functions thus play an essential role in independent functioning in older adults. Among executive functions, the ability to coordinate several tasks, which implies to divide the attention on multiple tasks, has received a great amount of interest in the past decades, especially in older adults. Attention-sharing abilities decline with age (Holtzer, Stern, & Rakitin, 2005; Verhaeghen & Cerella, 2002) but are still required in a variety of everyday tasks. In fact, divided attention is involved in complex motor tasks such as walking, and deficits in the ability to coordinate several tasks is associated with increasing risk of falls (Springer et al., 2006; Woollacott & Shumway-Cook, 2002). Improving executive control of attention would therefore be a promising way to foster autonomy and well-being among aging individuals and should thus be a primary focus in intervention studies. However, trials conducted so far have not put forward executive functions as the main target for cognitive and physical training. Moreover, the training regimens were not always based on validated and published approaches. In the present study, a dual-task training was chosen as the cognitive training because of its effectiveness in

improving executive control of attention. In fact, studies involving a dual-task paradigm have demonstrated a training-induced improvement in attention-sharing abilities in older adults with transfer in similar untrained tasks (Bherer et al., 2005, 2006, 2008; Kramer et al., 1995; Liepelt, Strobach, Frensch, & Schubert, 2011). Furthermore, while many studies have reported near transfer (to a task with similar response requirements), a recent study accounted for a more distal transfer after 5 sessions of dual-task training, with transfer effects extending to an untrained task that involved different stimuli and response modalities (Lussier, Gagnon, & Bherer, 2012).

In addition, the implementation of active control conditions is of major importance in intervention studies to ensure that observed effects are driven by the active ingredient of the training rather than any other feature of the intervention. Some studies conducted thus far have compared intervention groups to passive control groups that remain on a waiting list and do not interact with the other participants or the experimenters during the intervention period (Linde & Alfermann, 2014). This leads to increased social interactions for the training groups compared to controls (Safer & Hugo, 2006). Controlling exposure to social interaction is paramount especially if the combined interventions lead to greater social interaction (up to twice as much in some studies) than each condition alone, as was the case in previous reports (Fabre et al., 2002; Shatil, 2013). These questions have already been raised by Rahe et al. (2015) but their non-randomized combined intervention with two small groups (cognitive training and combined cognitive and physical training) did not address adequately these limitations.

In the present study, two active control conditions were designed for both the physical and the cognitive training interventions respectively. We used a 2 x 2

factorial design to create four possible combinations of conditions. By doing so, we ensured that every participant received the same amount of social interaction and exposure to laboratory environment and staff in each condition of the study. In addition, the cognitive intervention targeted only one domain (executive control) and function (dual-task) and was based on an extensive literature supporting its efficacy to improve attentional control (Bherer et al., 2005, 2006, 2008; Kramer et al., 1995; Liepelt et al., 2011). The mixed aerobic and strengthening physical training was also designed based on previous studies suggesting its enhancing effects on cognition (Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013). The goal of the study was to examine the potential synergetic effect of a combined physical and cognitive intervention on fitness and neuropsychological outcomes in a sample of healthy sedentary older adults. It was hypothesized that combined physical exercise and cognitive training targeting dual-task processing would lead to better executive functioning than each intervention alone.

3.3. METHOD

3.3.1 Participants

Participants were recruited from public advertisements (flyers, newspapers) and from the research center's participant pool. A telephone-based screening interview was used to assess the eligibility of each candidate. Exclusion criteria were: history of neurological disease or major surgery in the year preceding the study, auditory or visual impairments that were not corrected, smoking, severe mobility limitations, or any other contraindication to perform physical activity, being currently engaged in any type of structured physical activity. A total of 136 community-dwelling

individuals, 60 years and older, were enrolled in this trial. Eleven withdrew prior to the first pre-test assessment, leaving 125 participants in the sample.

Among the 125 participants who were enrolled in the study, 91 completed the program. Among those, three participants failed to participate in the post-test evaluations and two had invalid data due to illness at post-test examinations and were thus excluded from analyses. Finally, 10 participants were excluded due to high score on the Geriatric depression scale (Yesavage, 1988) (GDS score > 11; a score suggestive of mild or moderate depression), leaving 76 participants in the final sample. Table 1 summarizes participants' baseline characteristics. The study was approved by the ethical review board of the medical institution where the study took place and all participants provided written informed consent.

Medical evaluation and cognitive screening measures

Participants went through an exhaustive medical assessment conducted by a geriatrician. Multiple medical conditions related to cardiovascular and pulmonary diseases, musculoskeletal and gastrointestinal disorders were identified as present or absent. For the scope of the present study, only cardiovascular risk (CVR) factors, known to influence the integrity of brain structures and functions, are presented. Based on a previous study (Desjardins-Crepeau et al., 2014), a CVR score that represents the sum of the following conditions: hypertension, dyslipidemia, diabetes, angina, heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, valvular disease, stroke/transient ischemic attack, abnormal body-mass index ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) and abnormal waist circumference ($> 102 \text{ cm}$ for men, and $> 88 \text{ cm}$ for women) was computed. Cognitive screening included a measure of global cognition (Mini-mental state evaluation [MMSE]), (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) a measure of verbal concept formation (Similarities subtest of the Wechsler Adults Intelligence Scale III [WAIS-III]), (Wechsler, 1997) a measure of processing speed (Digit Coding subtest of

the WAIS-III) and a measure of short-term and working memory (Digit Span subtest of the WAIS-III).

3.3.2 Protocol

All participants completed one of the 4 combinations of physical exercise and cognitive training programs. The physical exercise component was either a mixed aerobic and resistance training program (AR) or its control condition composed of stretching and toning exercises (ST). The cognitive component was either a dual-task training program (DT) or computer lessons (CL) as a control condition. The study was carried on in waves of 16 to 32 participants randomly assigned to one of the four training combinations using the website randomization.com. The training took place in subgroups of 4 to 8 participants at a time.

Intervention

The intervention consisted of 3 sessions per week for a duration of 12 weeks, which included two 60-minute sessions of physical exercise interspersed by one 60-minute cognitive stimulation session, for a total of 24 physical training sessions and 12 cognitive training sessions. Participants were considered as having completed the training program if they attended to a minimum of 75% of the training sessions in each type of training, that is a minimum of 18 physical exercise sessions and 9 cognitive training sessions.

Physical training

The physical exercise training programs took place in a gymnasium located in a geriatric hospital institution and were supervised by a certified kinesiologist.

Mixed aerobic-resistance training (AR). The AR training program was primarily intended to increase the participants' cardiorespiratory fitness and lower-body muscle strength. Each one-hour session started with a 5-minute warm-up, followed by a 15-minute resistance training using resistance cables and targeting multiple lower-body muscle groups (quadriceps, hamstrings, hip extensors and flexors, ankle plantar flexors, etc.). Then participants were taking part to the 30-minute cardiovascular training portion on a treadmill, during which they were asked to walk and maintain a moderate to high intensity of effort on the Borg scale of perceived exertion (Borg, 1998). The intensity of exercise gradually increased over the sessions by augmenting the slope of the treadmill and the resistance of the cables. The kinesiologist constantly monitored the level of effort and tiredness of participants in order to adjust exercise intensity accordingly. The session ended with a five-minute cool down period.

Stretching and toning exercises (ST). This program involved a series of exercises aiming at improving flexibility and general motor skills without a specific focus on increasing cardiorespiratory capacity or strength. After a 5-minute warm-up on the machine of their choice, participants performed stretching exercises, based on Stanziano et al. (Stanziano, Roos, Perry, Lai, & Signorile, 2009), that targeted the entire body for 50 minutes. A large part of the exercises were performed in a seated position. The session ended with a 5-minute relaxation session on a yoga mat.

Cognitive training

Dual-task training (DT). Each weekly session of DT training took place in a room with 10 computer stations and was supervised by a student in neuropsychology. Participants were trained on a computerized visual dual-task analog to the one used in several previous studies (Bherer et al, 2005, 2008). The task consisted of two visual discrimination tasks performed separately and concurrently. The first task was a number discrimination task (3, 5, 8) and the second was a shape discrimination task

(circle, square, diamond). Participants had to respond to the number or shapes presented on the screen with a key press on the appropriate button identified on the keyboard. The dual-task was made of four different blocks, each containing different types of trials. Each task was performed alone in the two first blocks, named single pure (SP) blocks (numbers, then shapes). In the single mixed (SM) blocks, participants still had to perform one task at a time, but they were unaware of the nature of the stimuli that would appear on the screen (number OR shape) at each trial. Finally, in the dual mixed (DM) blocks, the two tasks had to be performed at the same time at each trial. Participants were instructed to avoid prioritizing one task over the other and to provide an answer using the keyboard as quickly and accurately as possible. Each training session involved 72 SP trials, 240 SM trials, and 864 DM trials. The training task provided continuous feedback of performances during the DM blocks. Feedback was provided with a histogram that changed color (green, yellow, red) to inform participants on their response speed. The goal was to maintain the bar of the histogram in the green zone and to avoid it becoming red. The color of the histogram is determined by the average reaction time of the last three trials of the DM block that is compared to the median reaction time of the SM block. Thus, when the average reaction time of the three previous trials is closer to the median reaction time of the SM block, the histogram became green. In addition to this continuous feedback on speed, a histogram informing on the progression with regard to speed and accuracy was presented on the screen at the end of each session. Such adapted and continuous feedback represents a hallmark of effective cognitive training because it favours the acquisition of a skill rather than promoting a specific stimulus-response mapping through extensive practice.

Computer lessons (CL). The CL condition consisted of introductory exercises to computers and diverse software (eg, Word, Excel), as well as an initiation to Internet (search engines, web sites, online games, etc.). These sessions took place in

the same computer room as the DT training program and were taught by a student in neuropsychology.

3.3.3 Outcome measures

Participants took part in three pre-test evaluation sessions within a two-week interval before the beginning of the intervention. Medical and screening cognitive measures were collected in the first session, neuropsychological assessment was completed during the second session and physical functioning tests took place in the third session. Two post-test evaluation sessions (neuropsychological and physical assessments) were completed within two weeks following the training programs. The evaluators at both pre and post-tests were blind to the group membership of participants.

Neuropsychological assessment

Neuropsychological assessment targeted memory, processing speed and executive functions (see Lezak, Howison, Bigler, & Tranel, 2012 for an exhaustive description of each test): (1) The Rey Auditory-Verbal Learning Test assesses verbal learning and retrieval. A list of 15 words is read by the examiner and participants are asked to repeat the maximum number of words afterwards. There are five successive trials. A second 15-word list is then presented for one trial, in order to create interference. After this single trial, participants are asked to retrieve a maximal number of words from the first list. To evaluate long-term retention, participants have to recall the words from the first list after a 30-minute delay. Measures selected from this test are the total number of words retrieved over the 5 trials, the number of words recalled after interference, and the number of words recalled after delay; (2) The Color-Word Interference Test (CWIT) of the Delis-Kaplan Executive Functions System (D-

KEFS)(Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) is based on the Stroop procedure (Stroop, 1935). The test includes four conditions : a) color-naming of coloured rectangles, b) reading of color-words printed in black ink, c) inhibition of reading for naming incongruent ink colors in which color-words are printed in, and d) switching between reading and color-naming of color-words printed in an incongruent ink color. This test assesses speed of processing for the former 2 conditions and executive functioning (inhibition and switching or cognitive flexibility) for the latter 2 conditions. Time to complete each condition and number of errors were recorded; (3) The Trail-Making Test (TMT) (Reitan, 1958) is composed of two parts. In part A, participants are asked to link numbers from 1 to 25 in serial order as quickly as possible. This portion assesses speed of processing. Part B assesses task-switching abilities. Participants have to alternatively link numbers and letters (1-A-2-B-3-C, etc.) as fast as they can. Time to complete each part and number of errors are recorded; (4) The Baddeley Dual-Task (BDT) (Della Sala, Baddeley, Papagno, & Spinnler, 1995) was used to assess divided attention abilities and is composed of two tasks performed alone, then together : a) a cancellation task in which a maximum of Xs are traced along a path in 120 seconds, and b) a digit span task in which participants have to repeat series of digits during 120 seconds. A dual-task index is then computed using a specific equation suggested in the scoring manual. A lower score on this index indicates greater dual-task interference, that is poor divided attention performance. The neuropsychological assessment lasted around one hour.

Physical and functional assessment

Physical and functioning tests included the 6-minute Walk Test (6-MWT) (Bautmans, Lambert, & Mets, 2004), the modified Physical Performance Test (PPT) (Reuben & Siu, 1990), The Timed Up and Go (TUG) (Podsiadlo & Richardson, 1991), handgrip strength and chair stand. The 6-minute walk test is a self-paced walking test in which participants must travel the longest distance possible in 6-minute time. The PPT

includes nine tasks rated from 0 to 4 points, for a maximum score of 36. Seven tasks were timed: 15 meters walk, put on and remove a coat, pick up a coin on the floor, stand up from a chair (5 times), pick up a heavy book from a shelf, climb 9 stairs and standing balance with feet side-by-side, semi-tandem and tandem positions. The two non-timed tasks are: performing a 360° turn and climbing up and down 4 flights of stairs. In the TUG, participants had to stand up from a chair, walk three meters in a straight line, then around a cone, and three meters back to sit down on the chair, as quickly as possible. Handgrip strength was assessed with a hand-held dynamometer (Smedley-type hand dynamometer, ERP, Laval, Qc, Canada). The best of three trials with the dominant hand was recorded. In the chair stand test, maximum chair stands in 30 seconds was performed and used as a proxy of lower extremity strength. The total duration of the physical assessment was around 45 minutes.

3.3.4 Data analyses

Repeated-measures ANOVAs ($2 \times 2 \times 2$) with Physical training (AR vs. ST) and Cognitive training (DT vs. CL) as between-subject factors, and Time (pre- and post-test) as a within-subject factor were performed on physical and neuropsychological outcomes. We looked at the main effect of Time to assess change from pre- to post-test for each measure. A Physical training x Time and/or a Cognitive training x Time interaction would suggest a beneficial effect of one or both types of training on physical and/or cognitive performance. A Physical training x Cognitive training x Time interaction would be considered as a demonstration of a synergetic effect of Physical training and Cognitive training on physical and/or cognitive performance. Pre- and post-test raw scores on physical functioning tests are presented in Table 2 and scores on neuropsychological measures are presented in Table 3. Alphas of 0.05 are considered significant and all follow-up analyses were Bonferroni corrected.

3.4. RESULTS

Given that there was a significant difference in GDS score between Physical training groups (see Table 1), this measure was added as a covariate in all analyses. The Physical training x Cognitive training interaction was not significant for any of the variables at baseline, hence p -values of the interaction are not reported in Table 1. In the following sections, only significant results are summarized, with follow-up analyses for significant interactions.

3.4.1 Intervention effects on physical performance

There was a main effect of Time on the 6-MWT, $F(1, 71) = 10.70, p = .002, \eta^2_p = .131$, and on the PPT, $F(1, 71) = 11.55, p = .001, \eta^2_p = .140$, and no interaction effect suggesting equivalent improvement in all groups. Handgrip strength and TUG did not significantly improve after intervention. A Physical training x Time interaction was revealed for the chair stand test, $F(1, 71) = 16.80, p < .001, \eta^2_p = .191$, due to a greater improvement after intervention in the AR group, $F(1, 37) = 58.83, p < .001, \eta^2_p = 0.614$, than the ST group, $F(1, 37) = 16.70, p < .001, \eta^2_p = 0.311$. The Physical training x Cognitive training x Time interaction was not significant.

3.4.2 Intervention effects on cognitive performance

Results show a main effect of Time on the part A of the TMT, $F(1, 70) = 7.87, p = .007, \eta^2_p = .101$, and the Inhibition condition of the CWIT, $F(1, 71) = 6.52,$

$p = .013$, $\eta^2_p = .084$, indicating a significant improvement after intervention for all groups. A Cognitive training x Time interaction was observed for the switching condition of the CWIT, $F(1, 71) = 7.21$, $p = .009$, $\eta^2_p = .092$. Simple effects analysis indicates a significant improvement after intervention in the DT group, $F(1, 41) = 4.85$, $p = .033$, $\eta^2_p = 0.106$, whereas the CL group did not improve after intervention, $F(1, 33) = 2.20$, $p = .148$, $\eta^2_p = .062$.

3.4.3 Relationship between physical and cognitive performance after intervention

Multiple hierarchical linear regression analyses were conducted to explore the relationship between physical and cognitive performance after intervention. Results from repeated ANOVAs were used as a guide to select relevant physical measures to include as predictors and cognitive measures to include as outcome variables. Thus, only physical and cognitive measures that showed a significant change after intervention (any significant effect involving Time) were selected in these exploratory analyses.

For each regression, age, years of education and sex were included in a first block of independent variables because these parameters are known to be determinants of cognitive performance. The post-test scores of the PPT, the 6-MWT and Chair stands showed a significant change after intervention and were then included in a second block of predictors to assess the relationship with cognitive performance when age, education and sex are controlled for. Three cognitive scores showed improvement after intervention, that is part A of the TMT, as well as inhibition and switching conditions of the CWIT and were selected as outcome variables. We thus conducted three regression analyses, one for each of these post-test outcome measures.

For each block, the significance of the F ratio is considered to see if each set of predictors explains a significant portion of the variance. The magnitude of the standardized beta coefficients is also considered to understand the relative contribution of each independent variable in explaining cognitive performance after intervention.

Table 4 presents summary results of the three hierarchical regressions. Neither socio-demographic factors nor post-test physical measures explained a significant proportion of the variance of post-test RT of part A of the TMT and post-test RT in inhibition condition of the CWIT. However, age, sex and education (Model 1) explained a significant 24% of the variance of RT in part A of the TMT, $F(3, 72) = 7.729, p < .001$. More interestingly, the addition of the post-test physical measures explained an additional 11% of the variance in Model 2, $F(6, 69) = 6.403, p < .001$. Examination of regression coefficients reveal that Age is significantly associated with post-test scores of the switching condition of the CWIT, $\beta = .316, p = .006$, as well as the distance traveled in the 6-MWT at post-test, $\beta = -.366, p = .003$.

3.5. DISCUSSION

The present study assessed the effect of a 12-week physical and cognitive training using a 2 x 2 factorial design where each intervention (AR and DT) had its own active control condition (ST and CL), leading to four training combinations. In terms of physical performance, all groups showed equivalent improvements in measures of functional mobility, that is the 6-MWT and the PPT. However, only the AR condition has led to significant improvements in lower body strength, estimated with the chair stand test, independently of cognitive training. As for the cognitive outcomes, all groups showed improved speed of processing (TMT-A) and inhibition abilities

(CWIT-Inhibition), but only participants of the DT training groups, independently of physical training, showed increased task-switching abilities (CWIT- Switching). In addition, the level of functional mobility after intervention was significantly associated with task-switching abilities.

Overall, AR training and ST seem to have promoted changes in functional mobility. Both training regimens exerted a beneficial effect on mobility measures like the 6-MWT, as well as on the modified PPT. The ST condition was developed as an active control condition for the AR training. However, we have probably underestimated the potential gains of stretching exercises on our primary outcome measures in a sample of sedentary older adults. Other studies have shown that stretching training can augment gait speed and agility in older women (Gajdosik, Vander Linden, McNair, Williams, & Riggin, 2005) and can also increase the range of motion, leading to better functional mobility (Stanziano et al., 2009). The equivalent improvements over time in all groups in the 6-MWT and the PPT could be explained by the positive effects of both AR training and ST on functional mobility through different mechanisms. It is also worth pointing out that the movement required to attend training sessions three times a week at the geriatric institute where the study took place may have been sufficient to improve functional mobility in sedentary participants, as many of them were taking public transportation (subway, bus) to come to their training sessions. Whereas both physical training conditions improved gait speed and physical functional capacities, the AR training condition has led to greater improvement in lower body strength, as measured with the Chair Stand test, when compared to the ST group. Thus, the resistance training portion of the AR training condition seems to have led to increased muscle strength, a physical performance outcome that has been associated with cognitive health in older adults (Boyle, Buchman, Wilson, Leurgans, & Bennett, 2009).

The beneficial effect of physical exercise alone on executive functioning has been partly reproduced in this study. Previous literature has emphasized the sensitivity of frontally-mediated cognitive functions to physical exercise interventions (S. Colcombe & Kramer, 2003; Kramer et al., 2002). More, specific mechanisms that fall under the executive functions umbrella appear to respond differentially to physical training. In fact, in Barenberg et al's review (2011), both short- and long-term physical activity interventions yielded improvement in inhibition, whereas only long-term training programs have led to improvement in dual-task coordination and shifting. Along the same line, Predovan et al. (2012) suggest that switching abilities can be improved after 12 weeks of aerobic training, 3 times a week. Yet, in the present study, all groups showed improvements in inhibition after intervention, and aerobic and resistance training alone did not lead to improvements in task-switching. While these results do not fully support the existing claim that executive functioning can be improved by physical training, the fact that the stretching exercises training regimen has led to improvements in overall mobility suggests that all participants may have benefited from the physiological changes elicited by physical activity, regardless of the type of training, and that these changes may have promoted better cognitive functioning in terms of processing speed and inhibition. At the same time, our results raise the question about the minimal amount of physical training, regarding intensity, frequency or total duration, that is necessary to induce changes in cognitive performance, especially in some executive mechanisms such as task-switching. Whereas many studies have implemented physical training programs three times a week for at least 12 weeks, our physical training intervention was reduced to two times a week for 12 weeks to allow for the addition of a cognitive intervention, hence it is possible that this resulted in an insufficient frequency of exercise. Further, it is possible that the moderate intensity of the exercise was not optimal, as some studies suggest that high intensity exercise is more likely to produce cognitive enhancement (Angevaren et al., 2007; Brown et al., 2012; Tierney, Moineddin, Morra, Manson, & Blake, 2010). Nevertheless, the level of functional mobility after

intervention, measured with the 6-MWT, was strongly associated with task-switching abilities, therefore suggesting a relationship between improved physical functioning and cognitive performance after intervention.

