

Université de Montréal

**Impact de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs
associés à l'entraînement de type aérobie chez les aînés**

par Kathia Saillant

Département des sciences biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences biomédicales
option Sciences du vieillissement

Juin, 2019

© Kathia Saillant, 2019

Résumé

L'amélioration de la santé cardiorespiratoire par un entraînement aérobic (AER) engendrerait des bénéfices sur la cognition des aînés. La prise de statines pourrait limiter certaines adaptations physiologiques de l'AER et pourrait donc limiter les bienfaits cognitifs de l'AER. Cette hypothèse a été testée chez 144 participants sédentaires (> 60 ans; 106 non-preneurs, 38 preneurs de statines) d'études d'intervention randomisées. Les participants étaient affectés à un groupe d'AER (n=75) ou à un groupe contrôle (CON) (n=69). La cognition a été évaluée à partir de scores Z de changement entre les évaluations pré et post intervention pour les temps de réponse (TR) et le nombre d'erreurs au test de Stroop. Une ANCOVA à deux-facteurs (Statines/Non-Statines * AER/CON) a été appliqué sur les scores au Stroop. Des analyses de modération ont été utilisées dans le cas d'une interaction significative. Les covariables étaient l'âge, le sexe, l'éducation, l'IMC, l'index de comorbidités Charlson, le protocole et la force de préhension. Les résultats montrent une interaction entre les effets de l'intervention et les statines sur les TR à la condition d'alternance ($F [1, 140] = 5,659, p < 0,01$); l'entraînement a eu un effet sur la cognition seulement pour les non-preneurs de statines (Effet : 0,1678 $p < 0,01$). Aucune interaction n'a été trouvée sur le nombre d'erreurs. Ces résultats suggèrent que les statines pourraient limiter les bienfaits de l'AER sur la condition d'alternance du Stroop chez certains patients. Des études futures avec un plus grand nombre de participants prenant des statines permettraient de confirmer ces observations.

Mots-clés : Vieillissement, entraînement aérobic, cognition, médication, fonctions exécutives, vieillissement cognitif

Abstract

Studies suggest that aerobic training (AER) has benefits on cognition in older adults by improving cardiorespiratory fitness. Other studies underline that statins could limit the physiological benefits of AER. Statins could thus have an effect on the cognitive benefits associated with AER. This hypothesis was tested in 144 sedentary participants (> 60 y.o.; 106 non-users, 38 statins users) who took part in randomized controlled trials. Participants were either part of an AER group (n=75) or a control group (CON) (n=69). Cognition was assessed using the Stroop Test. Analyses were performed on z-score changes from pre to post intervention of Stroop reaction time (RT) and number of errors. Age, Education, BMI, Charlson Comorbidity Index, Sex, Protocol and Handgrip strength were used as covariates. Two-factor ANCOVA (Statins/Non-Statins * AER/CON) was applied on dependent variables. A moderation test was done whenever there was a significant interaction to explore the specific effects of statins on the cognitive changes associated with AER. ANCOVA showed an interaction between intervention and statins on the switching condition RT ($F [1, 140] = 5,659$, $p < 0,01$). The intervention effect on switching RT was moderated by statins: Intervention effect on switching RT was only significant for participants who were not taking statins (Effect = 0,1678; $p < 0,01$). No interaction was found on the number of errors. Results suggest that statins could limit the cognitive benefits of AER on the Stroop test's switching condition in some patients. Future studies including a larger number of participants using statins could confirm these results.

Keywords: aging, aerobic training, cognition, cognitive aging, executive functions, older adults, medication

Table des matières

RÉSUMÉ.....	I
ABSTRACT.....	II
TABLE DES MATIÈRES	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	VI
LISTE DES FIGURES.....	VII
LISTE DES SIGLES.....	VIII
REMERCIEMENTS.....	X
CHAPITRE I. INTRODUCTION.....	11
CHAPITRE II. REVUE DE LA LITTÉRATURE	14
2.1 DÉCLIN CARDIOVASCULAIRE ET COGNITIF ASSOCIÉ AU VIEILLISSEMENT.....	14
2.1.1 <i>Changements cardiovasculaires</i>	14
2.1.2 <i>Déclin cognitif</i>	15
2.1.3 <i>Lien entre le déclin cognitif et cardiovasculaire</i>	17
2.2 INTERVENTIONS THÉRAPEUTIQUES ET PRÉVENTIVES.....	18
2.2.1 <i>Traitement pharmacologique : Statines et prévalence des statines</i>	19
2.2.2 <i>L'exercice physique comme méthode de prévention</i>	22
• Prévention du déclin du cardiovasculaire.....	23
• Prévention du déclin cognitif.....	24
2.3 STATINES, ENTRAÎNEMENT AÉROBIE/EXERCICE PHYSIQUE ET COGNITION.....	25
2.4 OBJECTIFS	26
CHAPITRE III. METHODOLOGIE	27
3.1 PARTICIPANTS	27
3.2 COLLECTE DE DONNEES	29
3.2.1 <i>Données médicales</i>	29
3.2.2 <i>Intervention</i>	30
3.2.3 <i>Mesures cognitives</i>	31
3.3 ANALYSE DES DONNEES	33
3.4 ANALYSES STATISTIQUES.....	33

3.4.1 Comparaison pré-intervention (preneurs de statines vs non-preneurs de statines et entraînement aérobie vs contrôle)	33
3.4.2 Analyses de modération.....	34
CHAPITRE IV. RÉSULTATS.....	36
4.1 ANALYSES PRÉ-INTERVENTION	36
4.2 ANALYSES INTERVENTION (SCORES Z DE CHANGEMENT).....	38
CHAPITRE V. DISCUSSION	44
5.1 MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES	46
5.2 LIMITES.....	49
5.3 PERSPECTIVES	51
CHAPITRE VI. CONCLUSION	53
RÉFÉRENCES	I

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des participants pré-intervention	28
Tableau 2. Moyenne et écart-type des scores Z du nombre total d'erreurs au test de Stroop par conditions en pré-intervention	37
Tableau 3. Moyenne et écart-type des scores Z de temps de réponse au test de Stroop par conditions en pré-intervention	37
Tableau 4. Moyennes et écarts-types des scores Z de changement du nombre total d'erreurs aux conditions du test de Stroop.....	39
Tableau 5. Moyennes et écarts-types des scores Z de changement des temps de réponse aux conditions du test de Stroop.....	41

Liste des figures

Figure 1. Modèle de modération testé afin d'évaluer l'impact de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic	35
Figure 2. Effet net de l'entraînement aérobic sur le temps de réponse à la condition d'alternance du Stroop selon la prise de statines	43

Liste des sigles

AER : Groupe d'entraînement de type aérobie

ATP : Adénosine triphosphate

BMI : Body Mass Index

CON : Groupe contrôle

HDL : Lipoprotéines à haute densité

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDL : Lipoprotéines à faible densité

MMSE: Mini-Mental State Examination

RT: Reaction Time

Statines + : Preneurs de statines

Statines - : Non-preneurs de statines

TR : Temps de réponse

VO2Max : Volume d'Oxygène Maximum

À ma gram'ma

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier Louis Bherer, mon directeur de mémoire pour avoir cru en moi dès notre première rencontre lors d'un congrès sur le vieillissement. Louis, merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir offert ces opportunités d'apprentissage si enrichissantes et de m'avoir supporté tout au long de ce cheminement. J'ai énormément appris au courant de ces années tant au niveau professionnel que personnel. J'ai pu développer des connaissances et des compétences qui me seront utiles toute ma vie.

Plusieurs personnes ont aussi été déterminantes tout au long de mon cheminement. Antoine Langeard, avec son calme légendaire, sans qui je ne sais pas ce que j'aurais fait et de qui j'ai tellement appris. Laurence Desjardins, Christine Gagnon, Catherine-Alexandra Grégoire, Kristell Pothier et Manon Maheux pour leur temps, leur écoute, leurs conseils lors de toutes ces discussions existentielles. Merci à la super équipe du LESCA avec qui j'ai eu la chance de travailler et de côtoyer pendant plusieurs années.

Merci aux organismes subventionnaires qui ont permis la réalisation de ce projet : les IRSC, le MSSS et la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal pour le support financier.

Un immense merci à Ben, à ma famille et à Ariane de m'avoir supporté contre vents et marées et d'avoir eu cette confiance inconditionnelle en moi depuis le début.

Chapitre I. Introduction

À travers le monde, on peut observer le vieillissement rapide de la population. Depuis 2015, la proportion d'aînés de 60 ans et plus a dépassé celle des personnes de 14 ans et moins et il est attendu que le nombre d'aînés passera de 900 millions à 2 milliards d'ici 2050. Cela serait en partie dû à l'augmentation de l'espérance de vie et à la diminution du taux de fécondité au cours des dernières décennies (World Health Organization, 2018).

Le vieillissement démographique constitue un phénomène sociétal important considérant que le vieillissement physiologique est un facteur de risque important du déclin physique et cognitif et du développement de plusieurs maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires (World Health Organization, 2018). En effet, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mort à travers le monde. En 2016, 17,9 millions de personnes en sont décédées, soit une proportion de 31 % des morts annuelles (World Health Organization, 2017). En parallèle, l'incidence de la démence est aussi grandissante et passerait de 50 millions à 250 millions de personnes atteintes d'ici 2050 (World Health Organization, 2019). De plus en plus d'études suggèrent que le déclin cognitif et les troubles cardiovasculaires seraient liés étant donné qu'ils seraient sous-tendus par les mêmes facteurs de risque (Iadecola, 2013; Qiu & Fratiglioni, 2015). Or, les experts recommandent plus que jamais d'agir en prévention afin d'assurer la meilleure qualité de vie au cours du vieillissement et d'alléger les coûts qui y sont associés (Institut Canadien d'Information sur la Santé, 2011).