One of the interesting results stemming from this study is the presence of transfer effects on executive functioning after DT training. Dual-tasking entails coordination of two tasks that have to be performed concurrently. Many studies have demonstrated that this specific ability to coordinate two tasks can be improved after training (Bherer et al., 2005, 2006; Erickson et al., 2007; Lussier et al., 2012), but the extent of the transfer effect has mostly been observed with similar untrained tasks that involve different stimuli, often referred to as near-transfer. Evidences for far-transfer, referring to the training-induced improvement in untrained tasks with fairly different features, exist in the literature (Cassavaugh & Kramer, 2009; Roenker et al., 2003), but still remain scarce. In the present study, participants who took part to the DT training reduced significantly their completion time in the switching condition of the clinical Stroop task (CWIT). This condition presents color-words written with incongruent ink colors (eg the word “blue” printed in red ink) and requires shifting attention throughout the task from the color of the ink (color naming) to the semantic meaning of the word (reading) according to a visual cue. The task-switching abilities involved in this condition are different from the dual-task processing, as it does not require to perform two tasks simultaneously. However, dual-task processing and task-switching both require attentional control and share a certain amount of variance (Miyake et al., 2000). As these tasks heavily rely on the integrity of the frontal cortex, it could be argued that enhanced dual-task processing may have led to brain plasticity mechanisms or adaptations that also favour task-switching capacities. Such transfer effects from one executive task to another after dual-task training had previously been observed (Bier, de Boysson, & Belleville, 2014).

Results of the present study did not yield significant additional benefits from combining physical and cognitive training. These results seem at odd with previous studies using combined interventions. In fact, Fabre et al. (2002), with only 8 participants per group, have shown larger improvements in memory performance after two months of combined aerobic and cognitive training when compared to either single condition. Oswald and collaborators (2006) have further demonstrated a sustained positive effect of combined training on cognitive performance 5 years after the termination of their trial, when compared to no treatment control group. However, it is worth noting that participants in this latter study were not randomly assigned to experimental conditions and that no measures of lifestyle habits were taken during the follow-up period, thereby suggesting that individuals involved in the combined condition were perhaps already physically and cognitively active as well as free of medical concerns, and were thus more likely to maintain this active lifestyle in the long term. In line with our results, Linde & Alfermann (2014) and Shatil (2013) did not show additional benefits on cognitive outcome measures of adding a physical training component to a cognitive training. Comparisons to a no treatment control group in studies conducted so far hold alternative explanations for the beneficial effects of training, because only the intervention groups received significant amounts of interpersonal contact with other participants as well as with experimenters. Moreover, participants from combined intervention groups received up to twice as much intervention time than each training group alone. This is not a trivial issue since social engagement have been identified as a valid buffer against cognitive decline (L. L. Barnes, Mendes de Leon, Wilson, Bienias, & Evans, 2004; Lovden, Ghisletta, & Lindenberger, 2005) and dementia (Fabrigoule et al., 1995; Wang, Karp, Winblad, & Fratiglioni, 2002), and may thus explain at least in part the cognitive enhancement effect observed in these studies (Law, Barnett, Yau, & Gray, 2014). In the present study, each intervention group received the same amount of social interactions, the only difference being the type of training program. Results from the present study are partly in line with another randomized controlled trial involving 126 older adults with

subjective cognitive impairment. The authors used a similar factorial design with active control groups and observed no significant beneficial effects of combining physical exercise with cognitive training (D. E. Barnes et al., 2013). They further excluded the hypothesis of practice effects by comparing cognitive improvements observed in their study with an additional no treatment control group that showed significantly less cognitive improvement than the intervention groups. However, in the present study, the absence of a no treatment control group precludes definitive conclusions about a potential test-retest effect to explain the results. Nevertheless, the selective ameliorations in certain physical and cognitive domains observed only in participants that completed the dual-task training or the aerobic/resistance training program strongly suggest a training-induced selective improvement in these outcome measures rather than a general practice effect.

Limitations of this study include the lack of a no treatment control group that could have excluded the potential test-retest effects in explaining pre- to post changes in physical and cognitive functioning. Furthermore, it is difficult to assess the specific effect of the AR training condition on cardiorespiratory fitness due to the lack of an objective measure, such as $VO_2\text{max}$. The objective assessment of cardiorespiratory fitness could have help clarify the contribution of increased cardiorespiratory fitness in the improvement of functional mobility. The use of neuropsychological tests for assessing cognitive functioning in our cognitively healthy sample may also have prevented the finding of more subtle cognitive changes that experimental tasks could have more easily captured. Also, the small number of men included in the study, as well as their unequal distribution among groups due to randomization, precludes analyses of sex differences in the effects of the interventions. Finally, the absence of synergetic effect between physical and cognitive function leaves unanswered the fundamental question about possible interactions between both types of interventions. It is possible that this synergetic effect does not exist, or else that different parameters

of exercise and cognitive stimulation could have led to an interaction. The addition of a follow-up assessment many months after the interventions could have revealed stronger gains in the combined intervention, as suggested by Rahe et al. (2015) who showed significant benefits of combined training on attention only at the 1-year follow-up assessment.

An interesting avenue in the study of synergetic effect would be to look at the effect of simultaneous (instead of sequential) cognitive and physical activity on cognitive performance. Simultaneous training involves practicing a physical and a cognitive task at the same time in order to create a motor-cognitive dual-task or complex training. Increased involvement of cognitive resources for performing motor tasks in older adults has become a well-known phenomenon (Woollacott & Shumway-Cook, 2002) and it justifies the use of more ecological dual-tasks that involve both a physical and a cognitive component. Motor-cognitive dual-task training is assumed to stimulate brain activity in areas responsible for performing both tasks at once, which would lead to training-induced improvements in the learned dual-task (Schaefer & Schumacher, 2011), that may also transfer to similar untrained task. Some studies already attempted this type of combined training and reported promising results (Eggenberger, Schumacher, Angst, Theill, & de Bruin, 2015; Theill, Schumacher, Adelsberger, Martin, & Jancke, 2013). However, the demonstration of superior benefits of simultaneous training compared to sequential training still remains to be done (Kraft, 2012). A trial comparing directly sequential and simultaneous training is in preparation (Schaefer & Schumacher, 2011) and would help clarify the relative benefits as well as the extent of transfer effects in each type of combined training. Future studies are also needed to examine the optimal duration, frequency and intensity of physical and cognitive training that are required to boost cognitive functioning in older adults. A better understanding of this dose-response relationship could also help implementing optimal conditions to observe potential synergetic

effects of physical and cognitive training. Further, inclusion of neuroimaging as well as blood analyses would be a crucial way to find biomarkers that can elucidate the relationship between physical and cognitive training effects on the aging brain.

3.6. CONCLUSION

This study examined the effects of a 12-week combined physical and cognitive intervention on fitness and neuropsychological outcomes in community-dwelling older adults. The hypothesis that the combined intervention would lead to better executive functioning than either intervention alone was not verified. However, Time main effects were observed on functional capacity measures as well as on speed of processing and inhibition, suggesting that physical and cognitive abilities that are crucial for independent living in the elderly can benefit from various types of intervention. These findings further support the notion that different preventive approaches may be useful to counteract some of the age-related cognitive decline. In addition, this study reported interesting transfer effects of dual-task training on task-switching abilities. Further studies are still necessary to disentangle the relative contribution of each type of training on specific cognitive functions, to clarify the dose-response relationship between physical training and cognitive enhancement, to directly compare sequential vs. simultaneous combined training and to identify underlying physiological mechanisms that are responsible for the observed effects.

3.7. ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) grant (#187596). Laurence Desjardins-Crépeau was supported by a doctoral fellowship

from the CIHR and Louis Bherer was supported by the Canada Research Chair Program. The author would like to thank Dre Kristell Pothier for helpful comments on the manuscript.

3.8. DISCLOSURE

The authors report no conflicts of interest in this work.

3.9. REFERENCES

- Angevaren, M., Vanhees, L., Wendel-Vos, W., Verhaar, H. J., Aufdemkampe, G., Aleman, A., & Verschuren, W. M. (2007). Intensity, but not duration, of physical activities is related to cognitive function. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *14*(6), 825-830.
- Ballesteros, S., Kraft, E., Santana, S., & Tziraki, C. (2015). Maintaining older brain functionality: A targeted review. *Neurosci Biobehav Rev*, *55*, 453-477.
- Barenberg, J., Berse, T., & Dutke, S. (2011). Executive functions in learning processes: Do they benefit from physical activity? *Educational Research Review*, *6*, 208-222.
- Barnes, D. E., Santos-Modesitt, W., Poelke, G., Kramer, A. F., Castro, C., Middleton, L. E., & Yaffe, K. (2013). The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med*, *173*(9), 797-804.
- Barnes, D. E., Yaffe, K., Satariano, W. A., & Tager, I. B. (2003). A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*, *51*(4), 459-465.
- Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Wilson, R. S., Bienias, J. L., & Evans, D. A. (2004). Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology*, *63*(12), 2322-2326.
- Bautmans, I., Lambert, M., & Mets, T. (2004). The six-minute walk test in community dwelling elderly: influence of health status. *BMC Geriatr*, *4*, 6.

- Bell-McGinty, S., Podell, K., Franzen, M., Baird, A. D., & Williams, M. J. (2002). Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry, 17*(9), 828-834.
- Belleville, S., & Bherer, L. (2012). Biomarkers of Cognitive Training Effects in Aging. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep, 1*(2), 104-110.
- Berryman, N., Bherer, L., Nadeau, S., Lauziere, S., Lehr, L., Bobeuf, F., . . . Bosquet, L. (2014). 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), 36*(5), 9710.
- Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci, 1337*, 1-6.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res, 2013*, 657508.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2005). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging, 20*(4), 695-709.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2006). Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control. *Acta Psychol (Amst), 123*(3), 261-278.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2008). Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Exp Aging Res, 34*(3), 188-219.
- Bier, B., de Boysson, C., & Belleville, S. (2014). Identifying training modalities to improve multitasking in older adults. *Age (Dordr), 36*(4), 9688.
- Borg, G. (1998). *Borg's perceived exertion and pain scales*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Boron, J. B., Turiano, N. A., Willis, S. L., & Schaie, K. W. (2007). Effects of cognitive training on change in accuracy in inductive reasoning ability. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 62*(3), P179-186.
- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Archives in Neurology, 66*(11), 1339-1344.

- Brehmer, Y., Westerberg, H., & Backman, L. (2012). Working-memory training in younger and older adults: training gains, transfer, and maintenance. *Front Hum Neurosci*, 6, 63.
- Brown, B. M., Peiffer, J. J., Sohrabi, H. R., Mondal, A., Gupta, V. B., Rainey-Smith, S. R., . . . Martins, R. N. (2012). Intense physical activity is associated with cognitive performance in the elderly. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Transl Psychiatry*, 2, e191.
- Cahn-Weiner, D. A., Malloy, P. F., Boyle, P. A., Marran, M., & Salloway, S. (2000). Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *The Clinical Neuropsychologist*, 14(2), 187-195.
- Carlson, M. C., Fried, L. P., Xue, Q. L., Bandeen-Roche, K., Zeger, S. L., & Brandt, J. (1999). Association between executive attention and physical functional performance in community-dwelling older women. *The Journal of Gerontology, Series B: Psychological Sciences & Social Sciences*, 54(5), S262-270.
- Cassavaugh, N. D., & Kramer, A. F. (2009). Transfer of computer-based training to simulated driving in older adults. *Appl Ergon*, 40(5), 943-952.
- Chang, Y. K., Pan, C. Y., Chen, F. T., Tsai, C. L., & Huang, C. C. (2012). Effect of resistance-exercise training on cognitive function in healthy older adults: a review. *J Aging Phys Act*, 20(4), 497-517.
- Coelho, F. G., Andrade, L. P., Pedrosa, R. V., Santos-Galduroz, R. F., Gobbi, S., Costa, J. L., & Gobbi, L. T. (2013). Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: a controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1), 198-203.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*, 14(2), 125-130.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., . . . Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61(11), 1166-1170.
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., . . . Elavsky, S. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(9), 3316-3321.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *The Delis-Kaplan Executive Function System: Technical Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Della Sala, S., Baddeley, A., Papagno, C., & Spinnler, H. (1995). Dual-task paradigm: a means to examine the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 161-171.

- Desjardins-Crepeau, L., Berryman, N., Vu, T. T., Villalpando, J. M., Kergoat, M. J., Li, K. Z., . . . Bherer, L. (2014). Physical Functioning Is Associated With Processing Speed and Executive Functions in Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.
- Dupuy, O., Gauthier, C. J., Fraser, S. A., Desjardins-Crepeau, L., Desjardins, M., Mekary, S., . . . Bherer, L. (2015). Higher levels of cardiovascular fitness are associated with better executive function and prefrontal oxygenation in younger and older women. *Front Hum Neurosci*, *9*, 66.
- Edwards, J. D., Wadley, V. G., Vance, D. E., Wood, K., Roenker, D. L., & Ball, K. K. (2005). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday performance. *Aging Ment Health*, *9*(3), 262-271.
- Eggenberger, P., Schumacher, V., Angst, M., Theill, N., & de Bruin, E. D. (2015). Does multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training boost cognitive performance in older adults? A 6-month randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Interv Aging*, *10*, 1335-1349.
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Wadhwa, R., Bherer, L., Peterson, M. S., Scalf, P. E., . . . Kramer, A. F. (2007). Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging*, *28*(2), 272-283.
- Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M., & Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev*, *52*(1), 119-130.
- Fabre, C., Chamari, K., Mucci, P., Masse-Biron, J., & Prefaut, C. (2002). Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med*, *23*(6), 415-421.
- Fabrigoule, C., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Zarrouk, M., Commenges, D., & Barberger-Gateau, P. (1995). Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*, *43*(5), 485-490.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198.
- Gajdosik, R. L., Vander Linden, D. W., McNair, P. J., Williams, A. K., & Riggin, T. J. (2005). Effects of an eight-week stretching program on the passive-elastic properties and function of the calf muscles of older women. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, *20*(9), 973-983.
- Hall, C. D., Smith, A. L., & Keele, S. W. (2001). The impact of aerobic activity on cognitive function in older adults: A new synthesis based on the concept of executive control. *European Journal of Cognitive Psychology*, *13*, 279-300.

- Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S., & Lindenberger, U. (2009). Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychological science in the public interest*, 9(1), 1-65.
- Holtzer, R., Stern, Y., & Rakitin, B. C. (2005). Predicting age-related dual-task effects with individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychology*, 19(1), 18-27.
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Perrig, W. J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(19), 6829-6833.
- Johnson, J. K., Lui, L. Y., & Yaffe, K. (2007). Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*, 62(10), 1134-1141.
- Karbach, J., Mang, S., & Kray, J. (2010). Transfer of task-switching training in older age: the role of verbal processes. *Psychol Aging*, 25(3), 677-683.
- Kraft, E. (2012). Cognitive function, physical activity, and aging: possible biological links and implications for multimodal interventions. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 19(1-2), 248-263.
- Kramer, A. F., Colcombe, S., Erickson, K., Belopolsky, A., McAuley, E., Cohen, N. J., . . . Wszalek, T. M. (2002). Effects of aerobic fitness training on human cortical function: a proposal. *J Mol Neurosci*, 19(1-2), 227-231.
- Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E., Harrison, C. R., . . . Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400(6743), 418-419.
- Kramer, A. F., Larish, J. F., & Strayer, D. L. (1995). Training for attentional control in dual task settings: A comparison of young and old adults. *Journal of experimental psychology: Applied*, 1, 50-76.
- Law, L. L., Barnett, F., Yau, M. K., & Gray, M. A. (2014). Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*, 15, 61-75.
- Lee, H., Boot, W. R., Basak, C., Voss, M. W., Prakash, R. S., Neider, M., . . . Kramer, A. F. (2012). Performance gains from directed training do not transfer to untrained tasks. *Acta Psychol (Amst)*, 139(1), 146-158.
- Lezak, M., Howison, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment, fifth edition*. New York: Oxford University Press.

- Li, S. C., Schmiedek, F., Huxhold, O., Rocke, C., Smith, J., & Lindenberger, U. (2008). Working memory plasticity in old age: practice gain, transfer, and maintenance. *Psychol Aging, 23*(4), 731-742.
- Liepelt, R., Strobach, T., Frensch, P., & Schubert, T. (2011). Improved intertask coordination after extensive dual-task practice. *Q J Exp Psychol (Hove), 64*(7), 1251-1272.
- Linde, K., & Alfermann, D. (2014). Single versus combined cognitive and physical activity effects on fluid cognitive abilities of healthy older adults: a 4-month randomized controlled trial with follow-up. *J Aging Phys Act, 22*(3), 302-313.
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Voss, M. W., Khan, K. M., & Handy, T. C. (2012). Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. *Neurobiol Aging, 33*(8), 1690-1698.
- Lovden, M., Ghisletta, P., & Lindenberger, U. (2005). Social participation attenuates decline in perceptual speed in old and very old age. *Psychol Aging, 20*(3), 423-434.
- Lussier, M., Brouillard, P., & Bherer, L. (2015). Limited Benefits of Heterogeneous Dual-Task Training on Transfer Effects in Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.
- Lussier, M., Gagnon, C., & Bherer, L. (2012). An investigation of response and stimulus modality transfer effects after dual-task training in younger and older. *Front Hum Neurosci, 6*, 129.
- Lustig, C., Shah, P., Seidler, R., & Reuter-Lorenz, P. A. (2009). Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol Rev, 19*(4), 504-522.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*, 49-100.
- Mowszowski, L., Batchelor, J., & Naismith, S. L. (2010). Early intervention for cognitive decline: can cognitive training be used as a selective prevention technique? *Int Psychogeriatr, 22*(4), 537-548.
- Oswald, W. D., Gunzelmann, T., Rupprecht, R., & Hagen, B. (2006). Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA study in a 5-year perspective. *European Journal of Ageing, 3*(4), 179-192.
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society, 39*(2), 142-148.

- Predovan, D., Fraser, S. A., Renaud, M., & Bherer, L. (2012). The effect of three months of aerobic training on stroop performance in older adults. *J Aging Res, 2012*, 269815.
- Rahe, J., Petrelli, A., Kaesberg, S., Fink, G. R., Kessler, J., & Kalbe, E. (2015). Effects of cognitive training with additional physical activity compared to pure cognitive training in healthy older adults. *Clin Interv Aging, 10*, 297-310.
- Rebok, G. W., Carlson, M. C., & Langbaum, J. B. (2007). Training and maintaining memory abilities in healthy older adults: traditional and novel approaches. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 62 Spec No 1*, 53-61.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills, 8*, 271-276.
- Reuben, D. B., & Siu, A. L. (1990). An objective measure of physical function of elderly outpatients. The Physical Performance Test. *Journal of the American Geriatrics Society, 38*(10), 1105-1112.
- Roenker, D. L., Cissell, G. M., Ball, K. K., Wadley, V. G., & Edwards, J. D. (2003). Speed-of-processing and driving simulator training result in improved driving performance. *Hum Factors, 45*(2), 218-233.
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2004). Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. *Journal of the American Geriatrics Society, 52*(3), 346-352.
- Safer, D. L., & Hugo, E. M. (2006). Designing a control for a behavioral group therapy. *Behav Ther, 37*(2), 120-130.
- Schaefer, S., & Schumacher, V. (2011). The interplay between cognitive and motor functioning in healthy older adults: findings from dual-task studies and suggestions for intervention. *Gerontology, 57*(3), 239-246.
- Schwenk, M., Zieschang, T., Oster, P., & Hauer, K. (2010). Dual-task performances can be improved in patients with dementia: a randomized controlled trial. *Neurology, 74*(24), 1961-1968.
- Shatil, E. (2013). Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front Aging Neurosci, 5*, 8.
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., . . . Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med, 72*(3), 239-252.

- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*, *269*(1), 107-117.
- Springer, S., Giladi, N., Peretz, C., Yogev, G., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2006). Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. *Mov Disord*, *21*(7), 950-957.
- Stanziano, D. C., Roos, B. A., Perry, A. C., Lai, S., & Signorile, J. F. (2009). The effects of an active-assisted stretching program on functional performance in elderly persons: a pilot study. *Clin Interv Aging*, *4*, 115-120.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, *18*, 643-661.
- Suzuki, T., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., . . . Park, H. (2012). Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, *12*, 128.
- Theill, N., Schumacher, V., Adelsberger, R., Martin, M., & Jancke, L. (2013). Effects of simultaneously performed cognitive and physical training in older adults. *BMC Neurosci*, *14*, 103.
- Tierney, M. C., Moinuddin, R., Morra, A., Manson, J., & Blake, J. (2010). Intensity of recreational physical activity throughout life and later life cognitive functioning in women. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Alzheimers Dis*, *22*(4), 1331-1338.
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(7), 849-857.
- Verhaeghen, P., Marcoen, A., & Goossens, L. (1992). Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. *Psychol Aging*, *7*(2), 242-251.
- Voelcker-Rehage, C., Godde, B., & Staudinger, U. M. (2010). Physical and motor fitness are both related to cognition in old age. *Eur J Neurosci*, *31*(1), 167-176.
- Wang, H. X., Karp, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol*, *155*(12), 1081-1087.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition : Administration and scoring manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

- Woollacott, M., & Shumway-Cook, A. (2002). Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture*, *16*(1), 1-14.
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacology Bulletin*, *24*(4), 709-711.

Table 1. Baseline Characteristics of Participants

Characteristics, M [SD]	AR (n = 38)		ST (n = 38)		AR vs ST	DT vs CL
	DT (n = 22)	CL (n = 16)	DT (n = 20)	CL (n = 18)	p value	p value
Age (years)	72.7 [7.4]	70.9 [7.4]	73.2 [6.3]	72.5 [7.0]	.521	.452
Sex (Female [male])	13 [9]	8 [8]	17 [3]	15 [3]	n/a	n/a
Education (years)	14.4 [2.8]	15.9 [2.1]	14.1 [4.3]	14.1 [3.8]	.178	.367
CVR (score)	2.1 [1.7]	1.7 [1.2]	2.5 [1.5]	2.3 [1.3]	.153	.365
GDS (score)	4.6 [3.3]	4.4 [2.6]	3.4 [3.2]	2.7 [2.9]	.048*	.574
Cognitive screening measures						
MMSE (score)	28.8 [1.3]	28.8 [1.0]	29.4 [0.7]	28.5 [1.4]	.616	.128
Similarities (score)	23.4 [4.5]	22.2 [4.8]	22.0 [4.7]	22.3 [5.7]	.548	.694
Digit Span – Forward (score)	9.3 [1.8]	9.5 [1.9]	9.3 [2.4]	9.0 [2.5]	.608	.907
Digit Span – Backward (score)	6.1 [1.6]	6.6 [1.8]	7.0 [2.3]	5.9 [1.6]	.773	.461
DSST (score)	58.5 [12.1]	60.3 [18.7]	54.9 [13.1]	57.0 [14.9]	.307	.563

Notes: * $p < 0.05$

Abbreviations: AR, Aerobic/Resistance training; ST, Stretching/Toning exercises; DT, Dual-Task training; CL, Computer Lessons; CVR, Cardiovascular risk; GDS, Geriatric depression scale; MMSE, Mini-Mental State Evaluation; DSST, Digit Symbol Substitution Test

Table 2. Means and Standard Deviations of Physical Performance Measures

Measures, M [SD]	AR (n = 38)			DT (n = 22)			CL (n = 16)			DT (n = 20)			ST (n = 38)			CL (n = 18)			
	Pre	Post		Pre	Post		Pre	Post		Pre	Post		Pre	Post		Pre	Post		
Handgrip strength (kg) ^{1***}	42.3 [16.4]	41.7 [19.3]	49.9 [15.8]	50.2 [16.0]	34.6 [10.5]	33.9 [9.9]	37.4 [12.8]	36.1 [10.3]											
TUG (s)	6.9 [1.2]	6.2 [0.9]	6.6 [1.7]	6.2 [0.9]	7.5 [1.7]	7.0 [1.5]	6.7 [1.1]	6.1 [0.8]											
Chair stands (nb) ^{1***,2*,3***,4***}	13.9 [3.3]	20.2 [5.2]	13.0 [2.9]	18.9 [7.3]	11.0 [3.4]	12.4 [3.5]	13.8 [3.9]	16.3 [5.2]											
6-MWT (meters) ^{3**}	501.2 [68.7]	535.4 [71.7]	532.3 [74.3]	566.4 [91.8]	499.1 [85.9]	515.0 [77.8]	502.2 [69.7]	533.5 [64.3]											
PPT (score) ^{3**}	32.4 [2.4]	34.2 [1.9]	31.9 [3.5]	33.6 [1.8]	31.5 [2.1]	32.8 [2.1]	32.4 [2.8]	33.3 [3.2]											

Notes: ¹Physical training main effect; ²Physical training x Cognitive training interaction; ³Time main effect; ⁴Time x Physical training interaction; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Abbreviations: AR, Aerobic/Resistance training; ST, Stretching/Toning exercises; DT, Dual-task training; CL, Computer Lessons; TUG, Timed Up & Go; 6-MWT, 6-Minute Walk Test; PPT, Physical Performance Test

Table 3. Means and Standard Deviations of Neuropsychological Measures

Measures, M [SD]	DT (n = 22)			AR (n = 38)			CL (n = 16)			DT (n = 20)			ST (n = 38)			CL (n = 18)			
	Pre	Post		Pre	Post		Pre	Post		Pre	Post		Pre	Post		Pre	Post		
Memory																			
RAVLT – Total 5 trials (nb)	50.3 [9.6]	47.4 [8.4]	47.6 [10.0]	47.8 [9.9]	51.3 [10.1]	48.7 [9.5]	52.3 [10.3]	51.9 [8.8]											
RAVLT – Immediate recall (nb)	10.2 [3.3]	8.9 [3.1]	10.3 [2.8]	8.8 [3.5]	10.6 [2.5]	10.0 [3.1]	10.9 [3.0]	9.8 [3.0]											
RAVLT – Delayed recall (nb)	10.6 [3.6]	9.2 [2.7]	9.6 [3.1]	9.4 [3.3]	11.2 [2.5]	9.8 [2.6]	11.8 [2.9]	10.4 [3.3]											
Processing speed																			
CWIT – Color naming (s)	31.6 [6.0]	31.6 [6.4]	32.7 [7.0]	33.2 [7.3]	32.4 [6.0]	30.6 [4.3]	32.9 [8.5]	32.9 [11.2]											
CWIT – Reading (s)	21.9 [3.1]	21.4 [2.8]	22.9 [4.6]	23.0 [4.5]	22.4 [3.0]	22.7 [3.2]	23.0 [3.9]	23.0 [4.5]											
TMT – Part A (s) ^{1**}	39.2 [10.6]	34.8 [7.4]	36.4 [10.2]	35.3 [11.1]	43.8 [14.6]	37.1 [8.7]	38.7 [10.7]	37.1 [11.6]											
BDT – single task (Xs)	161.6 [24.1]	168.6 [23.2]	152.1 [29.1]	156.7 [27.8]	155.3 [21.2]	160.2 [18.7]	155.1 [29.5]	160.6 [27.4]											
Executive functions																			
CWIT – Inhibition (s) ^{1*}	61.1 [13.9]	59.2 [12.4]	62.9 [15.2]	60.5 [11.7]	68.3 [22.0]	64.6 [22.0]	67.7 [22.4]	64.2 [15.4]											
CWIT – Switching (s) ^{2**}	68.1 [28.0]	63.8 [13.4]	61.7 [13.6]	64.9 [16.4]	71.3 [24.1]	66.0 [22.5]	65.8 [11.3]	67.6 [16.3]											
TMT – Part B (s)	95.0 [27.8]	90.8 [23.9]	84.6 [24.6]	80.4 [14.5]	95.8 [58.3]	90.1 [42.2]	89.0 [30.3]	96.6 [42.1]											
BDT – Dual-Task Index	45.9 [10.1]	43.2 [19.6]	39.3 [16.4]	45.5 [10.2]	43.7 [15.2]	48.5 [9.0]	45.8 [9.1]	46.8 [8.8]											

Notes: ¹Time main effect; ²Time x Cognitive training interaction; * $p < .05$; ** $p < .01$

Abbreviations: AR, Aerobic/Resistance training; ST, Stretching/Toning exercises; DT, Dual-task training; CL, Computer lessons; RAVLT, Rey-Auditory Verbal Learning Test; CWIT, Color-Word Interference Test; TMT, Trail-Making Test; BDT, Baddeley Dual-Task

Table 4. Summary of Multiple Hierarchical Regression Analyses Predicting Neuropsychological Scores at Post-Test

	Model 1			Model 2		
	<i>B</i>	β	<i>p</i>	<i>B</i>	β	<i>p</i>
TMT – A (post)						
Age	.390	.284	.015*	.303	.221	.090
Education	.076	.027	.813	.264	.094	.428
Sex	-.529	-.026	.824	-1.032	-.050	.672
Chair Stands				.295	.189	.160
6-MWT				-.004	-.036	.801
PPT				-1.206	-.292	.052
	$R^2 = .082$			$R^2 = .148$		
	$F = 2.115$			$\Delta R^2 = .066$		
				$F = 1.964$		
CWIT – Inhibition (post)						
Age	.604	.264	.022*	.409	.178	.168
Education	-.699	-.149	.192	-.595	-.127	.283
Sex	3.322	.097	.395	5.239	.153	.198
Chair Stands				-.260	-.100	.454
6-MWT				-.046	-.222	.116
PPT				.594	.087	.557
	$R^2 = .096$			$R^2 = .142$		
	$F = 2.535$			$\Delta R^2 = .046$		
				$F = 1.899$		
CWIT – Switching (post)						
Age	1.153	.466	.000***	.782	.316	.006**
Education	-.859	-.170	.106	-.504	-.010	.332
Sex	3.138	.084	.417	5.638	.152	.140
Chair Stands				.047	.017	.884
6-MWT				-.082	-.366	.003
PPT				-.298	-.040	.753
	$R^2 = .244$			$R^2 = .358$		
	$F =$			$\Delta R^2 = .114$		
	7.729***			$F =$		
				6.403***		

Notes: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Abbreviations: TMT – A, Trail-Making Test – Part A; CWIT, Color-Word Interference Test; 6-MWT, 6-Minute Walk Test; PPT, Physical Performance Test

CHAPITRE IV

DISCUSSION GENERALE

Dans un contexte où la population vieillit rapidement dans le monde entier, il importe de s'intéresser aux déterminants du bien-vieillir et aux manières de favoriser des trajectoires de vieillissement qui s'orientent vers une meilleure santé et une plus grande autonomie. Cette thèse s'inscrit ainsi dans cette perspective du bien-vieillir (ou du mieux-vieillir) et explore différents facteurs modérateurs du déclin cognitif associé à l'âge. Dans une première étude, l'association entre un ensemble de mesures des capacités physiques et le fonctionnement cognitif décliné en trois fonctions d'intérêt (mémoire, vitesse de traitement de l'information et fonctions exécutives) a été examinée au sein d'un échantillon de 93 personnes âgées saines, en tenant compte de la contribution des facteurs de risque cardiovasculaires. La seconde étude de la thèse, réalisée à partir du même échantillon de départ que celui de la première étude, s'est ensuite penchée sur les effets d'un entraînement multidomaine sur les fonctions physiques et cognitives.

Dans les sections suivantes, une synthèse des résultats de chacune des études sera présentée, accompagnée d'une discussion sur les interprétations de ces résultats. Par la suite, les contributions importantes de la thèse en lien avec leurs implications cliniques seront détaillées, avant de soulever quelques limites potentielles. Enfin, les orientations futures dans la recherche sur le thème de l'entraînement physique et cognitif seront explorées.

4.1. Synthèse des résultats et interprétation

4.1.1 Première étude : Association entre le fonctionnement physique et le fonctionnement cognitif chez des aînés sains

Les résultats de la première étude ont révélé que chez des aînés sains, un niveau plus élevé de fonctionnement physique, mesuré à l'aide d'un ensemble de cinq tests de performance physique et de capacité fonctionnelle, était significativement associé à une plus grande vitesse de traitement et à un meilleur fonctionnement exécutif, mais n'était pas associé aux performances en mémoire. En fait, le modèle incluant les variables socio-démographiques (âge, sexe, scolarité) ainsi que le score de fonctionnement physique permettait d'expliquer un total de 37,9% de la variance du score de vitesse de traitement, dont 15% de la variance était uniquement expliquée par le fonctionnement physique. En ce qui a trait au score exécutif, le modèle comportant les variables socio-démographiques et le score de fonctionnement physique expliquait un total de 33,4% de la variance du score exécutif, avec 14,3% de variance uniquement expliquée par le fonctionnement physique. Ainsi, le score de fonctionnement physique a permis de prédire de manière indépendante la performance exécutive et la vitesse de traitement de l'information. De plus, aucune relation n'a été observée entre les facteurs de risque cardiovasculaires et les fonctions cognitives, ainsi les relations mises en évidence ne semblent pas avoir le fardeau vasculaire comme variable médiatrice.

Ces résultats sont en accord avec des études antérieures qui ont montré une relation significative entre certains paramètres de performance physique et le fonctionnement cognitif. Par exemple, Rosano et collaborateurs (2005) ont rapporté que les capacités

physiques (vitesse de marche, équilibre debout, extension des jambes) étaient significativement liées à la cognition générale (mesurée avec le *Teng-modified Mini-mental status exam* ou 3MS) ainsi qu'à la vitesse de traitement de l'information (mesurée avec le DSST). De manière tout à fait comparable avec la présente étude, le modèle de régression de l'étude de Rosano qui inclut les variables socio-démographiques, le niveau d'activité physique et les comorbidités médicales explique 39% de la variance du score de vitesse (DSST). Dans l'étude de Binder, Storandt et Birge (1999), une association significative entre le score au *Physical Performance Test* (PPT) et un facteur de vitesse de traitement de l'information avait été observée, alors que l'association entre le PPT et le score de mémoire n'était pas significative, ce qui s'avère également en accord avec les résultats de la présente étude. La contribution nouvelle de l'étude est d'élargir l'étendue des fonctions cognitives étudiées en incluant les trois fonctions cognitives qui montrent le plus important déclin au cours du vieillissement normal, c'est-à-dire la mémoire épisodique, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives. De surcroît, l'inclusion de diverses composantes du fonctionnement physique permet de représenter plus adéquatement l'étendue des qualités physiques impliquées dans le fonctionnement quotidien. Ainsi, le 6-MWT et le TUG sont des mesures de mobilité et de capacité fonctionnelle, alors que le PPT regroupe plusieurs exercices qui font appel aux capacités physiques générales impliquées dans un ensemble de tâches usuelles du quotidien. La force de préhension ainsi que l'épreuve d'extension des jambes depuis une position assise (*chair stands*) constituent quant à elles des mesures de force et d'endurance musculaire, qui avaient déjà été associées aux performances cognitives dans des études antérieures (Alfaro-Acha et al., 2006; Taekema, Gussekloo, Maier, Westendorp, & de Craen, 2010). Cette association pourrait s'expliquer en partie par le fait que ces paramètres de performance physique reflètent la santé globale des individus (cardiovasculaire, motrice, musculosquelettique, etc.). Il est également possible que les relations observées entre la force musculaire et la cognition reflète plus spécifiquement l'intégrité du système nerveux et qu'ainsi, une

diminution de la force pourrait constituer un marqueur précoce d'une dégradation du signal nerveux qui toucherait à la fois les fonctions cognitives et les commandes motrices (Alfaro-Acha et al., 2006).

La démonstration d'une relation transversale entre des paramètres physiques et la cognition ne permet pas de statuer sur une relation causale, dans l'une ou l'autre des directions, entre ces deux fonctions fondamentales du système nerveux. De nombreuses études prospectives et longitudinales ont toutefois montré que le fonctionnement physique permet de prédire la cognition future (Alfaro-Acha et al., 2006; Buracchio et al., 2010), et inversement, que les fonctions cognitives sont précurseurs du fonctionnement physique (Soumare et al., 2009; Watson et al., 2010). En fait, il se dégage surtout de ces études que le fonctionnement physique et cognitif ont une influence réciproque l'un sur l'autre, tel que le suggère Black (2002) en stipulant que « *rather than simply being correlated markers of increasing frailty, cognitive and functional decline appear to predict the development of one another* » (p. 1985). Des facteurs communs expliquent vraisemblablement la survenue concomitante (et probablement interdépendante) du déclin physique et cognitif (Anstey, Luszcz, & Sanchez, 2001; Christensen, Mackinnon, Korten, & Jorm, 2001), et peuvent ainsi constituer des pistes d'explications pour les relations observées transversalement entre fonctionnement physique et performances cognitives chez les aînés sains. Les systèmes neuronaux responsables de la planification, de la résolution de problèmes et de l'adaptation du comportement en fonction des demandes changeantes de l'environnement soutiennent à la fois les fonctions intellectuelles et le fonctionnement moteur dans les situations de la vie quotidienne. En particulier, la contribution des régions préfrontales, particulièrement sensibles aux effets délétères du vieillissement, semble primordiale pour assurer l'intégrité du fonctionnement physique et cognitif.

Si l'intégrité des structures cérébrales constitue un facteur primordial qui soutient à la fois les fonctions physiques et cognitives, il devient essentiel de considérer l'influence des facteurs de risque cardiovasculaires dans l'explication des relations entre capacités physiques et fonctions cognitives. En effet, les dommages vasculaires causés par l'accumulation de facteurs de risque (Raz, Rodrigue, Kennedy, & Acker, 2007) pourraient constituer en partie les bases pathophysiologiques communes à l'origine du déclin concomitant des fonctions physiques et de la cognition. Dans l'étude de Buchman et al. (2014), les taux d'accentuation de la fragilité physique et du déclin cognitif étaient fortement corrélés (certains modèles expliquant plus de 50% de la variance des deux taux de déclin), mais ces changements n'étaient pas expliqués par les variables démographiques ni le nombre de maladies chroniques. Il semble ainsi que ce ou ces facteurs communs ne soient pas uniquement liés aux dommages cérébraux d'origine vasculaire. En effet, dans la première étude de cette thèse, l'accumulation de facteurs de risques cardiovasculaires ne constituait pas un facteur médiateur, ni même partiel, dans la relation entre le fonctionnement physique et le fonctionnement cognitif. D'autres études avaient préalablement observé une relation entre fonctionnement physique et cognitif indépendante des facteurs médicaux. Par exemple, dans l'étude de Langlois et ses collègues (2012), les aînés fragiles, c'est-à-dire qui présentent une vulnérabilité accrue souvent due à l'accumulation de perturbations dans un ou plusieurs systèmes physiques, présentaient à la fois des capacités physiques réduites, de moins bonnes performances au plan exécutif ainsi qu'une moins grande vitesse de traitement de l'information, et ce après un contrôle strict des variables socio-démographiques et des facteurs de risque cardiovasculaires. Une autre étude a également montré une relation significative entre la performance motrice (vitesse de marche, force, équilibre) et la vitesse de traitement de l'information (test de substitution de symboles) indépendamment des facteurs socio-démographiques et des facteurs de santé incluant les facteurs de risque cardiovasculaires (Rosano et al., 2005). Ces résultats suggèrent ainsi que des

mécanismes biologiques indépendants des maladies vasculaires sont vraisemblablement à l'origine des relations observées.

À des fins de réflexion sur ce thème, Blumenthal (2003) attire l'attention sur la dichotomie vieillissement-maladie (*aging-disease dichotomy*) en soulevant la tendance du modèle médical actuel à rendre floue la distinction entre les notions de vieillissement biologique et de vieillissement pathologique. En effet, d'aucuns considèrent que les changements associés au vieillissement ont une étiologie médicale précise qui peut être potentiellement traitée ou renversée. En d'autres mots, la cure éventuelle de toutes les maladies viendrait renverser l'ensemble des pertes de fonctionnement liées au vieillissement. D'autres penseurs adoptent plutôt la position du continuum, selon laquelle il existe des trajectoires de vieillissement biologique qui peuvent bifurquer vers la pathologie. Le vieillissement est alors vu comme un facteur de risque supplémentaire pour la maladie, mais il demeure des processus de vieillissement biologique indépendants des maladies qui dirigent invariablement l'individu vieillissant vers des modifications de son fonctionnement. Les résultats de la première étude de cette thèse ainsi que d'autres études aux conclusions similaires citées précédemment, militent plutôt en faveur de la seconde hypothèse qui stipule que des mécanismes biologiques centraux indépendants des pathologies agissent sur les différentes fonctions du système nerveux au cours de l'avancée en âge. En effet, puisque les facteurs de risque cardiovasculaires ne semblent pas être à l'origine des relations observées entre capacités physiques et certaines fonctions cognitives dans cette étude, il existerait d'autres causes sous-jacentes qui contribuent à la fois à l'explication du déclin physique et cognitif. Toutefois, l'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure de manière définitive sur l'identité de ces mécanismes communs.

L'existence d'une association significative entre les capacités physiques et certaines fonctions cognitives spécifiques pave la voie vers l'élaboration d'interventions qui pourraient permettre de modifier ces paramètres physiques et d'en vérifier l'effet sur le fonctionnement cognitif. De surcroît, l'influence réciproque entre le fonctionnement physique et cognitif permet également de supposer qu'une intervention qui combine à la fois un entraînement physique et un entraînement cognitif pourrait permettre de potentialiser les effets de chaque intervention unique, ce qui favoriserait l'émergence d'effets synergétiques, sous la forme d'une interaction entre les deux types d'entraînement. La seconde étude de la thèse s'est penchée sur ces questions.

4.1.2 Deuxième étude : Effets d'un entraînement multidomaine sur les capacités physiques et le fonctionnement cognitif

Dans la deuxième étude de cette thèse, un programme d'entraînement multidomaine de 12 semaines a été implanté auprès d'ânés sains mais sédentaires (qui ne participent à aucune activité physique structurée de façon régulière), afin de vérifier si des effets potentiellement synergétiques entre l'entraînement physique et l'entraînement cognitif pouvaient être observés sur des variables physiques et cognitives. Le programme d'entraînement était composé d'une intervention physique (entraînement aérobic et résistance : AR) et d'une intervention cognitive (entraînement en double-tâche : DT). Chacune des interventions avait sa propre condition placebo, soit respectivement des exercices d'étirements (ST) et des leçons d'informatique (CL). Le devis factoriel employé a permis la création de quatre combinaisons d'entraînements : (1) AR et DT ; (2) AR et CL ; (3) ST et DT et (4) ST et CL, au sein desquelles les 76 participants de l'étude ont été aléatoirement répartis. Les résultats ont mis en évidence, sur le plan physique, une amélioration équivalente

pour tous les groupes sur les mesures de capacité fonctionnelle que sont le 6-MWT et le PPT. Une plus grande amélioration de la force des membres inférieurs, mesurée à l'aide du test d'extension des jambes depuis une position assise (*chair stands*), a été observée dans le groupe AR, indépendamment de l'entraînement cognitif. Sur le plan cognitif, tous les groupes ont montré une amélioration significative de la vitesse de traitement de l'information (mesurée avec le TMT-A) ainsi que des capacités d'inhibition (mesurées avec le CWIT – Inhibition), alors que seuls les participants du groupe qui s'est entraîné en DT, indépendamment de l'entraînement physique, ont vu leurs habiletés d'alternance s'améliorer (CWIT – Switching). Toutefois, les résultats n'ont révélé aucun effet synergétique, c'est-à-dire qu'aucune interaction significative n'a été observée entre les deux types d'entraînement en fonction du temps de mesure (pré-post). Par ailleurs, le niveau de capacité fonctionnelle après l'intervention était significativement associé aux habiletés d'alternance et à la vitesse de traitement.