La prévention des maladies cardiovasculaires et du déclin cognitif se fait par le biais d'approches non pharmacologiques visant les bonnes habitudes de vie et d'autres pharmacologiques. Les statines, une des classes de médicaments les plus prescrites en Amérique

du Nord (Canadian Institute for Health Information, 2018; Rotermann, Sanmartin, Hennessy, & Arthur, 2014), font partie de ces dernières et sont utilisées en prévention primaire et secondaire de plusieurs troubles cardiovasculaires (Grundy & Stone, 2019; Taylor et al., 2011; Ziaeiian & Fonarow, 2017). Ces médicaments sont habituellement bien tolérés, cependant leurs effets secondaires sont encore méconnus et peuvent représenter un risque pour certains patients (Stroes et al., 2015).

L'exercice physique est l'une des méthodes non pharmacologiques proposées pour réduire les déclinés physiques et cognitifs et qui montre des bienfaits importants (Louis Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013; Livingston et al., 2017). Bien que certaines études suggèrent que la combinaison de plusieurs modalités d'entraînement engendre des bienfaits cognitifs, plusieurs d'entre elles montrent que c'est l'amélioration des capacités cardiorespiratoires à la suite d'un entraînement de type aérobie qui engendrerait les plus rapides et les plus grands bienfaits sur la cognition des aînés (Bherer et al., 2019).

Cependant, observant la connexité de ces deux dernières approches, des études rapportent que les statines limiteraient certaines adaptations physiologiques produites à la suite d'un programme d'entraînement aérobie, notamment des capacités cardiorespiratoires en limitant l'activité des mitochondries impliquées dans l'oxygénation des muscles (Mikus et al., 2013; Murlasits & Radák, 2014). On pourrait donc croire qu'en limitant les adaptations physiologiques de l'entraînement physique, les statines limiteraient aussi les effets positifs sur la cognition. Cela dit, aucune étude à ce jour n'a évalué l'effet de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobie chez les aînés.

Le présent projet vise à comparer l'impact de l'entraînement aérobic sur la cognition chez des aînés prenant des statines à d'autres aînés ne prenant pas de statines. Ce projet s'appuie sur des analyses secondaires faites à partir des données de trois projets d'intervention randomisés d'une durée de trois mois incluant des participants sédentaires âgés de 60 ans et plus. Ces participants étaient affectés à un programme d'entraînement aérobic comprenant parfois aussi des entraînements en résistance soit à un groupe contrôle passif (liste d'attente) ou actif (entraînement des habiletés motrices). Il était demandé aux participants du groupe contrôle passif de maintenir leurs habitudes de vie. Une ANCOVA à deux-facteurs et une analyse de modération ont été utilisées pour explorer l'hypothèse principale que les statines limiteraient les performances (temps de réponse et nombre d'erreurs) à la condition d'alternance à la suite d'un entraînement aérobic d'une durée de trois mois chez les aînés. Les résultats obtenus confirment notre hypothèse ; les améliorations du temps de réponse (mais pas du nombre d'erreurs) à la condition d'alternance entre deux tâches du Stroop à la suite de l'entraînement aérobic seraient limitées chez les preneurs de statines. Les résultats de cette étude devront être confirmés par une étude future impliquant un plus grand échantillon, mais suggèrent que les programmes d'exercice en prévention primaire des troubles cognitifs devraient être personnalisés et tenir compte de la prise de statines.

Les sections suivantes présentent le contexte théorique supportant l'hypothèse que la prise de statines pourrait avoir un impact sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic chez les aînés (chapitre II). Ensuite, le chapitre III détaille la méthodologie de l'étude et sera suivi des résultats au chapitre IV. Dans le chapitre V, une discussion propose des pistes d'interprétation des résultats. Finalement, le chapitre VI présente la conclusion de ce travail.

Chapitre II. Revue de la littérature

2.1 Déclin cardiovasculaire et cognitif associé au vieillissement

Au cours du développement humain, une multitude de changements s'opèrent dans le corps et avec l'âge certains changements peuvent être délétères à la santé. Même si les aînés ne souffrent pas tous de problèmes de santé, il n'en reste pas moins que l'avancée en âge est associée à une plus haute prévalence des facteurs de risque de maladies chroniques et cardiovasculaires comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, etc. (Reynolds, Page II, & Boxer, 2019). Néanmoins, certains de ces facteurs de risque seraient modifiables par de bonnes habitudes de vie (Livingston et al., 2017).

2.1.1 Changements cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mort à travers le monde (environ 31 % des morts annuelles). En 2016, 17,9 millions de personnes en sont décédées (World Health Organization, 2017). Du point de vue cardiovasculaire, le vieillissement normal entraîne des changements physiologiques importants tant au niveau structurel que fonctionnel. Par exemple, avec l'âge il y aurait une augmentation de la rigidité des parois artérielles, une diminution de la capacité de vasodilatation qui induirait alors une augmentation de la pression artérielle et de l'effort cardiaque (Lakatta & Levy, 2003; Paneni, Diaz Cañestro, Libby, Lüscher, & Camici, 2017; Stepan, Barodka, Berkowitz, & Nyhan, 2011). Sur le plan cellulaire, le vieillissement augmenterait notamment l'inflammation et le stress oxydatif qui entraîneraient des altérations de la fonction endothéliale vasculaire (Seals, Jablonski, & Donato, 2011). Tous ces processus contribueraient au développement de l'athérosclérose et au déclin du système cardiovasculaire (Altman, 2003; Seals et al., 2011).

Une raison de ce déclin cardiovasculaire pourrait être que l'âge entraîne un ralentissement général du métabolisme. Le ralentissement métabolique peut engendrer une augmentation du gras, une réduction de la masse musculaire et une augmentation des taux de cholestérol. Les aînés sont donc plus à risque d'avoir des troubles lipidiques comme l'hypercholestérolémie (Liu, 2015).

En effet, un grand nombre de personnes sont atteintes d'hypercholestérolémie pour des raisons génétiques et/ou associées aux habitudes de vie comme un manque d'activité physique et/ou une alimentation riche en gras trans, en gras saturés et en cholestérol (University of Ottawa Heart Institute, 2019). L'hypercholestérolémie est un important facteur de risque de l'athérosclérose une pathologie plus grave qui se caractérise par une accumulation dans les artères de lipides, notamment de cholestérol, responsable de l'accumulation de plaques d'athérome (Altman, 2003). Lorsqu'il y a accumulation de plaques d'athérome dans les artères, la circulation sanguine est réduite, la pression artérielle est augmentée, entraînant ainsi une augmentation des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de maladies coronariennes, d'anévrisme, etc. Les plaques d'athérome pourraient aussi se déloger et par conséquent bloquer une artère et causer un arrêt cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (Libby, 2002). Un style de vie sédentaire augmente ces risques, déjà accentué par l'âge (Heckman & McKelvie, 2008).

2.1.2 Déclin cognitif.

Parallèlement au déclin cardiovasculaire, le vieillissement est aussi associé à un déclin cognitif général. Les différentes fonctions cognitives ne déclinent pas toutes au même rythme (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004). Des variations sont aussi observables entre les individus, ce ne serait donc pas tout le monde qui aurait le même vieillissement cognitif (Mungas et al.,

2010; Taconnat & Lemaire, 2014). Certains facteurs, comme la génétique, le style de vie, l'environnement, la réserve cognitive, etc. contribueraient à ces variations (Lindenberger, 2014).

Le cerveau humain supporte de nombreuses fonctions cognitives qui permettent de fonctionner au quotidien comme l'attention, les habiletés visuospatiales, le langage, la mémoire de travail, les praxies, les gnosies, les fonctions intellectuelles, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information (Cellard et al., 2017). Ces fonctions seraient supportées par différentes régions et/ou différents réseaux cérébraux. Avec le vieillissement, on peut observer une diminution de la vitesse de traitement de l'information (Bherer & Belleville, 2004), de la mémoire de travail, de la mémoire à long terme et de la mémoire à court terme (Park & Gutches, 2002; Park & Reuter-Lorenz, 2009). À l'inverse, la mémoire sémantique serait moins affectée par l'âge (Grady, 2012).

Certaines fonctions sont dites plus complexes comme les fonctions exécutives. Selon certaines approches théoriques, les fonctions exécutives seraient supportées par des mécanismes de contrôle exécutif comme la mise à jour de la mémoire de travail, l'inhibition, la flexibilité mentale, l'attention divisée et le contrôle exécutif (Bherer et al., 2004; Diamond, 2013). Les fonctions exécutives sont impliquées dans le raisonnement, la résolution de problème et la planification, des fonctions de plus haut niveau (Collins & Koechlin, 2012). Elles permettraient la réalisation d'une multitude d'actions plutôt complexes de la vie quotidienne comme cuisiner, conduire une voiture, mémoriser un numéro de téléphone, parler en marchant, etc. (Diamond, 2013). Elles seraient les premières à être affectées par l'âge (Bherer et al., 2004; Diamond, 2013). Le déclin de certaines fonctions exécutives serait associé à une perte d'autonomie et au développement de démence (Bherer et al., 2004; Kirova, Bays, & Lagalwar, 2015).

2.1.3 Lien entre le déclin cognitif et cardiovasculaire.

Le lien entre le déclin cardiovasculaire et cognitif est encore peu connu. Les résultats obtenus dans les dernières années portent à croire que ces deux phénomènes évolueraient en parallèle et seraient potentiellement liés. Plusieurs experts croient qu'une partie importante du déclin cognitif associé à l'âge serait étroitement liée à la santé cardiovasculaire étant donné l'association entre certains problèmes cardiovasculaires et les pertes cognitives au cours du vieillissement (Barnes & Yaffe, 2011; Barnes & Corkery, 2018; Iadecola, 2013). En effet, en comparaison aux personnes sans facteurs de risque, les personnes d'âge moyen avec des facteurs de risques cardiovasculaires démontreraient, vingt ans plus tard, de moins bonnes performances cognitives (González, 2018) et auraient aussi un plus grand risque de mort dû à une démence 40 ans plus tard (Alonso et al., 2009).

Plusieurs facteurs pourraient contribuer à expliquer ce lien observé entre la santé cardiovasculaire et cognitive. D'abord, le cerveau n'a pas de réserve d'énergie et il est donc particulièrement sensible aux changements d'apport sanguin vu que c'est par le sang que celui-ci reçoit les nutriments et l'oxygène nécessaire au bon fonctionnement (Iadecola, 2004). Lorsque l'apport sanguin est altéré, comme dans le cas de plusieurs maladies cardiovasculaires telles que l'hypercholestérolémie qui peut contribuer à réduire le débit sanguin des microvaisseaux cérébraux, des dommages temporaires ou permanents peuvent être observés (Iadecola, 2013). Ces altérations vasculaires peuvent alors avoir des répercussions sur la structure et le fonctionnement du cerveau (Iadecola, 2004). Ensuite, les maladies cardiovasculaires induiraient une diminution de la perfusion sanguine cérébrale et cette réduction d'afflux sanguin serait aussi associée à des pertes cognitives (Marshall, 2012). De plus, avec l'âge la capacité maximale à consommer de l'oxygène du corps (VO2Max)

l'indicateur par excellence de la capacité cardiorespiratoire (mesurée par le test d'effort maximal) diminuerait, et ce de façon plus importante après 50 ans et avec la sédentarité (environ 15 % par année pour les personnes âgées entre 50 et 75 ans comparativement à 10 % pour les personnes de 50 ans et moins) (Hawkins & Wiswell, 2003; Reynolds et al., 2019).

Plusieurs études suggèrent que les personnes ayant une meilleure capacité maximale à consommer de l'oxygène auraient aussi de meilleures performances lors de tests cognitifs en comparaison aux personnes ayant une plus faible capacité maximale (Barnes, 2015; Renaud & Bherer, 2005). En effet, une VO₂Max élevée serait un marqueur d'une meilleure santé vasculaire qui induirait des améliorations sur la cognition. La Vo₂Max pourrait avoir des effets directs sur la cognition, mais ces effets seraient variables selon les fonctions cognitives (Bherer et al., 2019). Les effets exacts de la capacité cardiorespiratoire sur la cognition restent encore à comprendre. Cette relation entre la VO₂Max et la cognition pourrait être modulée par des facteurs comme la génétique qui pourraient prédisposer certaines personnes à mieux exécuter certains types de tâches (Renaud & Bherer, 2005).

2.2 Interventions thérapeutiques et préventives

Plusieurs types d'approches ont été proposées pour ralentir les déclin cognitifs et cardiovasculaires. D'une part, des approches pharmacologiques préventives visent à réduire la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (Anderson et al., 2016) associés à un déclin marqué de la cognition avec l'âge (Iadecola, 2013). D'autre part, des interventions non pharmacologiques mettent l'accent sur les bienfaits de bonnes habitudes de vie comme faire de l'exercice physique pour favoriser une bonne santé physique et cognitive et ainsi ralentir le déclin cognitif (Livingston et al., 2017).

2.2.1 Traitement pharmacologique : Statines et prévalence des statines

Les inhibiteurs de HMG-CoA réductase, aussi connu sous le nom de statines sont une des classes de médicaments les plus consommées en Amérique du Nord, spécialement chez les aînés (Canadian Institute for Health Information, 2018; Rotermann et al., 2014). Au Canada, 48 % des aînés consomment des statines (Canadian Institute for Health Information, 2018). C'est le traitement de première ligne de la dyslipidémie (majoritairement l'hypercholestérolémie) qui touche 59 % des Canadien(ne)s âgées entre 60-79 ans (Statistiques Canada, 2014).

Les deux principaux types de cholestérol sont les lipoprotéines à faible densité (LDL, *low-density lipoproteins*) et les lipoprotéines à haute densité (HDL, *high-density lipoproteins*). L'hypercholestérolémie se produit lorsque le taux de LDL est trop élevé et que les HDL n'arrivent plus à transporter suffisamment les LDL dans le reste du corps. Les LDL s'accumulent alors dans les artères, ce qui augmente les risques d'athérosclérose. Les statines visent à diminuer le taux de LDL (Biggerstaff & Wooten, 2004), réduisant ainsi les risques d'accumulation dans les artères (Stancu & Sima, 2001) et donc les risques d'athérosclérose et d'événements cardiaques mortels (Prémont, Lejeune, Rossignol, & Tremblay, 2017). De plus, les statines auraient différents effets protecteurs sur le système cardiovasculaire et entraîneraient notamment une réduction de la dysfonction vasculaire associée au vieillissement et à l'hypercholestérolémie (Oesterle, Laufs, & Liao, 2018).

Les statines peuvent être utiles en prévention secondaire dans le cas de patients à haut risque, c'est-à-dire qui ont déjà eu des événements cardiaques ou qui ont des antécédents familiaux (Armitage, 2019; Grundy & Stone, 2019). Les statines réduiraient les risques d'événements cardiaques majeurs, ou de mort par événements cardiaques ou de mort totale chez

les patients entre 40 et 75 ans ayant eu un événement coronarien ou ayant une maladie coronarienne (réduction entre 1,1 % et 6,7 % du risque absolu) (MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Sacks, Rutherford, Arnold, & Braunwald, 1996; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, 1998).

Toutefois, en prévention primaire, soit chez les patients âgés entre 40 et 75 ans avec certains facteurs de risque, mais n'ayant jamais eu d'événement cardiaque, les bienfaits des statines sont également assez mitigés (Anderson et al., 2016; Grundy & Stone, 2019; Gurwitz, Go, & Fortmann, 2016). La balance des risques et des bénéfices est essentielle et un peu plus complexe pour ces patients étant donné que l'efficacité des statines est variable en fonction de différents facteurs comme la génétique et qu'elles réduisent très peu les risques absolus de mort (réduction entre 0,2 % et 1,9 % du risque absolu) (Downs et al., 1998; Sever et al., 2003; Shepherd, Lorimer, & Packard, 1995; The ALLHAT Officers and, Coordinators for the ALLHAT, & Collaborative Research Group, 2002; Yusuf et al., 2016).

Enfin, en ce qui concerne les aînés de 75 ans et plus, le rapport de la Société Cardiovasculaire Canadienne sur les lignes directrices du traitement de la dyslipidémie (Anderson et al., 2016) souligne que les résultats probants ne permettent pas de statuer si les statines réduisent réellement les risques de mort associés à un événement cardiaque en prévention secondaire et que trop peu d'études ont été faites pour le traitement en prévention primaire. Une méta-analyse faite par Armitage et collaborateurs (2019) montre des résultats semblables en prévention secondaire. En comparant des participants suivant un traitement intensif à base de statines (pouvant inclure d'autres médicaments) à d'autres suivant un traitement moins intensif ou faisant partie de groupes témoins, ils rapportent que les aînés de 75

ans plus pourraient bénéficier d'un traitement intensif, mais que ceux-ci seraient le groupe d'âge chez qui la réduction du risque relatif de mort (toutes causes confondues) serait la plus faible. L'interprétation de ces résultats serait modérée par le fait que les aînés de 75 ans et plus étaient sous-représentés dans leur échantillon (8% de personnes de 75 ans et plus pour 92% de personnes de 75 ans et moins) et qu'une plus grande proportion de ceux-ci étaient atteints d'insuffisance cardiaque (20% comparativement à 4% chez les personnes de 75 ans et moins), chez qui les statines semblent avoir très peu de bienfaits. Tout comme Anderson et al., (2016), ils concluent qu'il n'est pas possible de déterminer si les statines ont des bienfaits en prévention primaire chez ces aînés. Les résultats de ces études soulignent l'importance et la complexité de la balance entre les risques et les bénéfices pour le traitement par statines chez les aînés de 75 ans et plus. De plus, bien que relativement mal compris, les statines pourraient être associées à divers effets secondaires délétères.

L'étendue des effets secondaires associée à la prise de statines est encore méconnue et serait variable selon les individus. Bien que les statines induisent certains bienfaits sur la santé vasculaire (Oesterle et al., 2018), environ 29 % des patients auraient des effets indésirables associés à la prise de statines (Cohen, Brinton, Ito, & Jacobson, 2012). Les effets néfastes les plus souvent rapportés chez ces patients seraient associés aux muscles (myopathie), notamment de la myalgie (douleurs musculaires) (Auer, Sinzinger, Franklin, & Berent, 2016; Cohen et al., 2012).

En effet, plusieurs études ont rapporté que les statines auraient un impact négatif sur l'activité des mitochondries dans les muscles (Apostolopoulou, Corsini, & Roden, 2015; Auer et al., 2016; Bouitbir, Sanvee, Panajatovic, Singh, & Krahenbuhl, 2019; Mikus et al., 2013), ces organites intracellulaires responsables de transformer l'oxygène en énergie (Faitg, Raynaud,

Leduc-Gaudet, & Gouspillou, 2017). Certains auteurs suggèrent que les statines limiteraient notamment la fonction mitochondriale en réduisant la production d'ATP et en augmentant le stress oxydatif (Apostolopoulou et al., 2015; Bouitbir et al., 2019). Ce phénomène pourrait être une des causes de ces symptômes musculaires (Apostolopoulou et al., 2015; Auer et al., 2016; Bouitbir et al., 2019). Considérant que le vieillissement normal est déjà associé à des altérations de l'activité des mitochondries (Faitg et al., 2017), les statines pourraient accentuer ces dysfonctionnements chez les aînés.