L'amélioration équivalente de tous les groupes sur les mesures de capacité fonctionnelle paraît contre-intuitive à première vue, parce qu'elle suggère que l'entraînement AR ne s'est pas montré supérieur à la condition placebo ST pour améliorer les capacités physiques. Cependant, l'exploration de la littérature sur les effets de différents types d'exercices sur la condition physique apporte des pistes d'explication éclairantes. Par exemple, des études ont montré qu'un entraînement de la flexibilité via des étirements pouvait mener à des améliorations significatives de la vitesse de marche, de l'agilité et de l'amplitude des mouvements (Gajdosik, Vander Linden, McNair, Williams, & Riggin, 2005; Stanziano, Roos, Perry, Lai, & Signorile, 2009), qui sont toutes des qualités physiques sollicitées dans le 6-MWT et le PPT. De plus, le fait que les participants de la présente étude étaient initialement sédentaires n'est pas négligeable dans l'interprétation des résultats. En effet, la quantité de déplacements requis pour se présenter trois fois par semaine au centre de recherche peut s'être avéré suffisant pour susciter des améliorations dans la mobilité, qui ont pu être captées par l'évaluation physique post-intervention. Ainsi, il est possible de croire que les bénéfices observés sur la mobilité aient été obtenus par les deux types

d'entraînement. De plus, le fait que d'autres mesures physiques ne montrent pas de changement suite à l'intervention rend moins probable l'interprétation selon laquelle les améliorations observées sur les mesures de capacité fonctionnelle résultent d'un effet test-retest.

Cette étude n'a pu reproduire que partiellement des résultats observés antérieurement au sujet des effets de l'entraînement physique sur le fonctionnement exécutif. Les fonctions exécutives ont été identifiées comme étant les fonctions cognitives qui sont les plus sensibles aux effets de l'exercice physique (Barenberg, Berse, & Dutke, 2011; Colcombe & Kramer, 2003). Dans cette deuxième étude, l'entraînement physique AR pratiqué seul (sans entraînement DT), n'a pas mené aux bénéfices attendus sur le plan des fonctions exécutives, en particulier sur les mécanismes d'alternance. Une autre étude avait pourtant montré une amélioration de la flexibilité cognitive (condition d'alternance de la tâche de Stroop) après trois mois d'exercices aérobiques pratiqués trois fois par semaine (Predovan, Fraser, Renaud, & Bherer, 2012). Une explication possible de ce résultat réside peut-être dans le moindre volume d'entraînement de la présente étude. En effet, afin d'être en mesure de combiner l'entraînement physique et l'entraînement cognitif tout en conservant un nombre raisonnable de visites hebdomadaires au laboratoire pour les participants, le volume d'entraînement physique a dû être réduit à deux fois par semaine, ce qui peut avoir limité les bénéfices potentiels. Vu sous un autre angle toutefois, les résultats suggèrent également que des adaptations secondaires aux deux types d'entraînement physique (AR et ST) ont pu promouvoir, via des mécanismes différents, des améliorations au plan de la vitesse de traitement et de l'inhibition, qui ont montré une augmentation équivalente dans tous les groupes. Cette perspective peut être mise en lien avec les résultats d'études antérieures qui ont montré des améliorations équivalentes des fonctions exécutives dans un groupe d'entraînement cardiovasculaire et musculaire à haut intensité par rapport à un groupe d'entraînement

des habiletés motrices générales (Berryman et al., 2014). Cette dernière interprétation doit cependant être appréhendée avec prudence étant donné qu'il est difficile de dissocier les effets propres des entraînements physiques versus l'entraînement DT ou les leçons d'informatique au sein des effets observés. L'existence d'une association significative entre la capacité fonctionnelle après l'intervention (au 6-MWT) et certaines mesures cognitives (TMT-A et CWIT – Switching), bien qu'elle ne révèle pas de relation de causalité, rend toutefois plausible cette interprétation.

Le résultat qui indique une amélioration sélective de la flexibilité cognitive (alternance) suite à l'entraînement DT, indépendamment de l'entraînement physique, comporte des implications très intéressantes puisqu'il suggère l'existence d'un transfert distal. Le transfert distal fait référence à des bénéfices secondaires à l'entraînement cognitif qui s'observent dans des tâches qui diffèrent de la tâche entraînée en termes de modalités de stimuli ou de réponses, ou encore en termes de processus impliqués. La double-tâche fait appel aux habiletés d'attention divisée, qui permet de coordonner l'exécution de deux tâches de manière simultanée. Plusieurs études ont montré que l'entraînement en double-tâche chez les aînés produit des bénéfices significatifs qui se transfèrent à d'autres double-tâches non entraînées, ce qui suggère une amélioration spécifique des mécanismes d'attention partagée qui permettent le traitement simultané des deux tâches (Lussier et al., 2012). Ce dernier type de transfert correspond à un transfert proximal, puisqu'il est visible sur des tâches qui partagent plusieurs caractéristiques communes avec celles pratiquées lors de l'entraînement. Or, dans la présente étude, le transfert s'effectue d'un mécanisme exécutif vers un autre, c'est-à-dire de l'attention divisée vers l'alternance.

L'alternance, telle que mesurée dans la quatrième condition du test d'interférence couleurs-mots (CWIT), exige une flexibilité dans le contrôle de l'attention, de manière à être en mesure de porter alternativement son attention sur le sens du mot écrit (lecture) ou sur la couleur des lettres (dénomination de couleur). Toutefois, cette tâche ne demande pas de partager l'attention comme tel, car il n'y a toujours qu'une seule tâche à accomplir à la fois. En dépit de ces différences, ces deux mécanismes

exécutifs partagent une certaine portion de variance commune (Miyake et al., 2000) et sollicitent tous les deux le contrôle attentionnel dont l'efficacité repose en grande partie sur l'intégrité du cortex préfrontal (West, 1996), mais ils demeurent tout de même distincts, au moins en partie, en termes de corrélats neurophysiologiques (Lague-Beauvais, Brunet, Gagnon, Lesage, & Bherer, 2013; Lague-Beauvais et al., 2015). Ainsi, ce résultat suggère que l'entraînement DT a favorisé l'émergence de mécanismes de plasticité cognitive qui ont eu des effets positifs sur les habiletés d'alternance. Les processus biologiques à l'origine de ces adaptations sont encore mal connus, mais des pistes intéressantes ont été examinées. Une étude de neuroimagerie fonctionnelle a rapporté qu'après un entraînement en double-tâche, les jeunes adultes et les aînés montraient une augmentation de l'activité cérébrale dans la région ventrale du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, tout près de l'aire de Broca, ce qui pourrait suggérer que les participants comptaient davantage sur des stratégies verbales pour réussir la tâche suite à l'entraînement (Erickson et al., 2007). L'utilisation de stratégies verbales s'est également montrée efficace dans la réussite de tâches d'alternance attentionnelle, et ce d'autant plus suite à la pratique extensive de la tâche (Kray, Lucenet, & Blaye, 2010). Ainsi, le développement de nouvelles stratégies lors de l'entraînement DT peut avoir mené à des modifications de l'activation cérébrale dans certaines régions-clés, et ces adaptations peuvent avoir favorisé l'amélioration à d'autres tâches qui sollicitent des mécanismes exécutifs différents, mais bénéficiant du même type de stratégie. Des études futures pourront éventuellement permettre d'appuyer ou de réfuter cette hypothèse.

Contrairement à ce qui était attendu, la combinaison des entraînements physique et cognitif n'a pas mené à des effets synergétiques sur la cognition. En d'autres mots, aucun bénéfice supplémentaire sur le plan cognitif n'a été observé dans le groupe qui prenait part à la fois à l'entraînement AR et à l'entraînement DT. Une étude avait pourtant montré que la combinaison d'un entraînement aérobique et d'un

entraînement de stratégies en mémoire présentait des bénéfices supérieurs que chacun des entraînements pratiqués seuls sur la performance mnésique (Fabre et al., 2002). Dans une autre étude, les bénéfices de l'entraînement combiné se maintenaient même pendant une période d'au moins 5 ans post-intervention (Oswald et al., 2006). Cependant, les résultats de la présente étude ne sont pas totalement inattendus, dans la mesure où certaines études antérieures n'avaient pas observé de bénéfices supplémentaires de l'entraînement combiné sur la cognition lorsque comparé au groupe d'entraînement cognitif pratiqué seul (Linde & Alfermann, 2014; Shatil, 2013). De plus, dans une étude menée auprès de personnes âgées présentant des plaintes cognitives subjectives, Barnes et collaborateurs (2013) ont utilisé un devis factoriel semblable à celui employé dans la présente étude et n'ont observé aucun effet synergétique dans le groupe d'entraînement combiné, mais ont quand même montré des améliorations dans plusieurs domaines cognitifs suite à l'entraînement, indépendamment du type. Les auteurs de cette étude interprètent ces résultats en proposant que la quantité davantage que la nature des exercices physiques et cognitifs proposés est responsable des bénéfices observés. Ainsi, et ceci peut s'appliquer tout autant dans la présente étude, les entraînements et les conditions placebo peuvent avoir eu les mêmes effets bénéfiques sur la cognition. Alternativement, il est possible de penser que les participants du groupe ST, en augmentant leur niveau d'activation général, ont modifié certaines habitudes de vie durant la durée de l'intervention. Par exemple, ils pourraient avoir inconsciemment augmenté la quantité d'exercices aérobiques dans leur vie quotidienne (emprunter les escaliers réguliers plutôt que mobiles, prendre des marches plus fréquemment, etc.), ce qui pourrait ainsi avoir contribué à accroître leur niveau de forme physique et leur mobilité, entraînant des bénéfices sur la cognition. De la même manière, le niveau de stimulation cognitive dans le groupe CL peut s'être avéré suffisant pour favoriser l'amélioration à certaines tâches cognitives suite à l'intervention. Un meilleur contrôle des activités effectuées à l'extérieur du laboratoire pendant la durée de l'étude pourrait éventuellement permettre de clarifier ce point. Par exemple, le port d'un accéléromètre dans les

activités quotidiennes des participants informerait les expérimentateurs sur la quantité d'exercice que les participants effectuent à la maison et dans leurs loisirs, et ainsi permettrait de vérifier si des changements d'habitudes de vie s'opèrent au sein des divers groupes.

4.2. Apports de la thèse et implications cliniques

L'une des contributions importantes de cette thèse a d'abord été de montrer une association entre le fonctionnement physique et certaines fonctions cognitives spécifiques. Les études conduites antérieurement avaient souvent employé des mesures de cognition générale, ce qui ne permet pas de dissocier les différentes fonctions cognitives qui pourraient être différenciellement liées au fonctionnement physique. Les fonctions cognitives identifiées revêtent une importance capitale dans le fonctionnement quotidien des personnes âgées. En effet, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives jouent un rôle de premier plan dans l'accomplissement des activités usuelles de la vie quotidienne, comme la conduite automobile (Edwards et al., 2009), qui constitue un déterminant important de l'autonomie des aînés. Une abondance de recherches dans la littérature suggèrent que le fonctionnement exécutif, en particulier, prédit la performance dans les activités instrumentales de la vie quotidienne telles que la prise de médication, l'entretien ménager, la préparation des repas ou la gestion financière (Bell-McGinty, Podell, Franzen, Baird, & Williams, 2002; Cahn-Weiner et al., 2000; Carlson et al., 1999; Grigsby et al., 1998; Jefferson, Paul, Ozonoff, & Cohen, 2006; Royall et al., 2004; Vaughan & Giovanello, 2010). Le déclin observé dans ces activités a été identifié comme un signe pré-clinique du développement d'une démence (Barberger-Gateau, Dartigues, & Letenneur, 1993; Barberger-Gateau, Fabrigoule, Helmer, Rouch, & Dartigues, 1999). La prédiction du déclin des fonctions exécutives s'avère donc

cliniquement très pertinente. Les résultats de la première étude suggèrent que la détection d'un déclin du fonctionnement physique, mesuré à l'aide de tests simples et faciles à implémenter dans un contexte clinique, pourrait permettre d'identifier des aînés plus à risque de présenter un déclin exécutif, susceptible de précipiter une perte d'autonomie. Une telle identification précoce pourrait également encourager les cliniciens à proposer des interventions susceptibles de contrer ou ralentir le déclin physique et cognitif chez ces aînés plus à risque.

Un autre apport significatif de cette thèse est de fournir des preuves supplémentaires à l'effet que le fonctionnement cognitif demeure modifiable au cours du vieillissement via des interventions non pharmacologiques. Le devis de recherche de la seconde étude est original en ce sens qu'il inclut des conditions placebo actives pour chacune des interventions, ce qui a très rarement été implémenté dans les études antérieures. Ce choix méthodologique permet de comparer les deux entraînements à des conditions presque en tous points identiques, sauf pour la présence, dans chacun des entraînements, de l'«ingrédient actif» postulé comme étant efficace pour améliorer les performances. En plus de présenter des avantages sur le plan de la validité interne de l'étude, l'implantation de conditions contrôles actives s'avère certainement plus agréable pour les participants, qui s'engagent dans des activités motivantes qui leur permettent de faire de nouveaux apprentissages et d'interagir avec les autres. L'utilisation d'un tel devis a permis d'observer que diverses approches semblent équivalentes pour améliorer la vitesse de traitement et l'inhibition. En effet, dans la seconde étude, tous les participants ont montré une amélioration sélective de ces deux fonctions cognitives. Il semble ainsi exister différentes voies via lesquelles il est possible d'intervenir efficacement pour améliorer des fonctions cognitives qui sont fortement associées au fonctionnement quotidien et à l'autonomie. Le fait qu'il semble exister de multiples manières d'intervenir constitue un avantage non négligeable, puisque que cela augmente les chances qu'une diversité de personnes

puisse trouver une intervention qui lui convienne, en fonction de leurs capacités et préférences.

Enfin, l'observation d'un effet de transfert distal suite à l'entraînement en double-tâche constitue une autre contribution notable de ces travaux de thèse. En effet, ce résultat suggère que les participants ont développé une meilleure capacité à contrôler leur attention, ce qui leur a permis d'obtenir des gains dans des tâches qui exigent un contrôle attentionnel efficace, mais qui diffèrent raisonnablement des tâches entraînées. Cette trouvaille encourage la poursuite des efforts vers le développement de programmes d'entraînement accessibles qui ciblent le contrôle attentionnel.

4.3. Limites de la thèse

En dépit des contributions importantes de cette thèse, il importe de souligner la présence de quelques limites inhérentes au protocole de recherche qui restreignent la portée des résultats. D'abord, l'approche par scores composites préconisée dans la première étude ne permet pas de dissocier les différentes fonctions exécutives qui pourraient être plus ou moins liées aux capacités physiques. Cette distinction entre les différents mécanismes exécutifs apparaît cliniquement pertinente, puisqu'il a été démontré que l'atteinte de certains mécanismes influencent davantage le fonctionnement quotidien des aînés que d'autres (Jefferson et al., 2006; Vaughan & Giovanello, 2010). De la même manière, la création d'un score composite à partir de plusieurs mesures des capacités physiques limite également les interprétations en lien avec la contribution unique que pourraient avoir certains paramètres physiques dans l'explication de la performance cognitive, et vice versa. Toujours dans cet ordre d'idées, la méthode employée pour évaluer l'influence des facteurs de risque vasculaire sur la relation entre le fonctionnement physique et cognitif comporte des

limites dans la mesure où elle accorde le même poids à chaque facteur de risque dans le score global, et qu'elle est basée sur une identification dichotomisée des facteurs (présence versus absence), sans tenir compte des déterminants de sévérité, de durée, ou de contrôle par la médication.

Dans la deuxième étude, l'absence de groupe contrôle inactif rend difficile la dissociation des différents effets que peuvent avoir suscités les diverses interventions. Puisque chaque entraînement était associé à une condition placebo active, l'interprétation des effets simples de temps (différence pré-post indépendante des groupes) se voit teintée par la possibilité d'un effet test-retest. Toutefois, le fait que certaines mesures spécifiques se soient améliorées après l'intervention alors que d'autres sont demeurées inchangées renforce l'idée que les effets observés ne sont pas uniquement dus à la répétition de la mesure. Il demeure également possible que certains tests soient plus sensibles à l'effet de répétition de la mesure que d'autres. Par ailleurs, alors que plusieurs études avaient antérieurement montré des bénéfices significatifs de l'entraînement physique et de l'entraînement cognitif par rapport à un groupe contrôle non équivalent (Fabre et al., 2002; Oswald et al., 2006), il devenait justifié de clarifier la contribution spécifique de chaque intervention en la comparant avec des groupes contrôles actifs qui reçoivent notamment un aussi grand volume de contacts interpersonnels avec les autres participants et les expérimentateurs, parmi d'autres facteurs confondants.

Une autre limite de l'étude réside dans l'absence de mesure de suivi, ce qui empêche l'exploration du maintien à moyen ou long terme des effets observés. Il est possible que des différences entre les diverses conditions de l'étude aient pu être révélées en comparant les différents groupes quelques mois après la fin du programme, comme ce fut le cas dans l'étude de Rahe et al. (2015), qui ont mis en évidence des gains plus

importants de l'entraînement combiné sur le fonctionnement cognitif uniquement lors de l'évaluation de suivi un an après la fin de l'intervention.

Enfin, la composition de l'échantillon constitue un facteur qui limite la validité externe de l'étude. En effet, les participants enrôlés dans le projet de recherche étaient majoritairement des femmes, présentaient un haut niveau de scolarité et étaient en bonne santé générale. Il devient alors difficile de savoir si les résultats peuvent être généralisés à l'ensemble de la population gériatrique. D'autres études ont toutefois rapporté des bénéfices de l'entraînement physique sur la cognition chez des personnes âgées fragiles (Langlois et al., 2012), ainsi que des effets positifs de l'entraînement du contrôle attentionnel chez des aînés qui présentent des troubles cognitifs (Gagnon & Belleville, 2012). Il est ainsi possible de croire que des bénéfices semblables pourraient être observés au sein de populations qui présentent des atteintes physiques ou cognitives. Il demeure toutefois important de garder en tête que les échantillons créés à partir de la participation volontaire des individus comportent toujours certains biais en faveur de gens plus scolarisés et d'un niveau socio-économique plus élevé. Le développement de stratégies de recrutement qui permettraient de rejoindre une plus grande diversité de personnes devrait constituer un objectif primordial dans les études futures.

4.4. Perspectives futures

Malgré l'accumulation de preuves scientifiques qui soutiennent l'efficacité de diverses méthodes d'intervention pour ralentir le déclin cognitif associé à l'âge, un grand nombre de questions importantes restent encore à élucider. Entre autres, la nature des mécanismes biologiques à l'origine des adaptations suscitées par les différents types d'entraînement demeure un sujet de débat dans la littérature. En effet,

il existe de plus en plus de preuves à l'effet qu'une diversité d'approches peut mener à des gains sur le plan cognitif chez les aînés. Il devient alors de plus en plus difficile d'identifier quel est le facteur déterminant dans l'efficacité de ces programmes. Afin de faire la lumière sur ces questions, il s'avère primordial que les études futures incluent dans leur protocole des méthodes d'imagerie cérébrale. L'exploration des effets de divers types d'entraînement physique et cognitif sur les structures et fonctions cérébrales pourrait permettre de mieux comprendre la manière dont les entraînements se ressemblent ou se distinguent sur le plan des mécanismes qui soutiennent la plasticité cognitive. Plus encore, s'il est vrai que la combinaison des entraînements améliore le fonctionnement cognitif davantage que chaque intervention pratiquée seule, il serait pertinent d'examiner les corrélats neurophysiologiques de cet effet synergétique.

La grande diversité méthodologique des études d'intervention dans le domaine du vieillissement cognitif pose encore problème lorsque l'on s'intéresse à la relation dose-réponse entre l'entraînement physique et les gains au plan cognitif. Ces divergences pourraient expliquer en partie la variabilité des résultats observés dans les différentes études. Ainsi, les études futures auraient intérêt à évaluer les impacts de l'activité physique selon un continuum d'intensité, de fréquence, de durée et de types d'exercices. Avec une accumulation d'études rigoureuses qui manipuleront systématiquement ces paramètres, il deviendra éventuellement possible pour les cliniciens de prescrire de manière spécifique des programmes d'entraînement physique qui pourront mener à des bénéfices significatifs sur la santé cognitive des aînés.

Par ailleurs, une avenue très prometteuse dans le domaine de l'entraînement multidomaine consiste à concevoir des interventions qui combinent l'entraînement physique et l'entraînement cognitif en même temps au sein d'une même séance ou

d'une même activité complexe. Ce type d'intervention est souvent appelé entraînement simultané. Certains auteurs suggèrent que cette approche pourrait potentialiser encore davantage les processus de plasticité cérébrale et cognitive (Gregory, Gill, & Petrella, 2013; Kraft, 2012; Schaefer & Schumacher, 2011), surtout si les entraînements proposés sont attrayants et socialement stimulants (Bamidis et al., 2014). Certaines études ont amorcé l'exploration de cette approche en mettant au point des programmes d'entraînement simultané auprès d'ânés sains (Eggenberger, Schumacher, Angst, Theill, & de Bruin, 2015; Nishiguchi et al., 2015; Theill, Schumacher, Adelsberger, Martin, & Jancke, 2013) ou présentant des troubles cognitifs (Coelho, Andrade, et al., 2013; Schwenk, Zieschang, Oster, & Hauer, 2010; Suzuki et al., 2012), avec des degrés divers de rigueur méthodologique. De futures études demeurent nécessaires afin de vérifier si ce type d'intervention présente des avantages supplémentaires par rapport à l'entraînement séquentiel.