De plus, les effets secondaires des statines sur les aînés sont très imprévisibles, car s'y lient plusieurs paramètres tels que le ralentissement du métabolisme avec l'âge, les multiples comorbidités et les risques d'interactions médicamenteuses avec la prise d'autres médicaments. En conséquence, peu d'aînés sont inclus dans les études cliniques (Gurwitz et al., 2016).

2.2.2 L'exercice physique comme méthode de prévention

Dans le domaine non pharmacologique, l'exercice physique est une des méthodes d'intervention visant la prévention des pertes physiques et cognitives associées à l'âge (Livingston et al., 2017). Pour un adulte, faire de l'exercice physique durant un minimum de 150 minutes par semaine à une intensité modérée à intense réduiraient plusieurs facteurs de risque associé aux maladies cardiovasculaires (p. ex. l'hypercholestérolémie, l'hypertension, etc.) (Reiner, Niermann, Jekauc, & Woll, 2013; Tremblay et al., 2011). L'entraînement de type aérobie est une forme d'exercice physique qui vise à augmenter la capacité cardiovasculaire en utilisant un exercice entraînant une augmentation du rythme cardiaque, de la consommation d'oxygène et du débit sanguin dans le corps. Les études montrent que les programmes d'entraînement combinant les effets de type aérobie avec des exercices en résistance montreraient des bienfaits sur la santé physique et cognitive, mais un plus grand nombre

d'études suggèrent que c'est l'entraînement aérobie qui engendreraient les plus grands bienfaits sur la cognition (Erickson, Hillman, & Kramer, 2015; Kramer & Colcombe, 2018; Renaud & Bherer, 2005).

- **Prévention du déclin du cardiovasculaire**

Tout comme les statines, l'entraînement aérobie pourrait améliorer la santé cardiovasculaire. Il permettrait entre autres de diminuer le taux de LDL réduisant alors les risques de développer de l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose (Green, O'Driscoll, Joyner, & Cable, 2008). Il diminuerait aussi les risques d'apparition d'autres facteurs de risque comme l'inflammation et l'hypertension (Mora, Cook, Buring, Ridker, & Lee, 2007). De plus, l'exercice physique améliorerait les capacités cardiovasculaires en induisant des adaptations de la fonction endothéliale au niveau des muscles et des parois artérielles (p. ex. réduction de la rigidité artérielle et du stress oxydatif) (Green et al., 2008; Green & Smith, 2017; Joyner & Green, 2009; Seals, 2014) ainsi que des améliorations des capacités cardiorespiratoires permettant ainsi une meilleure capacité d'oxygénation (Ruegsegger & Booth, 2018). Les aînés qui continuent de s'entraîner à un niveau d'intensité élevée auraient un déclin de leur VO₂Max moins important avec les années que des aînés sédentaires du même âge (Hawkins & Wiswell, 2003).

Les études d'intervention montrent que les programmes d'entraînement de type aérobie permettraient une amélioration des capacités cardiovasculaires des aînés, même de personnes sédentaires (qui font moins de 150 minutes par semaine d'activité physique modérée à intense) (Bouaziz et al., 2017; Ruegsegger & Booth, 2018). De plus, l'entraînement aérobie contribuerait notamment au maintien de l'activité des mitochondries (Ruegsegger & Booth, 2018) et de la perfusion sanguine cérébrale qui déclinent avec l'âge (Barnes, 2015).

- **Prévention du déclin cognitif**

L'entraînement de type aérobie aurait des bienfaits non seulement sur la santé physique, mais aussi sur la santé cognitive (Bherer et al., 2013). Le déclin cardiovasculaire étant particulièrement lié au déclin cognitif, il semble donc que l'entraînement aérobie, spécifiquement programmé pour améliorer la santé vasculaire et cardiorespiratoire, pourrait induire des bienfaits sur la cognition. Les améliorations des capacités d'oxygénation à la suite d'un entraînement pourraient être un des mécanismes sous-jacents ces bienfaits sur le cerveau (Colcombe, Kramer, McAuley, Erickson, & Scalf, 2004; Kramer & Colcombe, 2018). L'entraînement aérobie est aussi associé à une réduction de l'atrophie de certaines structures cérébrales associées aux fonctions exécutives (Colcombe & Kramer, 2003). Les personnes âgées actives auraient de meilleures performances lors de tâches de prise de décision, de mémoire et de résolution de problème que les personnes sédentaires (Renaud & Bherer, 2005).

En effet, les fonctions exécutives semblent être celles qui s'améliorent le plus à la suite de programmes d'entraînement de type aérobie (Colcombe & Kramer, 2003). Par exemple, après 12 semaines d'entraînement aérobie, des aînés sains, mais sédentaires ont amélioré leur performance lors de tâches visant leurs habiletés de flexibilité mentale (Predovan, Fraser, Renaud, & Bherer, 2012). Ces résultats montrent qu'il n'est jamais trop tard pour commencer à faire de l'exercice physique entraînant des bienfaits sur la cognition. Fernandes et collaborateurs (2017) rapportent dans une revue systématique qu'un entraînement de type aérobie à un niveau d'intensité modéré serait suffisant pour permettre l'amélioration de performances lors de tâches cognitives. Ces résultats obtenus montrent l'importance et la pertinence de s'intéresser à l'exercice physique comme méthode de prévention des pertes cognitives.

2.3 Statines, entraînement aérobie/exercice physique et cognition

Tout comme l'exercice physique, les statines auraient des bienfaits sur la santé cardiovasculaire (voir section 2.2.1). Cependant, contrairement à l'exercice physique, on ne peut pas conclure si les statines ont un effet direct ou indirect sur la cognition (Kelley & Glasser, 2014; Li et al., 2018; Ling & Tejada-Simon, 2016; Ott et al., 2015; Richardson et al., 2013; Rojas-Fernandez, Goldstein, Levey, Taylor, & Bittner, 2014; Stephenson & Crowe, 2016; Swiger, Manalac, Blumenthal, Blaha, & Martin, 2013). En effet, alors que les bénéfices cardiovasculaires associés à l'exercice physique et ceux liés à la prise de statines semblent aller dans la même direction, des études ont rapporté que les statines limiteraient les adaptations physiologiques, notamment des capacités cardiorespiratoires, liées à l'entraînement de type aérobie (Mikus et al., 2013; Murlasits & Radák, 2014). Mikus et al. (2013) ont comparé deux groupes répartis aléatoirement : un groupe de participants a suivi un entraînement aérobie et un second groupe a pris des statines en plus de suivre le programme d'entraînement aérobie. Les taux de cholestérol ont significativement diminué pour le groupe prenant des statines. Cela dit, les participants prenant des statines n'avaient pas autant amélioré leur capacité cardiorespiratoire (augmentation de 1,5 % au test de VO2Max) que les participants ne prenant pas de statines (augmentation de 10 %). Les auteurs rapportent que les statines limiteraient aussi les adaptations musculaires associées à l'entraînement aérobie.

L'exercice physique est associé à une augmentation de l'efficacité des muscles à consommer de l'oxygène et cela se ferait par une amélioration de l'activité des mitochondries, or les résultats obtenus dans l'étude de Mikus et al. (2013) suggèrent que ce phénomène serait limité par la prise de statines. De plus, les effets secondaires associés aux muscles, comme des douleurs musculaires, seraient plus souvent rapportés par des preneurs de statines, ce qui

pourrait affecter la performance, l'adhérence à l'entraînement et l'intensité de celui-ci (Murlasits & Radák, 2014). Des résultats portent à croire que les statines, en limitant les adaptations mitochondriales (capacités cardiorespiratoires et musculaires) liées à l'entraînement aérobic, limiteraient alors les améliorations cognitives liées à l'entraînement aérobic (Mikus et al., 2013; Murlasits & Radák, 2014). Ainsi, étant donné le lien observé précédemment entre la santé cardiovasculaire et cognitive, on pourrait émettre l'hypothèse que les bienfaits cognitifs de l'entraînement de type aérobic seraient aussi limités par la prise de statines. Aucune étude n'a encore observé l'impact des statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement de type aérobic chez les aînés.

2.4 Objectifs

L'objectif de ce projet est donc d'évaluer l'impact de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement de type aérobic chez les aînés. Plus spécifiquement, il serait attendu que les améliorations des performances exécutives (temps de réponse et nombre d'erreurs au test de Stroop) seraient limitées à la suite de l'entraînement aérobic chez les preneurs de statines en comparaison à celles qui n'en prennent pas. Les données de trois projets d'intervention randomisés, d'une durée de trois mois, ont été regroupées. Les participants étaient répartis aléatoirement en deux groupes : un groupe d'entraînement de type aérobic et un groupe contrôle. Dans le cadre de ce projet-ci, ces deux groupes ont à nouveau été séparés selon la prise de statines (preneurs ou non-preneurs). L'effet modérateur des statines sur les bienfaits de l'entraînement aérobic sur la cognition a ainsi pu être analysé. Dans la section suivante se trouve la méthodologie détaillée de ce projet qui sera suivie par la discussion et la conclusion de ce travail.

Chapitre III. Méthodologie

3.1 Participants

Un total de 144 aînés âgés de 60 à 91 ans ont été inclus dans cette étude. Il s'agit d'analyses secondaires faites à partir de données obtenues lors de trois projets d'intervention randomisés ayant eu lieu entre 2006 et 2018 à Montréal (Esmail et al., 2019; Langlois et al., 2012). Ces trois études incluaient des aînés sédentaires recrutés dans la communauté à partir de la banque de participants du Centre de recherche de l'Institut de Gériatrie de Montréal et de publicités faites dans des magazines pour aînés (p. ex. Le Bel Âge). Pour être inclus, les participants devaient avoir plus de 60 ans, pratiquer moins de 150 minutes d'exercices par semaine (à une intensité modérée) et ne pas avoir pris part à un programme d'entraînement physique structuré durant la dernière année. Une évaluation médicale faite par un gériatre a permis de confirmer que les participants pouvaient suivre de façon sécuritaire le programme d'entraînement de type aérobie. Les participants étaient exclus s'ils avaient un score plus élevé que 10 à l'échelle de dépression gériatrique (Yesavage et al., 1982) ou un résultat inférieur à 24 au Mini-Mental State Examination [MMSE] (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), étaient fumeurs, avaient une maladie psychiatrique, une condition médicale instable, une incapacité à suivre un entraînement aérobie ou un risque d'événement cardiovasculaire. Tous les participants ont signé un formulaire de consentement en ordre avec les recommandations d'éthiques internationales et chacun des projets a été approuvé par un comité éthique (Numéros d'approbation : Projet 1 : réf 2006 -0605 ; Projet 2 : CER IUGM 13-14-029; Projet 3 : CER IUGM 15-16-14.)

Tableau 1. Caractéristiques des participants pré-intervention

Caractéristiques	Entraînement Aérobie (n=75)		Total Entraînement Aérobie	Groupe Contrôle (n=69)		Total Contrôle	Total (n=144)	Valeur P	
	Statines - (n=49)	Statines + (n=26)		Statines - (n=57)	Statines + (n=12)			AER vs CON	Statines + vs Statines -
Âge (années)	69,62 (6,42)	70,19 (4,90)	69,82 (5,91)	71,46 (4,96)	71,15 (5,65)	71,40 (5,04)	70,58 (5,55)	0,087	0,913
Sexe (Femme/Homme)	36/14	19/7	55/21	49/10	7/5	56/15	110/35	0,284	0,226
Éducation (années)	16,31 (3,96)	14,62 (3,86)	15,72 (4,12)	14,25 (3,87)	17,25 (5,99)	14,59 (4,21)	15,15 (4,23)	0,090	0,663
Score Index de Comorbidités Charlson	3,16 (1,22)	4,19 (1,39)	3,51 (1,36)	3,51 (1,34)	3,58 (0,90)	3,52 (1,27)	3,53 (1,31)	0,958	0,090
IMC	27,23 (5,11)	29,19 (5,43)	27,90 (5,27)	27,25 (5,49)	25,51 (4,18)	26,97 (5,31)	27,42 (5,28)	0,300	0,423
Nombre de Médicaments	3,37 (2,51)	6,35 (2,86)	4,40 (2,98)	4,11 (3,18)	5,58 (3,09)	4,36 (3,19)	4,38 (3,07)	0,943	*0,00
Force de préhension	50,90 (23,27)	42,37 (19,04)	47,95 (22,15)	43,87 (16,48)	54,18 (24,79)	45,67 (18,40)	46,85 (20,40)	0,505	0,792
MMSE (score)	28,44 (1,27)	28,81 (1,13)	28,57 (1,23)	28,44 (1,35)	27,92 (1,16)	28,35 (1,33)	28,46 (1,28)	0,305	0,717

Notes : Données présentées sous forme de moyenne (écart-type); Valeur de p significative indiquée par un *

Abréviations : AER = Groupe d'entraînement aérobie, CON = Groupe contrôle, Statines + = preneurs de statines, Statines - = non-preneurs de statines, MMSE = Mini-Mental State Examination, IMC = Indice de masse corporelle

3.2 Collecte de données

Les trois études étaient composées d'évaluations pré-intervention, puis de 12 semaines d'intervention (entraînement aérobie ou groupe contrôle) et finalement d'évaluations post-intervention (les mêmes qu'en pré-intervention).

3.2.1 Données médicales

Une évaluation gériatrique complète a été faite lors d'une des évaluations pré-intervention. Le gériatre a évalué l'historique médical, l'historique familial, les habitudes quotidiennes, les capacités fonctionnelles, la liste des médicaments et a fait une revue globale des systèmes (p. ex. cardiovasculaire, gastro-intestinal, etc.) ainsi qu'un examen physique (p. ex. réflexes, nerfs, etc.) des participants. La liste de médicaments consommés par chacun des participants a été catégorisée par classe de médicaments (présence/absence) dans une grille conçue par le gériatre. Pour ce projet, nous n'avons utilisé que les données concernant la prise de statines (présence/absence) et le nombre de médicaments total. Nous avons ensuite séparé les participants en deux groupes soit, les preneurs et les non-preneurs de statines.

L'index de comorbidités de Charlson a été utilisé pour prendre en compte les facteurs de risque et les maladies chroniques identifiées par le gériatre lors de l'évaluation médicale (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987).

Les mesures de force de préhension ont été prises lors des évaluations pré et post intervention par un assistant de recherche formé à la passation. La force de préhension est considérée comme un indicateur de fragilité et serait représentative de la fonction musculaire globale des aînés (Desrosiers, 1994 ; Fried, 2001). Le score représente la force de préhension maximale de la main dominante en kilogrammes.

3.2.2 Intervention

Dans les trois projets, les participants étaient répartis aléatoirement dans les groupes d'entraînement ou contrôle. Les caractéristiques des participants en fonction de leur groupe sont présentées dans le Tableau 1. Afin de pallier une possible variabilité inter-protocole, toutes les analyses ont été contrôlées pour le protocole d'origine des données. Les entraînements aérobies ont eu lieu trois fois par semaine, durant une heure et étaient supervisés par un kinésologue. Le programme d'entraînement était progressif et adapté à chaque participant, selon l'échelle de perception de l'effort de Borg [0-10] (Borg, 1982). Tous les participants du groupe aérobie ont suivi un programme d'entraînement d'intensité modérée à intense (entre 7 et 8,5 à l'échelle de Borg) composé de 5-10 minutes de réchauffement, puis de 40-50 minutes d'entraînement aérobie (sur un tapis roulant ou une machine elliptique ou un vélo stationnaire) et se terminaient par un 5-10 minutes de retour au calme. Un de ces projets incluait aussi 10 minutes d'entraînement de force musculaire.

Deux types de groupes contrôles ont été combinés, soit un groupe contrôle passif et un groupe contrôle actif. Dans le groupe contrôle passif, les participants étaient sur une liste d'attente durant les 12 semaines du projet et il leur était demandé de maintenir leurs habitudes de vie. Les participants du groupe contrôle actif ont pris part à un programme d'habiletés motrices, à raison de trois fois par semaine pour une heure, supervisé par un kinésologue. Les séances étaient composées de 5 minutes de réchauffement, puis de 45 minutes d'exercices de mobilité (15 minutes d'exercices d'équilibre, 15 minutes de manipulation d'objets et 15 minutes d'agilité) et se terminaient par 10 minutes d'exercices de relaxation.

3.2.3 Mesures cognitives

L'évaluation cognitive a été faite lors des évaluations pré et post intervention par un neuropsychologue ou un étudiant gradué en neuropsychologie. Deux versions du test de Stroop modifié ont été utilisées, soit par la méthode papier-crayon traditionnelle (Bohnen, Jolles, & Twijnstra, 1992) ou à partir d'une version iPad conçue par des chercheurs de l'Université de Montréal (inspirée par de Paula, Abrantes, Neves, & Malloy-Diniz, 2014; Sedó, 2004). Le test de Stroop existe en plusieurs versions et est composé de quatre conditions visant à mesurer trois fonctions cognitives : la vitesse de traitement, l'inhibition et les habiletés d'alternance entre deux tâches (Stroop, 1935). Ces différentes fonctions cognitives sont dans les premières à décliner avec l'âge et sont très utiles dans les tâches de la vie de tous les jours, comme conduire une voiture, cuisiner, etc. (Diamond, 2013). Une étude antérieure avait démontré que la tâche de Stroop était sensible aux effets de l'entraînement physique (Predovan et al., 2012).

Dans un des protocoles, c'est la version papier-crayon du Stroop Couleur modifiée (Bohnen et al., 1992) qui a été utilisée. Cette version est composée de quatre conditions, soit la dénomination, la lecture, l'inhibition et l'alternance, lors desquelles l'expérimentateur montre au participant une série de 100 stimuli sur une feuille blanche (les stimuli sont positionnés 10 x 10). Les erreurs et le temps de complétion mesuré par un chronomètre sont notés par l'expérimentateur pour chaque condition. Pour la condition de dénomination, l'expérimentateur montre au participant une feuille avec une série de blocs colorés où celui-ci doit nommer à haute voix la couleur des blocs le plus rapidement possible. Pour la condition de lecture, le participant doit lire le plus rapidement la liste de mots qui lui est présentée sur la feuille (nom de couleur : bleu, vert, rouge). Dans la condition d'inhibition, le participant doit nommer à haute voix la couleur de l'encre des mots (nom de couleurs) présentés. Dans cette condition, la couleur de

l'encre ne correspond pas toujours au mot présenté (p. ex. bleu écrit à l'encre rouge). Dans la dernière condition d'alternance, le participant doit nommer la couleur de l'encre des mots, sauf lorsque le mot est encadré, il doit alors lire le mot.