En dernier lieu, la question de la motivation, des attentes et des croyances des participants s'avère fondamentale lorsqu'il est question d'évaluer l'efficacité de divers programmes d'intervention. Selon Boot (2013), la mise en place d'une condition contrôle active n'est pas suffisante pour exclure l'effet placebo et mener à une interprétation qui implique une causalité. Afin de vérifier de manière non équivoque les effets spécifiques d'une intervention par rapport à une condition contrôle, il est essentiel de s'assurer que les deux conditions suscitent des attentes similaires en termes d'efficacité potentielle chez les participants. En d'autres mots, et dans le cas qui nous occupe, il est nécessaire que les participants croient que l'intervention à laquelle ils prennent part peut s'avérer efficace pour améliorer leur cognition. Si tel n'est pas le cas, il devient probable d'assister à une baisse de la motivation ainsi qu'à des phénomènes inconscients de diminution de l'effort au cours du programme et lors des évaluations post-intervention. Cette notion soulève des questions intéressantes sur lesquelles les chercheurs devraient se pencher davantage

dans l'avenir. Des outils d'évaluation de la motivation et des attentes pourraient être inclus dans les devis afin d'examiner l'effet de ces facteurs sur l'amélioration observée post-intervention. Il est plausible que la distinction entre répondants et non-répondants suite à une intervention repose en partie sur des différences interindividuelles en termes de croyances et attentes par rapport au potentiel d'efficacité de l'intervention.

CONCLUSION

Les travaux de la présente thèse ont d'abord permis de mettre en lumière la relation indépendante qui existe entre un ensemble de paramètres du fonctionnement physique et certaines fonctions cognitives spécifiques, soit la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives, chez les personnes âgées cognitivement saines. Ces résultats viennent renforcer la notion selon laquelle les capacités physiques et les fonctions cognitives évoluent parallèlement au cours du vieillissement, vraisemblablement en lien avec des processus biologiques communs qui affectent simultanément plusieurs fonctions du système nerveux. Cette thèse doctorale s'est ensuite penchée sur les impacts d'une intervention multidomaine sur le fonctionnement physique et cognitif auprès du même échantillon d'aînés sains, à l'aide d'un devis randomisé et contrôlé. Tous les participants de l'étude ont montré une amélioration sur des mesures de mobilité, de capacité fonctionnelle, de vitesse de traitement de l'information et d'inhibition. Les résultats n'ont toutefois pas montré d'effet synergétique entre l'entraînement physique et cognitif sur les mesures d'intérêt, mais ont révélé une amélioration sélective des mécanismes d'alternance dans le groupe ayant pris part à un entraînement informatisé en double-tâche. Cela constitue une démonstration intéressante de transfert des bénéfices de l'entraînement cognitif vers une tâche non entraînée. Les résultats soulèvent également la possibilité que divers types d'entraînement physique ou cognitif soient équivalents pour améliorer la capacité fonctionnelle, la vitesse de traitement de l'information et l'inhibition chez des aînés sains. Des études futures seront nécessaires pour clarifier la nature des mécanismes à l'œuvre dans l'explication des effets de l'entraînement sur les structures et fonctions cérébrales.

ANNEXE A

HYPERTENSION AND AGE-RELATED COGNITIVE DECLINE

Reference : Desjardins-Crepeau, L., & Bherer, L. (2016). Hypertension and age-related cognitive decline. In E. Helene Girouard (Ed.), *Hypertension and the Brain as an End-Organ Target*: Springer.

Hypertension and age-related cognitive decline

Laurence Desjardins-Crépeau^{1,2}

Louis Bherer^{1,3}

¹Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Canada

²Department of psychology, Université du Québec à Montréal, Canada

³Department of psychology and PERFORM Centre, Concordia University, Montreal, Canada

SUMMARY

As the population is aging rapidly worldwide there is an increasing need to better understand chronic conditions associated with aging, such as vascular and metabolic diseases, and cognitive decline. Hypertension is one of the most prevalent chronic conditions associated with age and its impact on cognitive decline has often been put forth. Overall, both longitudinal and cross-sectional investigations suggest that hypertension can increase the risk of cognitive decline, and that the negative impact is more salient in processing speed and executive control tests. However, memory deficits associated with hypertension can also be observed. While hypertension has consistently been shown to increase the risk of dementia in middle-aged or young-old adults, some studies suggest that it could have a protective effect on cognition in very old populations. Studies looking at the effect of antihypertensive drug treatments report diverging results, but tend to suggest that treatment might be effective in preventing cognitive decline associated with age. Together, findings summarized here suggest that hypertension is an important factor that has a worsening effect on cognition as people age and that antihypertensive approaches could help control or alleviate the impact of elevated BP on cognition. Future studies will help identify effective ways to control hypertension and potentially emphasize preventive approaches as complementary avenues to the more traditional pharmacological approach.

Keywords: Hypertension, Blood pressure, Cognition, Aging, Antihypertensive treatment, Dementia

INTRODUCTION

Modern societies are facing challenges of a rapidly aging population. Statistics Canada estimations reveal that by 2026, 20% of Canadians will be over 65. In 2056, over a quarter of the Canadian population will fall in this age group. Reports from the World Health Organization (WHO) state that the proportion of adults aged over 60 years will double from 2000 to 2050, absolute numbers rising from 605 million to 2 billion people worldwide. These demographic changes have a significant impact on the economic and health system as chronological aging is often accompanied by physiological changes that may lead to the development of various diseases. In particular, cognitive impairment associated with aging is the leading cause of disability and institutionalization among older adults. However, it is worth noting that cognitive aging is heterogeneous in many ways. Firstly, not all cognitive functions are impacted by age or altered at the same time or rate in the aging process. While language and crystallized cognitive abilities related to general knowledge remain virtually unchanged or may even improve with increasing age, functions based on fluid cognitive processes such as attention, memory, and processing speed, usually show a greater age-related decline (Baltes, Staudinger, & Lindenberger, 1999; Park & Gutchess, 2002). Among these, executive functions seem to be particularly sensitive to the effects of normal aging (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004). These high-level, frontally-mediated cognitive functions are especially useful in inhibiting an automatic behaviour, updating information in working memory, coordinating multiple tasks and switching between tasks (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerter, 2000). They are involved in complex behaviours of everyday life and contribute to the effectiveness of other cognitive functions, such as memory. Neuroimaging evidence showed that frontal regions of the cortex, which support executive functioning, are primarily affected during normal aging (West, 1996). Recent studies also suggest that

even within a single cognitive domain (e.g., memory or executive functions), some basic mechanisms (e.g., switching) might be more sensitive to normal aging than others (e.g., inhibition) (Verhaeghen & Cerella, 2002). In addition to this heterogeneous picture of cognitive aging, inter-individual differences in cognitive aging profiles bring additional challenges, and hope, in our understanding of how we can cope with age-related changes in cognition and brain functions.

Inter-individual variability is a very important feature of cognitive aging, with some individual showing early cognitive decline while others seem to be immunized against aging. A recent case report revealed the remarkable case of a 115-year-old woman whose brain showed almost no pathological changes at death and whose cognitive performance at age 112-113 was above average of healthy adults of 60-75 years (den Dunnen et al., 2008). Several recent studies and reviews support the notion that the level of cognitive functioning and the rate of decline among older adults are affected by lifestyle and medical factors. Indeed, a large proportion of older individuals maintain a high level of cognitive functioning throughout life, and differences in engagement in cognitively-stimulating activities and physical activity (Fratiglioni, Paillard-Borg, & Winblad, 2004; Hertzog, Kramer, Wilson, & Lindenberger, 2009; Kramer, Bherer, Colcombe, Dong, & Greenough, 2004), as well as physical functioning (Desjardins-Crepeau et al., 2014) seem to partly account individual heterogeneity in age-related cognitive decline. Moreover, a large body of evidence has shown that vascular risk factors can negatively influence the trajectories of cognitive aging by weakening brain structures and functions (Duron & Hanon, 2008; Whitmer, Sidney, Selby, Johnston, & Yaffe, 2005) and among those, hypertension has been put forth as having a major impact on cognition as we age. However, not all studies lead to this conclusion and future studies could help understand the profile of cognitive changes associated with hypertension.

Hypertension is the most prevalent cardiovascular risk factors in the elderly population, affecting nearly half of people aged 65 and over in Canada. It has been referred to as the silent killer because it is usually not associated with specific and salient symptoms or morbidity. However, hypertension can be associated with serious complications, including heart diseases, kidney failure and stroke. According to the WHO, hypertension is responsible for nearly 50 % of deaths from stroke or heart disease. The risk of stroke may act as a mediator in the relationship between blood pressure (BP) and cognition, as hypertension is a major risk factor for stroke, and tissue damage associated with stroke is a leading cause for cognitive disability (Gorelick, 1997). Nevertheless, regardless of its effect on the risk of stroke, hypertension also exerts a direct impact on cognitive performance (Anstey & Christensen, 2000; M. F. Elias, Wolf, D'Agostino, Cobb, & White, 1993) and is associated with an increased risk of dementia (Kennelly, Lawlor, & Kenny, 2009; Qiu, Winblad, & Fratiglioni, 2005). Several functional and structural mechanisms may be responsible for this deleterious effect of high BP on cognitive function and the risk of dementia. Among those, endothelial dysfunction and its associated changes in the autoregulation of cerebral blood flow compromises adequate perfusion and renders the brain more vulnerable to ischemic insults. Moreover, chronic hypertension is associated with white matter lesions, lacunar infarcts, neurotic plaques and neurofibrillary tangles, all pathological features of Alzheimer's disease (AD) (Breteler et al., 1994; Pantoni, 2010; Petrovitch et al., 2000).

In this chapter, we will briefly discuss methodological and measurement issues in the field of cognitive aging and hypertension. We will then review evidence for the relationship between hypertension and cognitive functioning in older adults without dementia and discuss the age-dependant relationship between hypertension and cognition. Finally, we will review recent research on antihypertensive treatment for preventing cognitive decline and dementia in the older adults population.

MEASURING COGNITION AND HYPERTENSION IN OLDER ADULTS AND OTHER METHODOLOGICAL CONCERNS

Cognition refers to a wide range of various mental processes by which sensory input is transformed into meaningful information allowing us to interact with our environment. It encompasses many functions, such as attention, memory, working memory, language, problem solving, reasoning, decision-making, etc.

Neuropsychological testing is a widely used, standardized, and validated way to assess cognition. Tests can target specific functions (e.g., attention) and mechanisms (e.g., switching), or more global functioning summarized in a unique score (e.g., general mental ability). Most studies in the medical field, especially epidemiological and longitudinal studies, usually employ broad measures of cognition that target general mental functioning and that are faster to administer, and more easily applicable to large cohorts. The most widely used test is the Mini-mental state evaluation (MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)). It is used to assess general mental state in older adults and it can be administered rather quickly. It has thus become a gold standard measure of cognition in studies that examine the link between medical conditions and cognition in large cohorts of elderly population. The use of a single measure of general cognition is certainly convenient and cost-effective but does not allow to identify specific functions that are affected in a targeted population, or to differentiate between various processes included in one broad measure. Yet, the existence of relationships between certain cognitive functions and hypertension may help identifying cerebral regions that are particularly sensitive to pathophysiological effects of hypertension on the brain and may lead to a better understanding of the mechanisms responsible of selective cognitive decline. Few studies have used more comprehensive neuropsychological assessments to represent

the variety and the specificity of cognitive functions that may differentially be associated with hypertension, thus evidence for BP-related alterations in specific cognitive domains still remain scarce.

Hypertension status and its various indexes greatly varies among studies as well, standing from a self-reported question to specific and accurate measurements of BP with a sphygmomanometer. Some studies have used medical history and the use of antihypertensive medication to classify participants in the hypertensive or normotensive group, whereas others have made one or several measurement of BP during the same session, or across different sessions. Furthermore, although most studies have used the most recent guidelines to determine BP criteria for hypertensive status (systolic BP (SBP) \geq 140 mmHg and diastolic BP (DBP) \geq 90 mmHg), some of them have used other cut-off points.

The variability of inclusion and exclusion criteria across studies may also have an important impact on the observed associations. Age range of participants, inclusion of individuals with untreated or uncontrolled hypertension, exclusion of participants with conditions that are related to cognition, such as history of stroke, cardiovascular diseases, neurological and/or psychiatric conditions, depression, thyroid problems, etc., are all methodological choices that can partly explain and account for discrepant results among studies.

HYPERTENSION AND NORMAL COGNITIVE AGING

Paying attention to cognitive decline without dementia is not a trivial issue since neuropsychological performance within the normal range can predict functional outcomes in aging (Cahn-Weiner, Malloy, Boyle, Marran, & Salloway, 2000;

Grigsby, Kaye, Baxter, Shetterly, & Hamman, 1998; Verghese et al., 2002) as well as future cognition (Blacker et al., 2007). Longitudinal investigations of cognitive performance allow assessing the effect of chronic hypertension on cognition hence they appear more enlightening than most cross-sectional studies. However, the use of a cross-sectional design sometimes permits to include a larger amount of cognitive tests in the assessment, therefore leading to a more detailed picture on the impact of hypertension on different cognitive functions and mechanisms. Results from both study designs are presented in the following sections.

Longitudinal and prospective studies

The first studies linking hypertension and greater risk of cognitive decline in older adults date back from the early nineties. One of the first carefully designed and controlled study was the Framingham study that showed a negative correlation between untreated BP in middle age adults and cognitive functioning 12 to 14 years later (M. F. Elias et al., 1993). Cognitive functions were measured using several standardized neuropsychological tests from the Wechsler adult intelligence and memory scales. Results showed that averaged blood pressure and chronicity of hypertension were associated with verbal and visual memory, as well as working memory performances. The association between BP and cognitive state has also been observed within a shorter follow up period. Indeed, in the Epidemiology of vascular aging (EVA) study (Tzourio, Dufouil, Ducimetiere, & Alperovitch, 1999), 1,373 individuals aged between 59 and 71 years were followed for only 4 years. Authors observed that those showing high BP were 4.3 times more likely to show cognitive decline, as determined by a decrease of 4 points on the MMSE. The risk of cognitive decline decreased to 1.9 times in individuals who were taking antihypertensive medication.

Other studies further explored the temporal relationship between BP and cognitive decline, while taking into account the severity of hypertension, as to whether it was controlled or not. Alves de Moraes and collaborators followed 8,058 participants from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study (2002). BP and cognitive functions were measured at two different time points, 6 years apart. Cognitive testing targeted memory, processing speed, and verbal fluency. Participants were classified in one of the following BP categories: (a) normal BP, defined as having no prevalent hypertension and normal BP at both visits; (b) incident hypertension, defined as having normal BP at the first visit, but hypertension at the second visit; (c) controlled hypertension, defined as having prevalent hypertension but normal BP at both visits; (d) partially controlled hypertension, defined as having prevalent hypertension, and abnormal BP at one of the two visits; and (e) uncontrolled hypertension, defined as having prevalent hypertension with high BP at both visits. Results showed that, at baseline, normotensive participants had higher scores for processing speed than those in the three other groups. Verbal fluency performance was also higher in normotensive individuals when compared to subjects with partially controlled hypertension. Among the hypertensive groups, processing speed and verbal fluency were lower in partially controlled and uncontrolled hypertension categories. Longitudinal analyses on a sample of 10,963 adults from the same cohort revealed that after controlling for demographic factors, hypertension at baseline was associated with decline on a measure of processing speed over 6 years (digit symbol substitution test of the Wechsler adult intelligence scale), but not in memory or word fluency performance (Knopman et al., 2001). Analysis of change between time 1 and time 2 yielded only one significant difference between normotensives and uncontrolled hypertensive patients, observed in processing speed score. Further, this difference was limited for older participants. These results suggest that the temporal change in cognition is not perfectly related to changes in BP and may be age-dependant. These results also suggest that some domains of cognition are more sensitive to differences in hypertension status than others.

Other studies reporting on longer follow-up periods also support the notion that high BP is associated with cognitive decline in older adults. For instance, an ambitious study examined the longitudinal association between BP and cognition in a large Sweden population-based cohort of 999 men followed over 20 years (Kilander, Nyman, Boberg, Hansson, & Lithell, 1998). Ambulatory 24-hour BP monitoring was recorded at the beginning of the study, when participants were 50 years of age, and then 20 years later. Cognitive function was measured only at 70 years with a composite score that included the MMSE and the Trail-making test, a test that taps psychomotor speed and executive control (i.e., switching). Longitudinal analyses revealed that men with DBP \leq 70 mmHg showed the highest cognitive performance, whereas men with DBP \geq 105 mmHg had the lowest cognitive performance. SBP was not related to cognition in this sample. Cross-sectional analyses at age 70 also revealed a significant inverse relationship between DBP and cognitive score, with stronger associations in untreated men. In fact, an increase of 1 SD of 24-hour DBP raised the risk of cognitive impairment (i.e., being in the lowest quintile of cognitive performance) by 1.45. The composite score precludes conclusion as to whether decline was general or impacted more specific cognitive functions.

In a secondary analysis of the data from the ACTIVE intervention trial, impacts of BP and diabetes mellitus on cognitive performance was investigated in 2,802 participants aged 65 to 94 (Kuo et al., 2005). Cognitive functioning was assessed yearly over 3 years using a collection of neuropsychological tests that targeted global cognitive function, memory, reasoning and speed of processing. Using BP at baseline, participants were classified in four BP groups: normal BP (< 120/80 mmHg), prehypertension (120-139/80-89 mmHg), Stage 1 hypertension (140-159/90-99 mmHg), or Stage 2 hypertension (> 160/100 mmHg). Cross-sectional results showed that high BP was specifically associated with reasoning abilities but not

memory performance. In longitudinal analyses, although a test-retest improvement of cognitive performance was observed from baseline to time 2, individuals with Stage 1 and Stage 2 hypertension had a faster decrease in reasoning performance than normotensive participants from time 2 to time 3. Interestingly, the acceleration of cognitive decline associated with high BP was specific to frontally-mediated cognitive functions.

Other studies suggest however that verbal episodic memory could also be negatively affected by hypertension. In fact, in Swan, Carmelli and Larue's report from the Western Collaborative Group Study (1998), SBP was tracked over 30 years to examine if its change was associated with neuropsychological performance after adjustment for age, education, depression, stroke, and use of antihypertensive medication. They found that subjects whose SBP remained high (≥ 140 mmHg) from midlife to follow-up, had lower scores on a composite measure of verbal memory than those whose SBP had a normal trajectory, defined as being low (< 120 mmHg) or medium (120-139 mmHg) throughout life, or showing an increase from low to medium or medium to high over the follow-up period (average increase of 20.1%). Subjects whose SBP decreased over the life span (average change of -6.7%) performed less well on a composite measure of processing speed than subjects from the normal group. Participants from the decliners' group also showed higher prevalence of depression and coronary heart disease, which both have been related to cognition (Singh-Manoux et al., 2008; Weisenbach, Boore, & Kales, 2012).

Some studies have however demonstrated a more complex relationship between BP and cognition throughout life span. For instance, a longitudinal population-based study on 2,068 men and women aged 65 to 102 years showed that BP had a U-shaped association with performance on a mental status questionnaire, meaning that subjects with low SBP (< 130 mmHg) and high SBP (≥ 160 mmHg) made more errors than

participants with optimal SBP (130-159 mmHg) (Glynn et al., 1999) (see also (Waldstein, Giggey, Thayer, & Zonderman, 2005) and (Morris et al., 2002)).

It thus seems that several longitudinal studies support the notion that hypertension, most commonly indexed by abnormal BP, is associated with lower cognitive performance compare to normotensive state and with higher risk of further cognitive decline over relatively short period of time, sometimes as early as 4 years follow-up. A definitive conclusion as to whether this longitudinal observation holds for global cognitive status or is more specific to some cognitive domains can only be supported by a limited number of studies, but it seems that executive control and controlled attention are more sensitive to hypertension status than other functions, although some studies also identified episodic memory as being negatively affected by hypertension. Moreover, it is worth mentioning that not all studies support a relationship between BP and cognitive changes. For instance, in the Chicago Health and Aging Project, BP at baseline was not associated with the 6-year change in cognitive function in the large community-based sample of 4,284 older adults (Hebert et al., 2004). Further studies could certainly help clarify the link between BP and change in BP over years and the profile of cognitive decline.

Cross-sectional studies

Results form cross-sectional studies provide valuable data in order to better understand how hypertension and BP status impacts cognition globally or differentially according to the cognitive domains that are being investigated. In a large population-based cohort of 19,836 individuals aged 45 and older (mean age: 64.6 ± 9.5), a linear relationship between higher DBP and impaired cognition (measured by the 6-item screener, derived from the MMSE) was observed (Tsvigoulis et al., 2009). Each 10 mmHg increase in DBP was associated with a 7% augmentation in odds ratio for cognitive impairment. In this study, SBP was also

related to cognitive performance, but adjustment for confounding variables, such as demographic characteristics, vascular risk factors, depressive symptoms and antihypertensive medication, suppressed the significance of the association. Using a more comprehensive battery of cognitive tests (six subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale [WAIS]), Robbins and collaborators (2005) assessed the relationship between blood pressure and cognitive performance in a sample of 1,563 participants aged 18 to 79 years (mean age: 49.1 ± 15.0). The results showed that both SBP and DBP were associated with performance in all tests, but regression coefficients indicated that performance at the Digit Symbol Substitution test, a measure of psychomotor speed, was more strongly and consistently related to SBP and DBP than any other cognitive outcome. Performance at the Similarities subtest, a test of abstract reasoning capacities, was also strongly predicted by BP (SBP and DBP) but to a lesser extent. It could thus be the case that to some extent BP would have a more specific impact on speed of processing and/or tests that require controlled and effortful attention. But definitive conclusion requires further observation with a broader variety of cognitive tests. Interestingly in this study, the negative effect of high BP level on cognition was independent of age but not race, as significant interactions of race with SBP and DBP were observed in most cognitive outcomes. In fact, although African-American sometimes showed greater impact of high BP on cognition, the relation between BP and cognitive performance was observed in both racial groups. Moreover, the specificity of the cognitive domains altered, with speed of processing and abstract reasoning being more impaired than other cognitive tests, holds for all participants independently of age and racial groups.