Utilisée dans les autres protocoles, la version tablette de la tâche de Stroop (inspirée par de Paula et al., 2014; et le Five Digits Test, Sedó, 2004) a été conçue par des chercheurs de l'Université de Montréal. Elle s'effectue sur des iPad Air 16 Gb d'Apple (9,7 pouces) sur Safari en mode plein écran. Des instructions et des séances de pratique précèdent chaque bloc d'essais. Cette version du Stroop comprend quatre conditions ; lecture, dénomination, inhibition et alternance. Des stimuli (chiffres) apparaissent au centre de l'écran de la tablette électronique et le participant doit les identifier le plus rapidement possible en faisant le moins d'erreurs possible. Pour répondre, le participant devait appuyer sur les boutons affichant les réponses potentielles (p. ex. un, deux, trois, quatre, cinq et six) accessibles de chaque côté de l'écran. Pour la condition de lecture, la tâche consiste à identifier le plus rapidement possible le groupe de chiffre qui apparaît à l'écran (p. ex. six 6). Dans la condition de dénomination, le participant devait identifier le nombre d'astérisques apparaissant à l'écran (un maximum de six stimuli peut être présenté à la fois). Dans la condition d'inhibition, la quantité de stimuli ne concorde pas toujours au chiffre présenté et le participant doit indiquer la quantité présentée (p. ex. cinq 4, il doit répondre 5). Dans la condition d'alternance, le participant doit faire la même chose que dans la condition d'inhibition, sauf quand les chiffres sont encadrés (cadre blanc autour des chiffres), il doit alors identifier le chiffre présenté. Le temps de réponse et le nombre d'erreurs à chacune des conditions ont été utilisés pour les analyses.

3.3 Analyse des données

Afin de contrôler pour les potentielles différences entre les versions du test de Stroop utilisées dans chacun des trois protocoles d'origine, les mesures des performances cognitives (temps de réponse et nombre d'erreurs) ont été standardisées. Pour comparer les groupes avant l'intervention, les scores cognitifs ont été standardisés en scores Z et ont été calculés par protocole ($[\text{Score du participant en pré-intervention} - \text{la moyenne du protocole}]/\text{écart-type du protocole}$) pour chaque condition du Stroop, ce pour les mesures de temps de réponse et du nombre d'erreurs.

Pour comparer les effets de l'intervention entre les groupes au test de Stroop, des scores Z de changement ont été calculés pour chaque condition du Stroop (temps de réponse et nombre d'erreurs). Nous avons calculé les scores Z en pré-intervention pour chacun des protocoles : ($[\text{Score du participant en pré-intervention} - \text{la moyenne du protocole [pré et post]}]/\text{l'écart-type du protocole [pré et post]}$). Nous avons fait le même calcul pour les valeurs de post-intervention : ($[\text{Score du participant en post-intervention} - \text{la moyenne du protocole [pré et post]}]/\text{l'écart-type du protocole [pré et post]}$). Les scores Z de changement (totaux) ont été obtenus en soustrayant les scores Z en pré-intervention des scores Z en post-intervention.

3.4 Analyses statistiques

3.4.1 Comparaison pré-intervention (preneurs de statines vs non-preneurs de statines et entraînement aérobic vs contrôle)

Deux ANOVAs à un facteur ont permis de comparer les différences entre les caractéristiques démographiques et médicales (âge, éducation, sexe, index de masse corporelle [IMC], force de préhension, nombre de médicaments, index de comorbidités Charlson, Mini-

Mental State Examination [MMSE]) en pré-intervention en fonction du groupe d'intervention (entraînement aérobic vs groupe contrôle) et de la prise de statines (preneurs de statines vs non-preneurs). Les groupes d'intervention ou des statines ont été utilisés comme variables indépendantes et les différentes caractéristiques comme variables dépendantes.

Une ANOVA à un facteur a permis de comparer les scores Z de chacune des conditions du test de Stroop (temps de réponses et nombre d'erreurs) en pré-intervention entre les groupes (preneurs de statines vs non-preneurs). Les mêmes analyses ont été faites pour comparer le groupe d'entraînement aérobic au groupe contrôle en pré-intervention.

3.4.2 Analyses de modération

Une ANCOVA à deux-facteurs a été utilisée pour tester les effets du groupe d'intervention (entraînement aérobic ou contrôle) et du groupe des statines (preneurs de statines ou non-preneurs) sur les scores Z de changement du temps de réponse et du nombre d'erreurs à chacune des conditions du test de Stroop. L'index de comorbidités de Charlson, le nombre d'années d'éducation, l'âge, le sexe, l'IMC, la force de préhension et le protocole d'origine ont été utilisés comme covariables. Le nombre de médicaments n'a pas été utilisé comme covariable étant donné qu'il est attendu que le groupe prenant des statines prendrait au moins un médicament de plus que le groupe ne prenant pas de statines. Cependant l'utilisation de l'index de comorbidités de Charlson comme covariable permet de prendre en compte les différentes comorbidités associées à la prise de statines. Lorsqu'il y avait une interaction entre le groupe d'intervention et le groupe des statines, une analyse de modération était faite pour mieux comprendre l'impact des statines sur les effets du groupe d'intervention.

L'analyse de modération (Macro-PROCESS Procédure pour SPSS Hayes, 2017, p. 219) a été utilisée afin d'évaluer l'hypothèse principale, soit de tester l'impact de la prise de statines sur la relation entre l'entraînement aérobic et la cognition, à savoir si les statines limiteraient l'amélioration des temps de réponse ou du nombre d'erreurs à la tâche de Stroop entre les séances de pré et post entraînements. L'intérêt de l'analyse de modération dans un projet d'intervention est de mieux comprendre comment l'exposition (ou non) à une certaine variable (modérateur) affecte l'effet de réponses la variable indépendante sur la variable dépendante (Hayes, 2018).

Dans le cadre de la présente étude, les statines (preneurs vs non-preneurs) ont été utilisées comme variable modératrice, le groupe d'intervention (entraînement aérobic vs contrôle) a été utilisé comme variable indépendante et le score Z de changement des scores cognitifs (temps de réponse ou nombre d'erreurs) du test de Stroop a été utilisé comme variable dépendante (Figure 1). Les mêmes covariables ont été utilisées pour cette analyse : l'âge, le sexe, le nombre d'années d'éducation, l'IMC, la force de préhension, l'index de comorbidités Charlson et le protocole d'origine. Les analyses ont été faites avec IBM SPSS Statistics 25, et PROCESS Procedure pour SPSS Version 3.00 (Hayes, 2017).

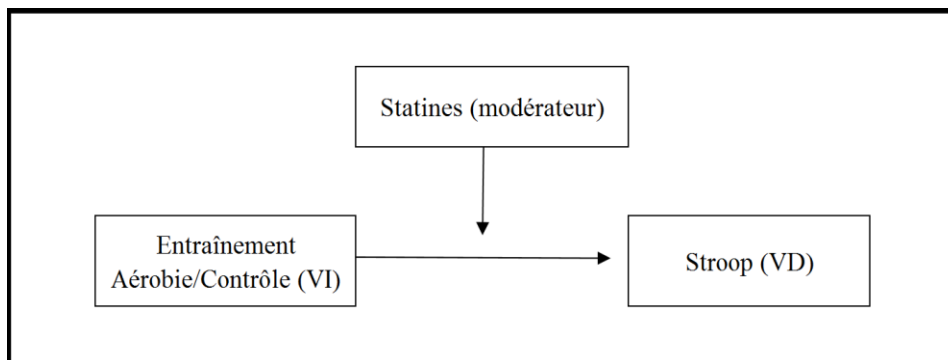


Figure 1. Modèle de modération testé afin d'évaluer l'impact de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic

Chapitre IV. Résultats

4.1 Analyses pré-intervention

Les résultats de l'ANOVA montrent une différence significative du nombre de médicaments consommés en pré-intervention entre les preneurs et les non-preneurs de statines, mais pas entre les groupes d'entraînement aérobic et contrôle. Aucune différence significative n'a été trouvée pour les autres caractéristiques médicales et démographiques en pré-intervention entre les groupes, ni en comparant les preneurs de statines aux non-preneurs ni en comparant le groupe d'entraînement aérobic au groupe contrôle (Tableau 1).

Les résultats de l'ANOVA ne montrent aucune différence significative entre les scores Z des mesures cognitives (nombre d'erreurs et temps de réponse) à la tâche de Stroop en pré-intervention entre les groupes, ni en comparant les preneurs de statines aux non-preneurs ni en comparant le groupe d'entraînement aérobic au groupe contrôle (Tableau 2 et Tableau 3).

Tableau 1. Moyenne et écart-type des scores Z du nombre total d'erreurs au test de Stroop par conditions en pré-intervention

Stroop (nombre d'erreurs) Scores Z pré-intervention	Entraînement Aérobie		Total Entraînement Aérobie	Groupe Contrôle		Total Contrôle	Effets Groupe (AER et CON)		Effets Statines		Interaction Groupe*Statines	
	Statines -	Statines +		Statines -	Statines +		F	p	F	p	F	p
	Condition 1 Lecture	-0,29 (0,99)	-0,09 (0,54)	-0,22 (0,86)	0,25 (1,12)	0,19 (0,84)	0,24 (1,07)	2,824	0,095	0,247	0,620	1,585
Condition 2 Dénomination	-0,26 (0,94)	-0,10 (0,78)	-0,21 (0,88)	0,24 (1,12)	0,15 (0,77)	0,23 (1,06)	2,236	0,137	0,245	0,622	1,123	0,291
Condition 3 Inhibition	-0,28 (0,79)	-0,04 (0,75)	-0,20 (0,78)	0,20 (1,17)	0,28 (1,09)	0,21 (1,15)	2,073	0,152	0,018	0,894	0,715	0,399
Condition 4 Alternance	-0,36 (0,85)	0,20 (1,29)	-0,17 (1,05)	0,12 (0,85)	0,45 (1,12)	0,18 (0,90)	1,681	0,197	2,217	0,139	1,764	0,186

Notes : Données présentées en moyenne (écart-type); Valeur p significative indiqué par un *

Abréviations : AER = Groupe d'entraînement aérobie, CON = Groupe contrôle; Statines + = Preneurs de statines, Statines - = Non-preneurs de statines.

Tableau 2. Moyenne et écart-type des scores Z de temps de réponse au test de Stroop par conditions en pré-intervention

Stroop (temps de réponse) Scores Z Pré-Intervention	Entraînement Aérobie		Total Entraînement Aérobie	Groupe Contrôle		Total Contrôle	Effets Groupe (AER et CON)		Effets Statines		Interaction Groupe*Statines	
	Statines -	Statines +		Statines -	Statines +		F	p	F	p	F	p
	Condition 1 Lecture	0,04 (0,74)	0,12 (1,21)	0,07 (0,92)	-0,09 (1,09)	-0,02 (0,99)	-0,08 (1,07)	1,677	0,198	0,097	0,756	0,085
Condition 2 Dénomination	- 0,03 (0,77)	0,08 (1,24)	0,01 (0,95)	-0,01 (1,04)	0,14 (0,78)	-0,01 (1,04)	0,001	0,977	0,428	0,514	0,012	0,913
Condition 3 Inhibition	-0,08 (0,77)	0,11 (1,12)	-0,02 (0,91)	-0,01 (1,13)	0,13 (0,90)	0,02 (1,09)	0,002	0,969	0,648	0,422	0,200	0,656
Condition 4 Alternance	-0,14 (0,85)	0,03 (1,01)	- 0,08 (0,91)	0,01 (1,05)	0,45 (1,22)	0,09 (1,08)	1,137	0,288	1,721	0,192	0,732	0,394

Notes : Données présentées sous forme de moyenne (écart-type); Valeur p significative indiqué par un *

Abréviations : AER = Groupe d'entraînement aérobie, CON = Groupe Contrôle; Statines + = preneurs de statines, Statines - = non-preneurs de statines.

4.2 Analyses intervention (scores Z de changement)

Les résultats de l'ANCOVA ne montrent aucun effet des groupes d'intervention (entraînement aérobie vs contrôle) sur le nombre d'erreurs (scores Z de changement) aux conditions du Stroop. Un effet significatif des statines (preneurs de statines vs non-preneurs) sur le nombre d'erreurs (scores Z de changement) à la condition d'alternance a été trouvé ($F [1, 140] = 6,330 ; p=0,013$). Comparativement aux non-preneurs de statines, les preneurs ont réduit leur nombre d'erreurs à la condition d'alternance entre les évaluations pré et post, indépendamment du groupe d'entraînement (aérobie ou contrôle). Aucun effet significatif des statines n'a été trouvé sur les autres conditions (lecture, dénomination et inhibition). Aucune interaction inter-groupe (entraînement aérobie/groupe contrôle*preneurs de statines/non-preneurs de statines) sur le nombre d'erreurs (scores Z de changement) n'a été trouvée à toutes les conditions du test de Stroop (Tableau 4).

Tableau 3. Moyennes et écarts-types des scores Z de changement du nombre total d'erreurs aux conditions du test de Stroop

Stroop (nombre d'erreurs) Scores Z de changement	Entraînement Aérobie		Total Entraînement Aérobie	Groupe Contrôle		Total Contrôle	Effets Groupe (AER et CON)		Effets Statines		Interaction Groupe*Statines	
	Statines -	Statines +		Statines -	Statines +		F	p	F	p	F	p
Condition 1 Lecture	0,148 (1,42)	0,178 (1,05)	0,159 (1,29)	-0,234 (1,03)	-0,362 (0,93)	0,256 (1,01)	3,012	0,085	0,481	0,489	0,061	0,806
Condition 2 Dénomination	0,040 (1,15)	0,779 (0,12)	0,264 (1,05)	-0,024 (1,07)	-0,087 (0,68)	0,035 (1,01)	0,700	0,404	0,613	0,435	1,080	0,301
Condition 3 Inhibition	0,241 (0,66)	0,123 (0,95)	0,200 (0,77)	-0,004 (1,02)	-0,323 (0,79)	0,059 (0,98)	2,878	0,092	0,896	0,346	0,235	0,629
Condition 4 Alternance	0,159 (1,11)	-0,501 (1,45)	-0,070 (1,27)	-0,118 (0,91)	-0,588 (0,87)	0,200 (0,92)	0,384	0,536	6,330	*0,013	1,519	0,220

Notes : Les données sont présentées sous forme de moyennes (écart-type); Valeur p significative indiqué par un *

Abréviations : AER = Groupe d'entraînement aérobie, CON = Groupe Contrôle, Statines + = Preneurs de statines, Statines - = Non-preneurs de statines.

Il n'y avait pas d'effets des groupes d'intervention (entraînement aérobie vs contrôle) ou des statines (preneurs vs non-preneurs) sur les temps de réponse aux conditions de lecture et de dénomination du test de Stroop (scores Z de changement) (Tableau 5). L'ANCOVA montre un effet des groupes d'intervention (entraînement aérobie et contrôle) significatif sur la condition d'inhibition ($F [1, 140] = 4,587 ; p= 0,035$) et une interaction entre les groupes d'intervention (entraînement aérobie et contrôle) et des statines (preneurs et non-preneurs), sur les scores Z de changement des temps de réponse à la condition d'alternance au test de Stroop ($F [1, 140] = 5,659 ; p=0,019$) (Tableau 5).

Tableau 4. Moyennes et écarts-types des scores Z de changement des temps de réponse aux conditions du test de Stroop

Stroop (temps de réponse) Scores Z de changement	Entraînement Aérobic		Total Entraînement Aérobic	Groupe Contrôle		Total Contrôle	Effets Groupe (AER et CON)		Effets Statines		Interaction Groupe*Statines	
	Statines -	Statines +		Statines -	Statines +		F	p	F	p	F	p
	Condition 1 Lecture	-0,21 (0,64)	-0,15 (0,65)	-0,19 (0,64)	-0,13 (0,68)	0,04 (0,82)	-0,10 (0,70)	0,412	0,522	0,079	0,779	0,176
Condition 2 Dénomination	-0,26 (0,46)	-0,26 (0,44)	-0,26 (0,45)	-0,22 (0,47)	-0,16 (0,46)	-0,21 (0,46)	0,213	0,645	0,009	0,926	0,057	0,811
Condition 3 Inhibition	-0,32 (0,43)	-0,34 (0,44)	-0,33 (0,43)	-0,25 (0,50)	-0,05 (0,68)	-0,20 (0,55)	4,547	*0,035	1,055	0,306	0,441	0,508
Condition 4 Alternance	-0,50 (0,59)	-0,34 (0,49)	-0,44 (0,56)	-0,18 (0,62)	-0,34 (0,62)	-0,21 (0,62)	0,128	0,721	0,270	0,604	5,659	*0,019

Notes : Données présentées sous forme de moyenne (écart-type); Valeur p significative indiqué par un *

Abréviations : AER = Groupe d'entraînement aérobic, CON = Groupe Contrôle; Statines + = preneurs de statines, Statines - = non-preneurs de statines.

Une analyse de modération a été faite vu l'interaction significative entre les statines et les groupes d'intervention à la condition d'alternance (temps de réponse) du test de Stroop. L'effet du groupe d'entraînement aérobie sur la condition d'alternance du Stroop était modéré par la prise de statines ($F [1, 131] = 5,7325 ; p=0,0181$). Il est à noter que le protocole d'origine, utilisé comme variable, n'était pas significatif (coef. = 0,0006 ; $p = 0,9892$). Comme montré dans la Figure 1., les effets de l'entraînement aérobie sur la condition d'alternance du Stroop étaient significatifs seulement pour les non-preneurs de statines (non-preneurs : Effet = 0,1676 ; $p= 0,0042 ; LLCI = 0,0535, ULCI=0,2822$ vs preneurs : Effet = -0,1230 ; $p= 0,2466 ; LLCI = -0,3367, ULCI=0,0873$). Un effet positif signifie qu'il y a eu une amélioration des performances, c'est-à-dire une diminution du temps de réponse à la condition d'alternance du Stroop entre le pré et le post intervention pour les non-preneurs de statines.