Vicario et al.'s study (2005) further explored the impact of hypertension on executive functions by using more than one test of attention and executive control. They observed that 46% of hypertensive patients were unable to complete Part B of the Trail making test within the time limit, whereas only 13% of normotensives failed to

do so. This suggests a negative impact of hypertension on cognitive flexibility or attentional switching. The authors also observed significant differences between groups in the Stroop task, which targets inhibition, as well as delayed recall, a measure of long-term episodic memory. However, they did not reproduce the effect of hypertension on MMSE scores that was observed in other studies. Saxby and colleagues employed a comprehensive neuropsychological battery to evaluate the effect of hypertension on attention, memory and executive functioning in a sample of 223 individuals aged 70 to 89 (Saxby, Harrington, McKeith, Wesnes, & Ford, 2003), and used factor analysis techniques to reduce the number of cognitive dimensions studied. When compared to the normotensive group, hypertensive participants showed lower performance on composite measures of speed of cognition, executive functions, episodic memory, and working memory, but not continuity of attention. Hypertension appeared to affect many cognitive functions, sparing only measures of vigilance and task accuracy that were included in the continuity of attention score.

Overall, cross-sectional studies suggest that older adults with hypertension tend to show lower cognitive performances than those without hypertension. However, not all cross-sectional studies support this claim. In DiCarlo et al.'s study, that involved a large sample of 3,425 participants aged 65 to 84 years, hypertension was not related to cognitive impairment (measured with the MMSE) (Di Carlo et al., 2000). Another study with 936 adults ranging from 24 to 81 years of age, showed that BP was not a significant predictor of cognitive performance, measured with five cognitive tests, even in participants that were not taking antihypertensive medication (van Boxtel et al., 1997). Analysis with participants stratified for age also did not yield significant results. Nevertheless, given the number of studies reporting a significant link between hypertension or BP level on cognition, overall findings support the notion that hypertension and elevated BP can negatively impact cognition. Several cognitive domains have been pointed out as showing vulnerability to high BP, especially

processing speed and executive functions (e.g., abstract reasoning, cognitive flexibility), but memory may also be affected.

Age-dependent relation between hypertension and cognition

Given the well-established age-dependent effect on cognition and the high prevalence of hypertension in older adults, the potential interaction effect of age on the association between hypertension and/or BP and cognition has been investigated, but studies have led to mixed results. In 357 older men, Brady, Spiro & Gaziano (2005) showed an age-related decline in most neuropsychological measures, but did not find the expected main effect of BP category (normotensive, controlled hypertensive, uncontrolled hypertensive and untreated hypertensive) on cognitive functioning. Interestingly, their results revealed an interaction between BP and age on performance in tests of verbal fluency and immediate recall. Only older uncontrolled hypertensive men performed less well than normotensive men. The authors suggested that deficits in episodic memory recall and verbal fluency may be due to deficits in the strategies used for information retrieval, which depend on the effectiveness of executive functions. In the same line, Bucur & Madden (2010) showed a selective BP-related decline in executive functions only in their oldest group (60-79 years) of participants. In this study, speed of processing was not influenced by BP nor by the interactive effects of age and BP. Thus, it has been hypothesized that elevated BP may exacerbate age-related cognitive decline in frontally-mediated functions, namely executive control. However, some studies that tested the interaction of age and BP on various cognitive functions did not yield significant results (P. K. Elias, Elias, Robbins, & Budge, 2004; Tsivgoulis et al., 2009), or showed the inverse pattern. In Suhr, Stewart & France (2004), there was an interaction between SBP and age on performance in a verbal learning/attention measure, where only participants younger than 40 years showed the significant

association between SBP and cognition. However, the sample did not include adults older than 59 years.

While some studies shed light on the possible age-accelerating effect of BP on cognition, another body of evidence showed what resembles to a protective effect of high BP in the oldest portion of the older population. For instance, a prospective investigation from the Rotterdam study and the Leiden 85-plus study showed that elevated baseline BP was associated with a greater risk of cognitive decline 11 years later, but only in 65 to 74 years-old participants, whereas younger (< 65) did not show any significant relationship between BP and future cognition (Euser et al., 2009). However, in the oldest group (≥ 75), higher BP was associated with better cognitive functioning a decade later. In Obisesan et al.'s study (2008), hypertension was associated with impaired performance in the short-portable MMSE, but not in the oldest group. Indeed, hypertensive subjects aged 80 years and older showed better cognitive performance than their normotensive counterparts. Interestingly, while hypertension has consistently been shown to increase the risk of dementia in middle-aged or young-old adults, this relationship is not observed in the oldest old for whom the inverse association is sometimes observed (Guo, Fratiglioni, Winblad, & Viitanen, 1997; Li et al., 2007; Paran, Anson, & Reuveni, 2003; Qiu, von Strauss, Fastbom, Winblad, & Fratiglioni, 2003; Verghese, Lipton, Hall, Kuslansky, & Katz, 2003). Further, in Sabayan et al. (Sabayan et al., 2012), participants aged 85 and older with high BP had less cognitive and physical disability (measured with the MMSE and assessment of activities of daily living [ADL]) than those with low BP. Longitudinal analyses from this cohort also showed that high BP was associated with less cognitive and physical decline, especially among participants who had pre-existing physical disability. Together, these results support the idea that mild hypertension may have a protective effect on cognitive functioning in the oldest portion of older adults. In their exhaustive review of cross-sectional and longitudinal

studies on the effect of low and high BP on cognitive functioning and dementia across different age groups, Qiu, Winbald and Fratiglioni (Qiu et al., 2005) conclude that elevated BP in midlife is an important risk factor for developing late-life cognitive impairment and dementia. Among older adults, very high SBP (> 180 mmHg) is also associated with an increased risk of dementia, but low DBP (< 70 mmHg) augments the risk as well. The authors go further and suggest that high BP in middle age coupled with low BP in old age may be a marker of AD (see also (Kennelly et al., 2009)). Several explanations may account for the potential protective effect of high-BP on cognition in the oldest-old. The most largely admitted hypothesis state that higher BP is necessary to overcome age-related arterial stiffness or vascular damage and maintain adequate perfusion in the brain (de la Torre, 2000), hence the protective effect of mild hypertension on cognition.

EFFECT OF PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS TO LOWER BP ON THE RISK OF COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA

The beneficial effect of BP-lowering pharmacological treatments in reducing cardiovascular morbidity and mortality has been widely recognized (Briasoulis, Agarwal, Tousoulis, & Stefanadis, 2014). However, the positive impact of antihypertensive medications on the risk of cognitive decline and dementia in older adults population has not yet reach scientific consensus. Current evidence on the cerebroprotective effect of antihypertensive drugs stems from both prospective cohort studies and randomized double-blind placebo-controlled trials.

Prospective cohort studies

Results from the Honolulu-Asia Aging Study (Launer et al., 2000) provided evidence for the relationship between increasing midlife BP and greater risk for cognitive impairment in a cohort of 3,703 Japanese-American men. In this study, each 10-mmHg increase in SBP was associated with a 9% augmentation in the risk of poor cognitive functioning. Interestingly, in this cohort, every additional year of treatment led to a decreased risk of incident dementia to the point where men who received antihypertensive medication for 12 years and more showed similar risk for dementia than their normotensive counterparts (Peila, White, Masaki, Petrovitch, & Launer, 2006) (but see also (Brust, 2006)). After 2.2 years of follow-up, patients from the Rotterdam study who were taking antihypertensive medication at baseline showed a reduced incidence of vascular dementia (in't Veld, Ruitenberg, Hofman, Stricker, & Breteler, 2001), but the protective effect of pharmacological treatment was not observed on the risk of AD. In a sample of 1,617 African American aged 65 years and older followed for 5 years, a 38% reduced risk of cognitive dysfunction was found in participants treated with antihypertensive medication (Dufouil et al., 2001). Similarly, in the aforementioned EVA study, the 4-year risk of cognitive decline was reduced in patients treated for hypertension compared to untreated hypertensive patients (Tzourio et al., 1999). The population-based Cache County study provided significant results in AD-risk reduction for patients taking antihypertensive drugs, after adjustments for age, education, sex, apolipoprotein E4 status, stroke, hypercholesterolemia, diabetes, and myocardial infarction (Khachaturian et al., 2006).

Even in patients already suffering from cognitive impairment and dementia, controlling hypertension can lead to beneficial impacts on cognition. In fact, Hajjar et al. (Hajjar et al., 2005) studied 350 patients from a primary care geriatric practice for 2 years. They found that among patients with dementia (vascular dementia and AD),

those who were taking BP-lowering medications had a lower rate of decline in MMSE scores than those who were not taking antihypertensive drugs. Conversely, some studies did not yield evidence for a protective effect of BP-lowering pharmacological agents on the risk of cognitive impairment or dementia in longitudinal investigations. For instance, Yasar and collaborators (Yasar, Corrada, Brookmeyer, & Kawas, 2005) prospectively examined the association between use of calcium channel blocker (CCB) and risk of developing AD over 19 years. No significant relationship was found between CCB use and dementia risk after adjustments for BP, sex, education, smoking and history of heart disease. It thus seems that, although some positive results suggest that pharmacological treatment to lower BP and hypertension might help reduce the risk of cognitive decline and dementia, additional studies are required to further support this claim and help better understand the mechanisms by which hypertension impact cognition in older adult populations. Certainly, intervention studies are valuable here to better control for numerous confounding factors that can come into play.

Randomized, placebo-controlled trials

The Medical Research Council's project (MRC) (Prince, Bird, Blizzard, & Mann, 1996) was among the first studies to examine the effect of blood pressure reduction on the incidence of cognitive decline. A group of 2,584 adults aged 65-74 were followed for 54 months. The active treatment group received a β -blocker or a diuretic as active agents. Cognitive screening measures included paired-associate learning (memory) and trail-making test (cognitive flexibility). Results showed no difference in cognitive scores between the treatment and placebo groups.

The Systolic Hypertension Study in Europe (Syst-Eur) (Forette et al., 1998) involved 2,418 patients aged 60 and older with systolic hypertension, randomly assigned to

two conditions: a calcium-channel blocker (nitrendipine) with or without an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (enalapril), and/or a diuretic (hydrochlorothiazine); or a placebo condition. Cognition was measured with the MMSE, and the dementia diagnostic procedure using DSM-III-TR criteria was conducted for patients with MMSE < 23. Results showed that the incidence of dementia was reduced by 50% among treated individuals in the 2-year follow-up. Further investigation in this sample (additional follow-up of 2 years among patients withdrawing from double-blind) indicated a 55% reduction in incidence of both AD and vascular dementia (Forette et al., 2002). Authors highlighted that the use of a CCB in 1000 patients for 5 years can prevent 20 cases of all-type dementia.

In the Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) (Lithell et al., 2003), 4,964 adults aged 70 to 89 years with a MMSE score ≥ 24 received an angiotensin II receptor blocker (ARB) (candesartan) with or without a diuretic. MMSE scores and proportion of patients with dementia were equivalent in both treatment and placebo groups after 3.7 years of follow-up. However, further analysis comparing cognitive scores at baseline showed that among individuals with lower cognitive function (MMSE scores ranging from 24 to 28 at baseline), MMSE scores declined less in the active treatment group than in the placebo group during the follow-up period (Skoog et al., 2005). It is worth mentioning that a fairly large proportion of patients within the placebo group (66%) were taking other antihypertensive drugs, and thus may have benefited from cognitive protection.

The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) examined 4,736 patients 60 years and older with systolic hypertension. The mean follow-up period was 4.5 years. The active treatment group was taking a β -blocker (chlorthalidone) with or without another β -blocker (atenolol) or reserpine. The difference between groups in the incidence of dementia (measured using the Short-CARE) was not significant.

However, a large proportion of participants did not complete the cognitive assessment, and this dropout was biased towards older, less-educated and non-caucasian individuals. Interestingly, when 20 to 30% of dropouts were assumed to be cognitively impaired, assignment to the active-treatment group in the overall sample was associated with a reduced risk of cognitive impairment (Di Bari et al., 2001). This protective effect was not observed in the Hypertension in the Very Elderly Trial Assessing Cognitive Decline and Dementia Incidence (HYVET-COG). In this study, 3,336 participants aged 80 and over were randomly assigned to a treatment group receiving a diuretic (indapamide) with or without an ACE inhibitor (perindopril) or to a matching-placebo group. The follow-up period was 2.2 years. The rate of dementia in the active-treatment group was not significantly different from the placebo group.

Overall, pharmacological treatment seems to have a protective effect against cognitive decline and to lower the risk of dementia in patients with more severe adverse outcomes related to vascular conditions such as those who experienced recurrent strokes. For instance, in the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) (Tzourio et al., 2003), 6,105 patients with a previous history of stroke or transient ischemic attack received an active treatment consisted of an ACE inhibitor (perindopril) with or without a diuretic (indapamide). Treatment yielded a non-significant 12% overall reduction in the risk of dementia (according to DSM-IV criteria) after the 4-year follow-up. However, among patients with recurrent stroke, a significant diminution of 34% in the risk of dementia in the active-treatment group was observed. As for cognitive decline (defined as 3-point or more decline on MMSE score), active treatment was associated with a 19% reduction in the whole sample, and with a 45% reduction among participants with recurrent stroke. Furthermore, results showed a superior effect of combination therapy in reducing the risk of dementia when compared to monotherapy.

Recent meta-analyses attempted to draw an overview of the pooled effects of BP-lowering therapy on cognitive function and dementia. McGuinness et al. (McGuinness, Todd, Passmore, & Bullock, 2008) published a Cochrane review incorporating the SCOPE, SHEP and Syst-Eur trials. They found a non-significant 11% reduction of the risk of dementia in treated patients. Another meta-analysis with patients suffering from cardiovascular disease (from PROGRESS, SCOPE, Syst-Eur and SHEP trials) revealed a borderline-significant 20% diminution of dementia in patients receiving antihypertensive medication (Feigin, Ratnasabapathy, & Anderson, 2005). Finally, the meta-analysis by Birns et al. (Birns, Morris, Donaldson, & Kalra, 2006) looked at the effect of BP-lowering on different cognitive functions. Sixteen studies were included in the analysis. They concluded that MMSE was modestly but significantly improved by diminution of BP. A reduction of BP was also associated with better memory performance (immediate and delayed recall). However, processing speed and executive functioning were not improved in treated individuals. It is important to note that BP reduction was not equivalent in each study and that further investigation of differential effects of treatment on several cognitive functions with larger and more carefully designed studies is still warranted.

Differential effects of antihypertensive classes on cognition

One concern unaddressed in the studies reported so far is the potential difference amongst subclasses of antihypertensive drugs. Some studies aimed at examining the differential effect of diverse classes of medications in the risk of cognitive decline and dementia. In their network meta-analysis that included 17 randomized controlled trials, Levi-Marpillat et al. (Levi Marpillat, Macquin-Mavier, Tropeano, Bachoud-Levi, & Maison, 2013) compared the effects of different antihypertensive classes on overall cognition. They found a superior protective effect for ARBs, followed by β -blockers, diuretics and ACE inhibitors. The effect of reducing BP on cognition was

equivalent for each class of medication, therefore the beneficial effect of certain drugs over others was not caused by differences in the extent of BP reduction. Amenta et al. (Amenta, Mignini, Rabbia, Tomassoni, & Veglio, 2002) also reviewed evidence for differential effects of antihypertensive classes on the risk for cognitive decline and found diverging results. They stated that CCBs and ACE inhibitors have shown more convincing evidence for cerebroprotective effects than diuretics and β -blockers. Furthermore, it appears that ACE inhibitors that cross the blood-brain barrier (BBB) have a larger beneficial effect on cognition than non-BBB-crossing ACE inhibitors and CCBs (Ohruj et al., 2004). Conversely, Hanon et al. argue for a specific neuroprotective action of CCBs over other classes of drugs via its prevention for age-related disruption in intracellular calcium regulation (Hanon, Seux, Lenoir, Rigaud, & Forette, 2004). This suggests that part of the variability across studies in the extent of risk reduction for cognitive impairment and dementia in treated patients may stem from differential drug-class mechanisms, some of which may not be related to BP reduction alone. It thus seems that the effects of antihypertensive pharmacological treatment on the incidence of cognitive impairment and dementia would vary depending upon drug classes due to different biophysiological pathways. However, such conclusion is based on a very scarce number of studies and further investigation is required to support it.

CONCLUSION

Hypertension is the most prevalent cardiovascular risk factor in the elderly population as it affects close to 50% of older adults. Often considered a silent killer due to the fact that symptoms are virtually absent, hypertension effect on cognition and the risk of dementia is nevertheless well supported. In this review, we addressed the methodological concerns and differences among study that sometimes precludes clear

conclusion on the effect that hypertension might have on the aging brain. Our review allowed to emphasize that hypertension is associated with greater cognitive decline and risk of dementia in longitudinal studies, and larger age-related deficits in cross-sectional studies. While antihypertensive drug treatments are improving, their potential beneficial effects on cognition remain hard to demonstrate without reserves.

Several open issues call for further investigations. Among those, the optimal BP-target to maintain adequate cognitive functioning in older adults, especially among the oldest old, is still to be determined. Along the same line, some studies suggest an age-dependant relationship between BP and cognition. While this must await confirmatory studies, a potential age-dependant effect of BP-lowering pharmacological therapy on cognitive functioning has also been proposed. Furthermore, the exact mechanisms by which hypertension affects cognitive functions would worth being studied extensively with brain imaging techniques. In fact, while most studies support the notion that hypertension comes with higher risk of cognitive decline, it has also been suggested that age-related changes in the central nervous system that leads to cognitive impairment may itself be the cause of BP dysregulation (van Vliet, Westendorp, van Heemst, de Craen, & Oleksik, 2010). Moreover, there is a need to better understand the class-specific effects of antihypertensive agents on the risk of cognitive decline and dementia. Finally, whether some specific cognitive functions are preferentially impacted by elevated BP warrants further studies involving a large range of cognitive tests.

The quest for moderators of cognitive decline and ways to prevent disability and promote healthy and independent living in aging will still be a matter of scientific interest in years to come. As our knowledge on the beneficial effect cognitive intervention (Belleville & Bherer, 2012) and physical exercise (Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013) on brain structure and functions and their moderating effect on

age-related cognitive decline is improving, it would be worth exploring the combination of lifestyle intervention and antihypertensive drug treatment on cognition and brain functions as people age. Recent studies have shown that physical training can lead to structural and functional changes in the brain (van Praag, 2009) and can improve cognitive performance, especially executive functioning (Colcombe & Kramer, 2003). Given that cardiovascular training can also help reducing BP in normotensive and hypertensive populations (Whelton, Chin, Xin, & He, 2002), it would be interesting to look at the additive or interactive effects of physical exercise and antihypertensive treatment on both BP and age-related cognitive decline among hypertensive patients. Perhaps a more comprehensive and holistic approach would lead to better lifestyle management that will in turn enhance hypertension control and reduced its negative impact on the aging brain.

ACKNOWLEDGEMENTS

L. Desjardins-Crépeau was supported by a doctoral fellowship from the Canadian Institutes of Health Research and L. Bherer was supported by the Canadian Research Chair Program.

REFERENCES

- Alves de Moraes, S., Szklo, M., Knopman, D., & Sato, R. (2002). The relationship between temporal changes in blood pressure and changes in cognitive function: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Prev Med, 35*(3), 258-263.
- Amenta, F., Mignini, F., Rabbia, F., Tomassoni, D., & Veglio, F. (2002). Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension: analysis of published clinical data. *J Neurol Sci, 203-204*, 147-151.
- Anstey, K., & Christensen, H. (2000). Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. *Gerontology, 46*(3), 163-177.
- Baltes, P. B., Staudinger, U. M., & Lindenberger, U. (1999). Lifespan psychology: theory and application to intellectual functioning. *Annual Review of Psychology, 50*, 471-507.
- Belleville, S., & Bherer, L. (2012). Biomarkers of Cognitive Training Effects in Aging. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep, 1*(2), 104-110.
- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale. *Psychologie & Neuropsychiatrie du vieillissement, 2*(3), 181-189.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res, 2013*, 657508.
- Birns, J., Morris, R., Donaldson, N., & Kalra, L. (2006). The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens, 24*(10), 1907-1914.
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E. C., Tanzi, R., McArdle, J. J., . . . Albert, M. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol, 64*(6), 862-871.
- Brady, C. B., Spiro, A., 3rd, & Gaziano, J. M. (2005). Effects of age and hypertension status on cognition: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Neuropsychology, 19*(6), 770-777.

- Breteler, M. M., van Swieten, J. C., Bots, M. L., Grobbee, D. E., Claus, J. J., van den Hout, J. H., . . . et al. (1994). Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*, *44*(7), 1246-1252.
- Briasoulis, A., Agarwal, V., Tousoulis, D., & Stefanadis, C. (2014). Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*, *100*(4), 317-323.
- Brust, J. C. (2006). Antihypertensive therapy and cognition: more questions than answers. *Stroke*, *37*(5), 1146.
- Bucur, B., & Madden, D. J. (2010). Effects of adult age and blood pressure on executive function and speed of processing. *Exp Aging Res*, *36*(2), 153-168.
- Cahn-Weiner, D. A., Malloy, P. F., Boyle, P. A., Marran, M., & Salloway, S. (2000). Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *The Clinical Neuropsychologist*, *14*(2), 187-195.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*, *14*(2), 125-130.
- de la Torre, J. C. (2000). Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *14 Suppl 1*, S72-81.
- den Dunnen, W. F., Brouwer, W. H., Bijlard, E., Kamphuis, J., van Linschoten, K., Eggens-Meijer, E., & Holstege, G. (2008). No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiol Aging*, *29*(8), 1127-1132.
- Desjardins-Crepeau, L., Berryman, N., Vu, T. T., Villalpando, J. M., Kergoat, M. J., Li, K. Z., . . . Bherer, L. (2014). Physical Functioning Is Associated With Processing Speed and Executive Functions in Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.
- Di Bari, M., Pahor, M., Franse, L. V., Shorr, R. I., Wan, J. Y., Ferrucci, L., . . . Applegate, W. B. (2001). Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol*, *153*(1), 72-78.
- Di Carlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L., Maggi, S., Grigoletto, F., Scarlato, G., & Inzitari, D. (2000). Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*, *48*(7), 775-782.
- Dufouil, C., de Kersaint-Gilly, A., Besancon, V., Levy, C., Auffray, E., Brunnereau, L., . . . Tzourio, C. (2001). Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*, *56*(7), 921-926.

- Duron, E., & Hanon, O. (2008). Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Journal of Vascular Health and Risk Management*, 4(2), 363-381.
- Elias, M. F., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Cobb, J., & White, L. R. (1993). Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 138(6), 353-364.
- Elias, P. K., Elias, M. F., Robbins, M. A., & Budge, M. M. (2004). Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*, 44(5), 631-636.
- Euser, S. M., van Bommel, T., Schram, M. T., Gussekloo, J., Hofman, A., Westendorp, R. G., & Breteler, M. M. (2009). The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc*, 57(7), 1232-1237.
- Feigin, V., Ratnasabapathy, Y., & Anderson, C. (2005). Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci*, 229-230, 151-155.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Forette, F., Seux, M. L., Staessen, J. A., Thijs, L., Babarskiene, M. R., Babeanu, S., . . . Birkenhager, W. H. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*, 162(18), 2046-2052.
- Forette, F., Seux, M. L., Staessen, J. A., Thijs, L., Birkenhager, W. H., Babarskiene, M. R., . . . Fagard, R. (1998). Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 352(9137), 1347-1351.
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, 3(6), 343-353.
- Glynn, R. J., Beckett, L. A., Hebert, L. E., Morris, M. C., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (1999). Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*, 281(5), 438-445.
- Gorelick, P. B. (1997). Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke*, 28(2), 459-463.
- Grigsby, J., Kaye, K., Baxter, J., Shetterly, S. M., & Hamman, R. F. (1998). Executive cognitive abilities and functional status among community-dwelling older persons in the San Luis Valley Health and Aging Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(5), 590-596.

- Guo, Z., Fratiglioni, L., Winblad, B., & Viitanen, M. (1997). Blood pressure and performance on the Mini-Mental State Examination in the very old. Cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol*, *145*(12), 1106-1113.
- Hajjar, I., Catoe, H., Sixta, S., Boland, R., Johnson, D., Hirth, V., . . . Eleazer, P. (2005). Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *60*(1), 67-73.
- Hanon, O., Seux, M. L., Lenoir, H., Rigaud, A. S., & Forette, F. (2004). Prevention of dementia and cerebroprotection with antihypertensive drugs. *Curr Hypertens Rep*, *6*(3), 201-207.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bennett, D. A., Bienias, J. L., Wilson, R. S., Morris, M. C., & Evans, D. A. (2004). Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology*, *62*(11), 2021-2024.
- Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S., & Lindenberger, U. (2009). Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychological science in the public interest*, *9*(1), 1-65.
- in't Veld, B. A., Ruitenberg, A., Hofman, A., Stricker, B. H., & Breteler, M. M. (2001). Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*, *22*(3), 407-412.
- Kennelly, S. P., Lawlor, B. A., & Kenny, R. A. (2009). Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev*, *8*(2), 61-70.
- Khachaturian, A. S., Zandi, P. P., Lyketsos, C. G., Hayden, K. M., Skoog, I., Norton, M. C., . . . Breitner, J. C. (2006). Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*, *63*(5), 686-692.
- Kilander, L., Nyman, H., Boberg, M., Hansson, L., & Lithell, H. (1998). Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*, *31*(3), 780-786.
- Knopman, D., Boland, L. L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., . . . Folsom, A. R. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, *56*(1), 42-48.
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *59*(9), M940-957.

- Kuo, H. K., Jones, R. N., Milberg, W. P., Tennstedt, S., Talbot, L., Morris, J. N., & Lipsitz, L. A. (2005). Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(7), 1154-1161.
- Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., & Havlik, R. J. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, *21*(1), 49-55.
- Levi Marpillat, N., Macquin-Mavier, I., Tropeano, A. I., Bachoud-Levi, A. C., & Maison, P. (2013). Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*, *31*(6), 1073-1082.
- Li, G., Rhew, I. C., Shofer, J. B., Kukull, W. A., Breitner, J. C., Peskind, E., . . . Larson, E. B. (2007). Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*, *55*(8), 1161-1167.
- Lithell, H., Hansson, L., Skoog, I., Elmfeldt, D., Hofman, A., Olofsson, B., . . . Zanchetti, A. (2003). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, *21*(5), 875-886.
- McGuinness, B., Todd, S., Passmore, A. P., & Bullock, R. (2008). Systematic review: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(1), 4-5.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49-100.
- Morris, M. C., Scherr, P. A., Hebert, L. E., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Glynn, R. J., & Evans, D. A. (2002). Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuroepidemiology*, *21*(3), 123-130.
- Obisesan, T. O., Obisesan, O. A., Martins, S., Alamgir, L., Bond, V., Maxwell, C., & Gillum, R. F. (2008). High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*, *56*(3), 501-509.
- Ohruai, T., Tomita, N., Sato-Nakagawa, T., Matsui, T., Maruyama, M., Niwa, K., . . . Sasaki, H. (2004). Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*, *63*(7), 1324-1325.

- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 9(7), 689-701.
- Paran, E., Anson, O., & Reuveni, H. (2003). Blood pressure and cognitive functioning among independent elderly. *Am J Hypertens*, 16(10), 818-826.
- Park, D. C., & Gutches, A. H. (2002). Aging, cognition, and culture: a neuroscientific perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 859-867.
- Peila, R., White, L. R., Masaki, K., Petrovitch, H., & Launer, L. J. (2006). Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*, 37(5), 1165-1170.
- Petrovitch, H., White, L. R., Izmirlian, G., Ross, G. W., Havlik, R. J., Markesbery, W., . . . Launer, L. J. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging*, 21(1), 57-62.
- Prince, M. J., Bird, A. S., Blizard, R. A., & Mann, A. H. (1996). Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*, 312(7034), 801-805.
- Qiu, C., von Strauss, E., Fastbom, J., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2003). Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*, 60(2), 223-228.
- Qiu, C., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*, 4(8), 487-499.
- Robbins, M. A., Elias, M. F., Elias, P. K., & Budge, M. M. (2005). Blood pressure and cognitive function in an African-American and a Caucasian-American sample: the Maine-Syracuse Study. *Psychosom Med*, 67(5), 707-714.
- Sabayan, B., Oleksik, A. M., Maier, A. B., van Buchem, M. A., Poortvliet, R. K., de Ruijter, W., . . . Westendorp, R. G. (2012). High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc*, 60(11), 2014-2019.
- Saxby, B. K., Harrington, F., McKeith, I. G., Wesnes, K., & Ford, G. A. (2003). Effects of hypertension on attention, memory, and executive function in older adults. *Health Psychol*, 22(6), 587-591.
- Singh-Manoux, A., Sabia, S., Lajnef, M., Ferrie, J. E., Nabi, H., Britton, A. R., . . . Shipley, M. J. (2008). History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: the Whitehall II study. *European Heart Journal*, 29(17), 2100-2107.

- Skoog, I., Lithell, H., Hansson, L., Elmfeldt, D., Hofman, A., Olofsson, B., . . . Zanchetti, A. (2005). Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*, *18*(8), 1052-1059.
- Suhr, J. A., Stewart, J. C., & France, C. R. (2004). The relationship between blood pressure and cognitive performance in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Psychosom Med*, *66*(3), 291-297.
- Swan, G. E., Carmelli, D., & Larue, A. (1998). Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke*, *29*(11), 2334-2340.
- Tsivgoulis, G., Alexandrov, A. V., Wadley, V. G., Unverzagt, F. W., Go, R. C., Moy, C. S., . . . Howard, G. (2009). Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology*, *73*(8), 589-595.
- Tzourio, C., Anderson, C., Chapman, N., Woodward, M., Neal, B., MacMahon, S., & Chalmers, J. (2003). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, *163*(9), 1069-1075.
- Tzourio, C., Dufouil, C., Ducimetiere, P., & Alperovitch, A. (1999). Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*, *53*(9), 1948-1952.
- van Boxtel, M. P., Gaillard, C., Houx, P. J., Buntinx, F., de Leeuw, P. W., & Jolles, J. (1997). Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *J Hypertens*, *15*(10), 1069-1076.
- van Praag, H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci*, *32*(5), 283-290.
- van Vliet, P., Westendorp, R. G., van Heemst, D., de Craen, A. J., & Oleksik, A. M. (2010). Cognitive decline precedes late-life longitudinal changes in vascular risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *81*(9), 1028-1032.
- Verghese, J., Buschke, H., Viola, L., Katz, M., Hall, C., Kuslansky, G., & Lipton, R. (2002). Validity of divided attention tasks in predicting falls in older individuals: a preliminary study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *50*(9), 1572-1576.
- Verghese, J., Lipton, R. B., Hall, C. B., Kuslansky, G., & Katz, M. J. (2003). Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*, *61*(12), 1667-1672.

- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(7), 849-857.
- Vicario, A., Martinez, C. D., Baretto, D., Diaz Casale, A., & Nicolosi, L. (2005). Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, *7*(10), 598-604.
- Waldstein, S. R., Giggey, P. P., Thayer, J. F., & Zonderman, A. B. (2005). Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*, *45*(3), 374-379.
- Weisenbach, S. L., Boore, L. A., & Kales, H. C. (2012). Depression and cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep*, *14*(4), 280-288.
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, *120*(2), 272-292.
- Whelton, S. P., Chin, A., Xin, X., & He, J. (2002). Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, *136*(7), 493-503.
- Whitmer, R. A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S. C., & Yaffe, K. (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, *64*(2), 277-281.
- Yasar, S., Corrada, M., Brookmeyer, R., & Kawas, C. (2005). Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging*, *26*(2), 157-163.

ANNEXE B

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

TITRE DU PROJET DE RECHERCHE

Entraînement physique et stimulation cognitive pour améliorer la mobilité des personnes âgées fragiles.

RESPONSABLE DU PROJET DE RECHERCHE

D^r Louis Bherer Ph.D, professeur au département de psychologie de l'Université du Québec à Montréal et chercheur à l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal.

PRÉAMBULE

Nous vous demandons de participer à un projet de recherche. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet de recherche, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Le présent formulaire de consentement peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur et aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tous les mots ou renseignements qui ne sont pas clairs.

Nature et objectifs du projet de recherche

Vous êtes invité à participer à un projet de recherche qui vise à évaluer l'efficacité d'un programme d'entraînement physique, combiné à des séances de stimulation cognitive (tâches à l'ordinateur), pour améliorer les capacités physiques et cognitives associées à la mobilité chez des personnes âgées.

Afin de valider nos hypothèses, 160 participants âgés de plus de 60 ans seront recrutés pour réaliser cette étude.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Ce projet de recherche se déroulera au Laboratoire d'Étude de la Santé Cognitive des Aînés (LESCA) situé à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Il est entendu que votre participation au projet de recherche demande que vous participiez à toutes les sessions d'évaluation.

I. Participation aux rencontres d'évaluation.

Vous serez convié à participer à plusieurs rencontres d'évaluation. Le contenu de ces rencontres est le suivant:

Lors d'une **rencontre d'évaluation préliminaire**, vous aurez une évaluation médicale brève (45 minutes) réalisée par un gériatre. Cet examen médical et des tests mesurant votre niveau d'autonomie et de limitations fonctionnelles, nous permettra d'évaluer votre état de santé ou de fragilité. Durant cette rencontre d'évaluation préliminaire, vous répondrez également à de brefs questionnaires sur vos habitudes d'activité physique et votre fonctionnement intellectuel général (45 minutes).

Lors de la **première session d'évaluation**, vous complétez un questionnaire en lien avec votre qualité de vie (30 minutes), des tests neuropsychologiques mesurant l'attention (30 minutes), ainsi que deux tâches à l'ordinateur (30 minutes).

Lors de la **deuxième session d'évaluation**, vous réaliserez une tâche de marche seule et combinée à une tâche d'attention (45 minutes). Au cours de cette session votre condition physique sera également évaluée à l'aide de différentes mesures de force, de souplesse, etc. (60 minutes)

Ces trois rencontres dureront chacune environ deux heures et devront être effectuées à l'intérieur de deux semaines.

Après 12 semaines, vous complétez à nouveau des tests évaluant votre fonctionnement cognitif et physique, effectués lors de la première et la deuxième session d'évaluation. Ces deux sessions d'évaluation se dérouleront à l'intérieur d'une semaine.

Votre participation à cette partie du projet de recherche impliquera donc 5 séances au total.

II. Participation au programme d'entraînement.

Vous prendrez part à un programme d'entraînement de trois (3) mois, composé de deux (2) séances de 60 minutes d'entraînement physique, combiné à une séance de 60 minutes de stimulation cognitive, par semaine.

Comme nous vous l'avons déjà mentionné, une fois l'entraînement terminé, vous complétez à nouveau des tests évaluant votre fonctionnement cognitif et physique, effectués lors de la première et la deuxième session d'évaluation. Ces deux sessions d'évaluation se dérouleront à l'intérieur d'une semaine.

Votre participation à ce projet de recherche impliquera donc 41 séances au total et se déroulera de la manière suivante :

Évaluation en pré-test (à l'intérieur de deux semaines)			12 semaines	Évaluation en Post-test (à l'intérieur d'une semaine)	
Rencontre d'évaluation préliminaire	1 ^{ère} session d'évaluation	2 ^e session d'évaluation	Programme d'entraînement	1 ^{ère} session d'évaluation	2 ^e session d'évaluation
Évaluation médicale	Questionnaire de qualité de vie	Marche et tâche cognitive	2 séances d'entraînement physique et une séance de stimulation cognitive par semaine.	Questionnaire de qualité de vie	Marche et tâche cognitive
Questionnaires habitudes d'activité physiques et fonctionnement intellectuel	Tests cognitifs	Évaluation de la condition physique		Tests cognitifs	Évaluation de la condition physique
	Tâches informatisées			Tâches informatisées	

AVANTAGES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche, mais on ne peut vous l'assurer. Toutefois, votre participation à cette expérience vous offre la possibilité de contribuer à l'avancement des connaissances

scientifiques en permettant d'étudier les effets bénéfiques de l'activité physique et de la stimulation cognitive sur la vitalité cognitive et la qualité de vie des aînés.

INCONVÉNIENTS POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Il n'y a aucun inconvénient direct pouvant découler de votre participation. Toutefois, votre participation peut impliquer du temps lié à vos déplacements et au nombre de séances prévues par la recherche. Il est également possible que vous ressentiez un certain état de frustration, de stress et/ou de fatigue au cours de votre participation.

RISQUES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Il est entendu que votre participation à ce projet de recherche ne vous fera courir, sur le plan médical, aucun risque, si vous ne présentez aucune contre-indication.

PROCÉDURES EN CAS D'URGENCE MÉDICALE

Veuillez noter que l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal n'est pas un centre hospitalier de soins de courte durée qui offre des services d'urgence et qui compte sur la présence sur place d'un médecin 24 heures sur 24. Par conséquent, advenant une condition médicale qui nécessiterait des soins immédiats, les premiers soins vous seraient dispensés par le personnel en place et des dispositions seraient prises afin de vous transférer, si nécessaire, aux urgences d'un hôpital avoisinant.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet. Le retrait de votre participation n'affectera d'aucune façon les services ou les traitements ultérieurs qui vous seront offerts.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal ou l'organisme subventionnaire

peuvent également mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour rencontrer les exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires à la bonne conduite du projet de recherche seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir lors de ce projet de recherche. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous ces renseignements recueillis au cours du projet de recherche demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de recherche dans un lieu sécuritaire.

Le chercheur responsable utilisera les données du projet de recherche à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet de recherche décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Vos renseignements personnels seront détruits cinq ans après la fin du projet de recherche. Également, les

données du projet pourraient servir pour d'autres analyses reliées au projet ou pour l'élaboration de projets de recherche futurs.

Les données du projet de recherche pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

Également, les données du projet pourraient servir pour d'autres analyses reliées au projet ou pour l'élaboration de projets de recherche futurs.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, par une personne mandatée par le ministre de la Santé et des Services sociaux ou par des organismes gouvernementaux mandatés par la loi. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire maintenu par le chercheur responsable.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis aussi longtemps que le chercheur responsable du projet de recherche, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet de recherche, vous n'aurez accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Le chercheur responsable du projet a reçu un financement d'un organisme subventionnaire, les instituts de recherche en santé du Canada, pour mener à bien ce projet de recherche.

INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE ET DROIT DU PARTICIPANT

Si, dans le cadre de votre participation à l'étude, vous deviez subir quelque préjudice que ce soit, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, l'organisme subventionnaire ou l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

COMPENSATION FINANCIÈRE

Une compensation de cinquante dollars (50\$) sera offerte aux participants pour les cinq séances d'évaluation complétées en laboratoire.

ÉTUDES ULTÉRIEURES

Acceptez-vous qu'un membre de l'équipe de recherche reprenne contact avec vous pour vous proposer de participer à d'autres projets de recherche? oui non

Il s'agirait alors de projets similaires à celui-ci. Seuls les responsables du projet auront accès à ces informations. Vos coordonnées ne seraient pas gardées plus de cinq ans et le délai de rappel ne dépasserait donc pas cette période. Bien sûr, lors de cet appel, vous serez libre d'accepter ou de refuser, en tout temps, de participer aux projets de recherche proposés.

IDENTIFICATION DES PERSONNES RESSOURCES

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous croyez que vous éprouvez un problème de santé relié à votre participation au projet de recherche vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable, le D^r Louis Bherer Ph.D, chercheur et professeur, qui peut être rejoint aux deux endroits suivants :

Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Centre de recherche, 4565, chemin Queen Mary, Montréal, Québec, H3W 1W5, Tél. : (514) 340-3540 poste 4020

Université du Québec à Montréal, Département de psychologie, Case postale 8888, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3P8, Tél. : (514) 987-3000 poste 1944

Vous pouvez également communiquer avec la coordonnatrice du projet de recherche, Mélanie Renaud Ph.D, neuropsychologue, qui peut être rejointe à l'endroit suivant :

Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Centre de recherche, 4565, chemin Queen Mary, Montréal, Québec, H3W 1W5, Tél. : (514) 340-3540 poste 4718

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'IUGM à l'adresse suivante : 4565, chemin Queen Mary, Montréal (H3W 1W5). Tél. : (514) 340-3517.

SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES DU PROJET DE RECHERCHE

Le comité d'éthique de la recherche de l'IUGM a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. Il approuvera aussi au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche. Pour toute information, vous pouvez rejoindre le comité d'éthique de la recherche de l'IUGM au (514) 340-2800 poste 3250.

CONSENTEMENT

Titre du projet de recherche :	Entraînement physique et stimulation cognitive pour améliorer la mobilité des personnes âgées fragiles.
--------------------------------	---

I. Consentement du sujet

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

Nom et signature du sujet de recherche

Date

J'autorise le chercheur à informer mon médecin traitant de ma participation à ce projet :

oui non

J'autorise le chercheur à transmettre à mon médecin traitant les informations pertinentes si ces informations peuvent avoir une utilité clinique :

oui non

Nom et adresse du médecin traitant

II. Signature de la personne qui a obtenu le consentement si différent du chercheur responsable du projet de recherche.

J'ai expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

III. SIGNATURE ET ENGAGEMENT DU CHERCHEUR RESPONSABLE DU PROJET

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date

RÉFÉRENCES

- Ahto, M., Isoaho, R., Puolijoki, H., Laippala, P., Sulkava, R., & Kivela, S. L. (1999). Cognitive impairment among elderly coronary heart disease patients. *Gerontology, 45*(2), 87-95.
- Albinet, C. T., Boucard, G., Bouquet, C. A., & Audiffren, M. (2012). Processing speed and executive functions in cognitive aging: how to disentangle their mutual relationship? *Brain Cogn, 79*(1), 1-11.
- Alfaro-Acha, A., Al Snih, S., Raji, M. A., Kuo, Y. F., Markides, K. S., & Ottenbacher, K. J. (2006). Handgrip strength and cognitive decline in older Mexican Americans. *Journal of Gerontology: Series A: Biological Sciences & Medical Sciences, 61*(8), 859-865.
- Almeida, O. P., Garrido, G. J., Beer, C., Lautenschlager, N. T., Arnolda, L., Lenzo, N. P., . . . Flicker, L. (2008). Coronary heart disease is associated with regional grey matter volume loss: implications for cognitive function and behaviour. *Intern Med J, 38*(7), 599-606.
- American College of Sports, M., Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Fiatarone Singh, M. A., Minson, C. T., Nigg, C. R., . . . Skinner, J. S. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc, 41*(7), 1510-1530.
- Anstey, K. J., Luszcz, M. A., & Sanchez, L. (2001). A reevaluation of the common factor theory of shared variance among age, sensory function, and cognitive function in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 56*(1), P3-11.
- Auyeung, T. W., Lee, J. S., Kwok, T., & Woo, J. (2011). Physical frailty predicts future cognitive decline - a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *J Nutr Health Aging, 15*(8), 690-694.
- Ballesteros, S., Kraft, E., Santana, S., & Tziraki, C. (2015). Maintaining older brain functionality: A targeted review. *Neurosci Biobehav Rev, 55*, 453-477.
- Baltes, P. B., Staudinger, U. M., & Lindenberger, U. (1999). Lifespan psychology: theory and application to intellectual functioning. *Annual Review of Psychology, 50*, 471-507.

- Bamidis, P. D., Vivas, A. B., Styliadis, C., Frantzidis, C., Klados, M., Schlee, W., . . . Papageorgiou, S. G. (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *Neurosci Biobehav Rev*, *44*, 206-220.
- Barberger-Gateau, P., Dartigues, J. F., & Letenneur, L. (1993). Four Instrumental Activities of Daily Living Score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Ageing*, *22*(6), 457-463.
- Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C., Helmer, C., Rouch, I., & Dartigues, J. F. (1999). Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia? *J Am Geriatr Soc*, *47*(4), 456-462.
- Barenberg, J., Berse, T., & Dutke, S. (2011). Executive functions in learning processes: Do they benefit from physical activity? *Educational Research Review*, *6*, 208-222.
- Barnes, D. E., Santos-Modesitt, W., Poelke, G., Kramer, A. F., Castro, C., Middleton, L. E., & Yaffe, K. (2013). The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med*, *173*(9), 797-804.
- Barnes, D. E., Yaffe, K., Satiriano, W. A., & Tager, I. B. (2003). A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*, *51*(4), 459-465.
- Bell-McGinty, S., Podell, K., Franzen, M., Baird, A. D., & Williams, M. J. (2002). Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*, *17*(9), 828-834.
- Berryman, N., Bherer, L., Nadeau, S., Lauziere, S., Lehr, L., Bobeuf, F., . . . Bosquet, L. (2014). 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)*, *36*(5), 9710.
- Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci*, *1337*, 1-6.
- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale. *Psychologie & Neuropsychiatrie du vieillissement*, *2*(3), 181-189.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2005). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging*, *20*(4), 695-709.

- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2006). Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control. *Acta Psychol (Amst)*, *123*(3), 261-278.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2008). Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Exp Aging Res*, *34*(3), 188-219.
- Binder, E. F., Storandt, M., & Birge, S. J. (1999). The relation between psychometric test performance and physical performance in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *54*(8), M428-432.
- Black, S. A., & Rush, R. D. (2002). Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc*, *50*(12), 1978-1986.
- Blumenthal, H. T. (2003). The aging-disease dichotomy: true or false? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *58*(2), 138-145.
- Boot, W. R., Simons, D. J., Stothart, C., & Stutts, C. (2013). The Pervasive Problem With Placebos in Psychology: Why Active Control Groups Are Not Sufficient to Rule Out Placebo Effects. *Perspect Psychol Sci*, *8*(4), 445-454.
- Brehmer, Y., Westerberg, H., & Backman, L. (2012). Working-memory training in younger and older adults: training gains, transfer, and maintenance. *Front Hum Neurosci*, *6*, 63.
- Buchman, A. S., Yu, L., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2014). Brain Pathology Contributes to Simultaneous Change in Physical Frailty and Cognition in Old Age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- Buracchio, T., Dodge, H. H., Howieson, D., Wasserman, D., & Kaye, J. (2010). The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *67*(8), 980-986.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, *17*(1), 85-100.
- Cahn-Weiner, D. A., Malloy, P. F., Boyle, P. A., Marran, M., & Salloway, S. (2000). Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *The Clinical Neuropsychologist*, *14*(2), 187-195.
- Carlson, M. C., Fried, L. P., Xue, Q. L., Bandeen-Roche, K., Zeger, S. L., & Brandt, J. (1999). Association between executive attention and physical functional performance in community-dwelling older women. *The Journal of Gerontology, Series B: Psychological Sciences & Social Sciences*, *54*(5), S262-270.

- Carlson, M. C., Xue, Q. L., Zhou, J., & Fried, L. P. (2009). Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *64*(1), 110-117.
- Cassilhas, R. C., Viana, V. A., Grassmann, V., Santos, R. T., Santos, R. F., Tufik, S., & Mello, M. T. (2007). The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc*, *39*(8), 1401-1407.
- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A., & Jorm, A. F. (2001). The "common cause hypothesis" of cognitive aging: evidence for not only a common factor but also specific associations of age with vision and grip strength in a cross-sectional analysis. *Psychology and Aging*, *16*(4), 588-599.
- Christie, B. R., Eadie, B. D., Kannangara, T. S., Robillard, J. M., Shin, J., & Titterness, A. K. (2008). Exercising our brains: how physical activity impacts synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Neuromolecular Med*, *10*(2), 47-58.
- Clarkson-Smith, L., & Hartley, A. A. (1989). Relationships between physical exercise and cognitive abilities in older adults. *Psychol Aging*, *4*(2), 183-189.
- Coelho, F. G., Andrade, L. P., Pedroso, R. V., Santos-Galduroz, R. F., Gobbi, S., Costa, J. L., & Gobbi, L. T. (2013). Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: a controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*, *13*(1), 198-203.
- Coelho, F. G., Gobbi, S., Andreatto, C. A., Corazza, D. I., Pedroso, R. V., & Santos-Galduroz, R. F. (2013). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, *56*(1), 10-15.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*, *14*(2), 125-130.
- Coppin, A. K., Shumway-Cook, A., Saczynski, J. S., Patel, K. V., Ble, A., Ferrucci, L., & Guralnik, J. M. (2006). Association of executive function and performance of dual-task physical tests among older adults: analyses from the InChianti study. *Age and Ageing*, *35*(6), 619-624.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*, *18*(5), 1201-1209.
- den Dunnen, W. F., Brouwer, W. H., Bijlard, E., Kamphuis, J., van Linschoten, K., Eggens-Meijer, E., & Holstege, G. (2008). No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiol Aging*, *29*(8), 1127-1132.
- Desjardins-Crepeau, L., & Bherer, L. (2016). Hypertension and age-related cognitive decline. In E. Helene Girouard (Ed.), *Hypertension and the Brain as an End-Organ Target*: Springer.

- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annu Rev Psychol*, *64*, 135-168.
- Duff, K., Mold, J. W., & Roberts, M. M. (2008). Walking speed and global cognition: results from the OKLAHOMA Study. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, *15*(1), 31-39.
- Edwards, J. D., Myers, C., Ross, L. A., Roenker, D. L., Cissell, G. M., McLaughlin, A. M., & Ball, K. K. (2009). The longitudinal impact of cognitive speed of processing training on driving mobility. *The Gerontologist*, *49*(4), 485-494.
- Eggenberger, P., Schumacher, V., Angst, M., Theill, N., & de Bruin, E. D. (2015). Does multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training boost cognitive performance in older adults? A 6-month randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Interv Aging*, *10*, 1335-1349.
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Wadhwa, R., Bherer, L., Peterson, M. S., Scalf, P. E., . . . Kramer, A. F. (2007). Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging*, *28*(2), 272-283.
- Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist*, *18*(1), 82-97.
- Erikssen, G., Liestol, K., Bjornholt, J., Thaulow, E., Sandvik, L., & Erikssen, J. (1998). Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet*, *352*(9130), 759-762.
- Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M., & Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev*, *52*(1), 119-130.
- Fabre, C., Chamari, K., Mucci, P., Masse-Biron, J., & Prefaut, C. (2002). Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med*, *23*(6), 415-421.
- Forte, R., Boreham, C. A., Leite, J. C., De Vito, G., Brennan, L., Gibney, E. R., & Pesce, C. (2013). Enhancing cognitive functioning in the elderly: multicomponent vs resistance training. *Clin Interv Aging*, *8*, 19-27.
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, *3*(6), 343-353.
- Gagnon, L. G., & Belleville, S. (2012). Training of attentional control in mild cognitive impairment with executive deficits: results from a double-blind randomised controlled study. *Neuropsychol Rehabil*, *22*(6), 809-835.

- Gajdosik, R. L., Vander Linden, D. W., McNair, P. J., Williams, A. K., & Riggin, T. J. (2005). Effects of an eight-week stretching program on the passive-elastic properties and function of the calf muscles of older women. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, *20*(9), 973-983.
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., . . . Swain, D. P. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, *43*(7), 1334-1359.
- Glass, J. M., Schumacher, E. H., Lauber, E. J., Zurbriggen, E. L., Gmeindl, L., Kieras, D. E., & Meyer, D. E. (2000). Aging and the psychological refractory period: task-coordination strategies in young and old adults. *Psychol Aging*, *15*(4), 571-595.
- Goh, J. O., & Park, D. C. (2009). Neuroplasticity and cognitive aging: the scaffolding theory of aging and cognition. *Restor Neurol Neurosci*, *27*(5), 391-403.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., . . . Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *J Neurosci*, *14*(3 Pt 2), 1450-1462.
- Green, C. S., & Bavelier, D. (2008). Exercising your brain: a review of human brain plasticity and training-induced learning. *Psychol Aging*, *23*(4), 692-701.
- Greenwood, P. M., & Parasuraman, R. (2010). Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging Neurosci*, *2*, 150.
- Gregory, M. A., Gill, D. P., & Petrella, R. J. (2013). Brain health and exercise in older adults. *Curr Sports Med Rep*, *12*(4), 256-271.
- Grigsby, J., Kaye, K., Baxter, J., Shetterly, S. M., & Hamman, R. F. (1998). Executive cognitive abilities and functional status among community-dwelling older persons in the San Luis Valley Health and Aging Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *46*(5), 590-596.
- Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S., & Lindenberger, U. (2009). Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychological science in the public interest*, *9*(1), 1-65.
- Hillman, C. H., Weiss, E. P., Hagberg, J. M., & Hatfield, B. D. (2002). The relationship of age and cardiovascular fitness to cognitive and motor processes. *Psychophysiology*, *39*(3), 303-312.

- Hirvensalo, M., Rantanen, T., & Heikkinen, E. (2000). Mobility difficulties and physical activity as predictors of mortality and loss of independence in the community-living older population. *J Am Geriatr Soc*, 48(5), 493-498.
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging*, 14(2), 245-263.
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Perrig, W. J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(19), 6829-6833.
- Jefferson, A. L., Paul, R. H., Ozonoff, A., & Cohen, R. A. (2006). Evaluating elements of executive functioning as predictors of instrumental activities of daily living (IADLs). *Arch Clin Neuropsychol*, 21(4), 311-320.
- Johnson, J. K., Lui, L. Y., & Yaffe, K. (2007). Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*, 62(10), 1134-1141.
- Karbach, J., & Kray, J. (2009). How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Dev Sci*, 12(6), 978-990.
- Karbach, J., Mang, S., & Kray, J. (2010). Transfer of task-switching training in older age: the role of verbal processes. *Psychol Aging*, 25(3), 677-683.
- Kearney, F. C., Harwood, R. H., Gladman, J. R., Lincoln, N., & Masud, T. (2013). The relationship between executive function and falls and gait abnormalities in older adults: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 36(1-2), 20-35.
- Keys, B. A., & White, D. A. (2000). Exploring the relationship between age, executive abilities, and psychomotor speed. *J Int Neuropsychol Soc*, 6(1), 76-82.
- Klusmann, V., Evers, A., Schwarzer, R., Schlattmann, P., Reischies, F. M., Heuser, I., & Dimeo, F. C. (2010). Complex mental and physical activity in older women and cognitive performance: a 6-month randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65(6), 680-688.
- Kraft, E. (2012). Cognitive function, physical activity, and aging: possible biological links and implications for multimodal interventions. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 19(1-2), 248-263.
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59(9), M940-957.

- Kramer, A. F., Colcombe, S., Erickson, K., Belopolsky, A., McAuley, E., Cohen, N. J., . . . Wszalek, T. M. (2002). Effects of aerobic fitness training on human cortical function: a proposal. *J Mol Neurosci*, *19*(1-2), 227-231.
- Kramer, A. F., Larish, J. F., & Strayer, D. L. (1995). Training for attentional control in dual task settings: A comparison of young and old adults. *Journal of experimental psychology: Applied*, *1*, 50-76.
- Kray, J., Lucenet, J., & Blaye, A. (2010). Can older adults enhance task-switching performance by verbal self-instructions? The influence of working-memory load and early learning. *Front Aging Neurosci*, *2*, 147.
- Kuh, D., Cooper, R., Hardy, R., Guralnik, J., & Richards, M. (2009). Lifetime cognitive performance is associated with midlife physical performance in a prospective national birth cohort study. *Psychosom Med*, *71*(1), 38-48.
- Kuo, H. K., Jones, R. N., Milberg, W. P., Tennstedt, S., Talbot, L., Morris, J. N., & Lipsitz, L. A. (2005). Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(7), 1154-1161.
- Lague-Beauvais, M., Brunet, J., Gagnon, L., Lesage, F., & Bherer, L. (2013). A fNIRS investigation of switching and inhibition during the modified Stroop task in younger and older adults. *Neuroimage*, *64*, 485-495.
- Lague-Beauvais, M., Fraser, S. A., Desjardins-Crepeau, L., Castonguay, N., Desjardins, M., Lesage, F., & Bherer, L. (2015). Shedding light on the effect of priority instructions during dual-task performance in younger and older adults: A fNIRS study. *Brain Cogn*, *98*, 1-14.
- Langlois, F., Vu, T. T., Chasse, K., Dupuis, G., Kergoat, M. J., & Bherer, L. (2012). Benefits of Physical Exercise Training on Cognition and Quality of Life in Frail Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.
- Law, L. L., Barnett, F., Yau, M. K., & Gray, M. A. (2014). Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*, *15*, 61-75.
- Lemaire, P., & Bherer, L. (2005). *Psychologie du vieillissement : Une perspective cognitive*. Bruxelles: De Boeck.
- Li, S. C., Schmiedek, F., Huxhold, O., Rocke, C., Smith, J., & Lindenberger, U. (2008). Working memory plasticity in old age: practice gain, transfer, and maintenance. *Psychol Aging*, *23*(4), 731-742.

- Linde, K., & Alfermann, D. (2014). Single versus combined cognitive and physical activity effects on fluid cognitive abilities of healthy older adults: a 4-month randomized controlled trial with follow-up. *J Aging Phys Act, 22*(3), 302-313.
- Lindenberger, U. (2014). Human cognitive aging: corriger la fortune? *Science, 346*(6209), 572-578.
- Liu-Ambrose, T., & Donaldson, M. G. (2009). Exercise and cognition in older adults: is there a role for resistance training programmes? *Br J Sports Med, 43*(1), 25-27.
- Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., & Gustafson, Y. (1997). "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. *Lancet, 349*(9052), 617.
- Lussier, M., Brouillard, P., & Bherer, L. (2015). Limited Benefits of Heterogeneous Dual-Task Training on Transfer Effects in Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*
- Lussier, M., Gagnon, C., & Bherer, L. (2012). An investigation of response and stimulus modality transfer effects after dual-task training in younger and older. *Front Hum Neurosci, 6*, 129.
- Lustig, C., Shah, P., Seidler, R., & Reuter-Lorenz, P. A. (2009). Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol Rev, 19*(4), 504-522.
- McCrimmon, R. J., Ryan, C. M., & Frier, B. M. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet, 379*(9833), 2291-2299.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*, 49-100.
- Nishiguchi, S., Yamada, M., Tanigawa, T., Sekiyama, K., Kawagoe, T., Suzuki, M., . . . Tsuboyama, T. (2015). A 12-Week Physical and Cognitive Exercise Program Can Improve Cognitive Function and Neural Efficiency in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc, 63*(7), 1355-1363.
- Oswald, W. D., Gunzelmann, T., Rupperecht, R., & Hagen, B. (2006). Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA study in a 5-year perspective. *European Journal of Ageing, 3*(4), 179-192.
- Park, D. C., & Gutchess, A. H. (2002). Aging, cognition, and culture: a neuroscientific perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 26*(7), 859-867.

- Park, D. C., Polk, T. A., Mikels, J. A., Taylor, S. F., & Marshuetz, C. (2001). Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues Clin Neurosci*, 3(3), 151-165.
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(35), 13091-13095.
- Persson, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (2008). Gaining control: training executive function and far transfer of the ability to resolve interference. *Psychol Sci*, 19(9), 881-888.
- Predovan, D., Fraser, S. A., Renaud, M., & Bherer, L. (2012). The effect of three months of aerobic training on stroop performance in older adults. *J Aging Res*, 2012, 269815.
- Rahe, J., Petrelli, A., Kaesberg, S., Fink, G. R., Kessler, J., & Kalbe, E. (2015). Effects of cognitive training with additional physical activity compared to pure cognitive training in healthy older adults. *Clin Interv Aging*, 10, 297-310.
- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F. I. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition*, 2nd edition (pp. 1-90). Mahwah, N.: Lawrence Erlbaum Associates.
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Acker, J. D. (2007). Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*, 21(2), 149-157.
- Rebok, G. W., Carlson, M. C., & Langbaum, J. B. (2007). Training and maintaining memory abilities in healthy older adults: traditional and novel approaches. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 62 Spec No 1, 53-61.
- Renaud, M., Bherer, L., & Maquestiaux, F. (2010). A high level of physical fitness is associated with more efficient response preparation in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 65B(3), 317-322.
- Renaud, M., Maquestiaux, F., Joncas, S., Kergoat, M. J., & Bherer, L. (2010). The effect of three months of aerobic training on response preparation in older adults. *Front Aging Neurosci*, 2, 148.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 65(4), 405-415.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol Rev*, 24(3), 355-370.
- Ronnlund, M., Nyberg, L., Backman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-

- sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychol Aging*, 20(1), 3-18.
- Rosano, C., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Brach, J., Visser, M., . . . Newman, A. B. (2005). Association between physical and cognitive function in healthy elderly: the health, aging and body composition study. *Neuroepidemiology*, 24(1-2), 8-14.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., . . . Coffey, C. E. (2002). 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*, 14(4), 377-405.
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2004). Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(3), 346-352.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403-428.
- Schaefer, S., & Schumacher, V. (2011). The interplay between cognitive and motor functioning in healthy older adults: findings from dual-task studies and suggestions for intervention. *Gerontology*, 57(3), 239-246.
- Schmiedek, F., Lovden, M., & Lindenberger, U. (2010). Hundred Days of Cognitive Training Enhance Broad Cognitive Abilities in Adulthood: Findings from the COGITO Study. *Front Aging Neurosci*, 2.
- Schneider, N., & Yvon, C. (2013). A review of multidomain interventions to support healthy cognitive ageing. *J Nutr Health Aging*, 17(3), 252-257.
- Schwenk, M., Zieschang, T., Oster, P., & Hauer, K. (2010). Dual-task performances can be improved in patients with dementia: a randomized controlled trial. *Neurology*, 74(24), 1961-1968.
- Shatil, E. (2013). Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front Aging Neurosci*, 5, 8.
- Singh-Manoux, A., Britton, A. R., & Marmot, M. (2003). Vascular disease and cognitive function: evidence from the Whitehall II Study. *J Am Geriatr Soc*, 51(10), 1445-1450.
- Smiley-Oyen, A. L., Lowry, K. A., Francois, S. J., Kohut, M. L., & Ekkekakis, P. (2008). Exercise, fitness, and neurocognitive function in older adults: the "selective improvement" and "cardiovascular fitness" hypotheses. *Ann Behav Med*, 36(3), 280-291.

- Soderlund, H., Nyberg, L., & Nilsson, L. G. (2004). Cerebral atrophy as predictor of cognitive function in old, community-dwelling individuals. *Acta Neurol Scand*, *109*(6), 398-406.
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*, *269*(1), 107-117.
- Soumare, A., Tavernier, B., Alperovitch, A., Tzourio, C., & Elbaz, A. (2009). A cross-sectional and longitudinal study of the relationship between walking speed and cognitive function in community-dwelling elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *64*(10), 1058-1065.
- St John, P. D., Montgomery, P. R., Kristjansson, B., & McDowell, I. (2002). Cognitive scores, even within the normal range, predict death and institutionalization. *Age and Ageing*, *31*(5), 373-378.
- Stanziano, D. C., Roos, B. A., Perry, A. C., Lai, S., & Signorile, J. F. (2009). The effects of an active-assisted stretching program on functional performance in elderly persons: a pilot study. *Clin Interv Aging*, *4*, 115-120.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, *63*(3-4), 289-298.
- Suzuki, T., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., . . . Park, H. (2012). Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, *12*, 128.
- Taekema, D. G., Gussekloo, J., Maier, A. B., Westendorp, R. G., & de Craen, A. J. (2010). Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old. *Age and Ageing*, *39*(3), 331-337.
- Taylor, M. E., Ketels, M. M., Delbaere, K., Lord, S. R., Mikolaizak, A. S., & Close, J. C. (2012). Gait impairment and falls in cognitively impaired older adults: an explanatory model of sensorimotor and neuropsychological mediators. *Age Ageing*, *41*(5), 665-669.
- Theill, N., Schumacher, V., Adelsberger, R., Martin, M., & Jancke, L. (2013). Effects of simultaneously performed cognitive and physical training in older adults. *BMC Neurosci*, *14*, 103.
- Van der Linden, M., & Juillerat, A. C. (2003). [Memory systems and memory disorders]. *Rev Prat*, *53*(4), 400-405.
- Vaughan, L., & Giovanello, K. (2010). Executive function in daily life: Age-related influences of executive processes on instrumental activities of daily living. *Psychol Aging*, *25*(2), 343-355.

- Verghese, J., Buschke, H., Viola, L., Katz, M., Hall, C., Kuslansky, G., & Lipton, R. (2002). Validity of divided attention tasks in predicting falls in older individuals: a preliminary study. *Journal of the American Geriatrics Society, 50*(9), 1572-1576.
- Verghese, J., Wang, C., Lipton, R. B., Holtzer, R., & Xue, X. (2007). Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 78*(9), 929-935.
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 26*(7), 849-857.
- Verhaeghen, P., Marcoen, A., & Goossens, L. (1992). Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. *Psychol Aging, 7*(2), 242-251.
- Verhaeghen, P., Steitz, D. W., Sliwinski, M. J., & Cerella, J. (2003). Aging and dual-task performance: a meta-analysis. *Psychol Aging, 18*(3), 443-460.
- Vieira, J. R., Elkind, M. S., Moon, Y. P., Rundek, T., Boden-Albala, B., Paik, M. C., . . . Wright, C. B. (2011). The metabolic syndrome and cognitive performance: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology, 37*(3-4), 153-159.
- Voelcker-Rehage, C., Godde, B., & Staudinger, U. M. (2011). Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Front Hum Neurosci, 5*, 26.
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., . . . Kramer, A. F. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun, 28*, 90-99.
- Watson, N. L., Rosano, C., Boudreau, R. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Sutton-Tyrrell, K., . . . Newman, A. B. (2010). Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 65*(10), 1093-1100.
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin, 120*(2), 272-292.
- Willis, S. L., & Schaie, K. W. (2009). Cognitive training and plasticity: theoretical perspective and methodological consequences. *Restor Neurol Neurosci, 27*(5), 375-389.
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., . . . Wright, E. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA, 296*(23), 2805-2814.

- Yates, K. F., Sweat, V., Yau, P. L., Turchiano, M. M., & Convit, A. (2012). Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(9), 2060-2067.
- Zelinski, E. M. (2009). Far transfer in cognitive training of older adults. *Restorative neurology and neuroscience*, 27(5), 455-471.