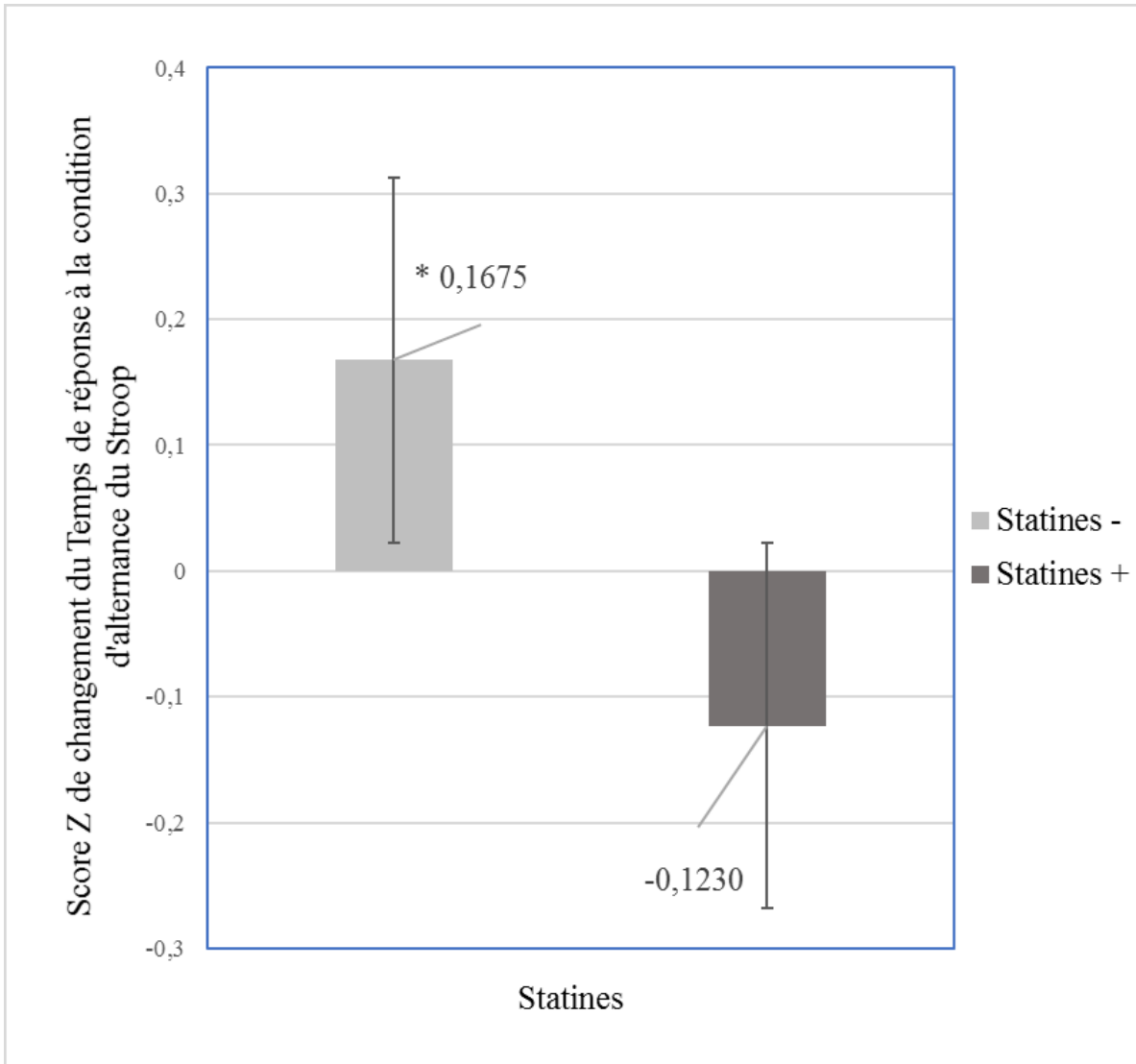


Figure 1. Effet net de l'entraînement aérobie sur le temps de réponse à la condition d'alternance du Stroop selon la prise de statines

Chapitre V. Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobique chez les aînés. Les résultats montrent que la prise de statines modère les effets de l'entraînement aérobique sur les temps de réponse à la condition d'alternance au test de Stroop.

Selon plusieurs auteurs, l'exercice physique serait une des meilleures approches non pharmacologiques pour ralentir le déclin cognitif et pourrait améliorer les fonctions exécutives (Barnes, Yaffe, Satariano, & Tager, 2003; Bherer et al., 2013; Colcombe & Kramer, 2003; Erickson et al., 2015; Larson et al., 2006; Renaud & Bherer, 2005; Stimpson, Davison, & Javadi, 2018). Dans cette étude, les améliorations des temps de réponse des non-preneurs de statines à la condition d'alternance du Stroop sont cohérentes avec les résultats obtenus dans la littérature et plus précisément par Predovan et al., (2012), qui montrait que les participants ont amélioré leur performance à la condition d'alternance au Stroop à la suite d'un entraînement aérobique. De plus, aucune amélioration cognitive liée à l'entraînement aérobique n'a été détectée chez les participants prenant des statines. Cette étude serait la première à tester cette hypothèse et à rapporter un effet limitant potentiel des statines sur les bénéfices cognitifs liés à l'entraînement aérobique sur la condition d'alternance entre deux tâches (temps de réponse) du test de Stroop. De ce fait, elle souligne l'importance de prendre en compte la prise de statines lors d'études portant sur les effets de l'exercice physique sur la cognition.

Aucun effet significatif de l'entraînement aérobique n'a été trouvé sur les conditions du Stroop mesurant la vitesse de traitement, une fonction cognitive de plus bas niveau. Au contraire, l'entraînement aérobique semble avoir eu des effets positifs sur les conditions mesurant

l'inhibition et la capacité d'alternance entre deux tâches, des fonctions cognitives de plus haut niveau, soit les fonctions exécutives. Ces résultats supportent la littérature selon laquelle l'entraînement aérobic aurait de plus grands effets positifs sur les fonctions exécutives (Colcombe & Kramer, 2003; Kramer & Colcombe, 2018).

Un effet significatif des statines sur le nombre d'erreurs de la condition d'alternance du Stroop suggère que les statines pourraient avoir un effet direct sur la cognition indépendamment du groupe d'intervention (aérobic ou contrôle). Dans la littérature, les effets directs des statines sur la cognition ne sont pas bien compris et les résultats sont inconcluants. La plupart des méta-analyses et des revues systématiques faites sur différentes populations (p. ex. des adultes âgés et/ou en santé, des patients diabétiques ou atteints du cancer, etc.) rapportent que c'est impossible de statuer si les statines ont un effet positif ou négatif sur la cognition étant donné que peu d'études présentent des données, des mesures ou des analyses fiables (Kelley & Glasser, 2014; Li et al., 2018; Ling & Tejada-Simon, 2016; Ott et al., 2015; Richardson et al., 2013; Rojas-Fernandez et al., 2014; Stephenson & Crowe, 2016; Swiger et al., 2013). De futures études visant spécifiquement les effets directs des statines sur la cognition seraient à conduire.

La méthodologie des trois études incluses dans ce projet supporte la littérature qui a montré qu'un programme de 12 semaines d'entraînement aérobic était une durée suffisante pour pouvoir observer des bienfaits de l'entraînement aérobic sur la cognition (Colcombe & Kramer, 2003). La mise en commun de ces trois projets a aussi permis d'avoir un plus grand échantillon ce qui n'est pas fréquent lors d'études d'intervention sur l'entraînement aérobic (Bouaziz et al., 2017). Une autre force de ce projet est que les séances d'entraînement étaient supervisées par un kinésiologue ce qui a permis d'assurer un entraînement structuré et adapté aux participants.

De plus, le type d'exercice est celui qui est le plus recommandé et qui est susceptible d'apporter des bienfaits (Kramer & Colcombe, 2018).

L'utilisation d'analyses de modération est aussi une force puisque c'est une méthodologie qui est conseillée dans le domaine (Hayes, 2017), mais qui n'est pas utilisée fréquemment.

5.1 Mécanismes physiologiques

Malgré qu'on ne puisse pas tirer de conclusion sur les mécanismes physiologiques sous-jacents ces résultats, d'un point de vue physiologique, plusieurs hypothèses pourraient les expliquer. Une possibilité serait qu'en raison de douleurs musculaires ou d'une force musculaire moins importante, les participants prenant des statines auraient suivi un entraînement physique d'une intensité moins élevée et auraient donc indirectement eu des adaptations cognitives moins importantes que les non-preneurs.

En effet, les statines pourraient entraîner des douleurs à l'effort qui affecterait l'intensité à laquelle les participants se sont entraînés (Murlasits & Radák, 2014). Les causes exactes de ces douleurs souvent rapportées chez les personnes traitées avec des statines restent encore méconnues (Stroes et al., 2015). Chez certains patients, les statines induiraient une augmentation du taux de créatine kinase (Stroes et al., 2015), une enzyme associée à des dommages musculaires. D'autres patients rapportent aussi des douleurs musculaires sans toutefois avoir une augmentation du taux de créatine kinase, ce qui sous-entend que d'autres facteurs, comme la génétique, pourraient aussi être en cause (Stroes et al., 2015).

Les statines pourraient également limiter l'intensité de l'entraînement, et donc les adaptations physiologiques et cognitives, en limitant la force musculaire des participants. On

pourrait croire que ces effets pourraient être liés à un effet néfaste des statines sur la force musculaire en amont de l'entraînement. Cependant, nos résultats supportent ceux rapportés dans la littérature selon lesquels il ne semble pas y avoir un effet des statines ni sur la force de préhension ni lors de tests fonctionnels comme le Timed Up and Go (Bhardwaj, Selvarajah, & Schneider, 2013; Boetje et al., 2011; Kostis, Cheng, Dobrzynski, Cabrera, & Kostis, 2012). Cela dit, les effets non significatifs sur ce type de tests pourraient être expliqués par le fait que ceux-ci ne mesurent pas exactement la force des groupes musculaires les plus sollicités lors de l'entraînement aérobic. Il est possible que les statines affectent particulièrement les muscles des membres inférieurs lors de l'entraînement aérobic et moins les muscles des membres supérieurs considérant que les muscles des membres inférieurs sont particulièrement affectés par les statines (Stroes et al., 2015) et fragilisés par l'âge (Miljkovic, Lim, Miljkovic, & Frontera, 2015).

Les statines pourraient également réduire directement les adaptations musculaires à la suite de l'entraînement aérobic (Lista & Sorrentino, 2010; Mikus et al., 2013). Comme démontré dans plusieurs études, les statines affecteraient l'activité des mitochondries (Apostolopoulou et al., 2015; Bouitbir et al., 2019). C'est en effet ce que suggère Mikus et al. (2013) dans son étude qui évalue l'effet des statines à la suite d'un programme d'entraînement aérobic. Ils rapportent que les statines, en altérant l'activité de la citrate synthase, limiteraient l'amélioration des capacités cardiorespiratoires chez les preneurs de statines ce qui pourrait alors limiter les bienfaits sur la cognition. En augmentant le stress oxydatif, les statines pourraient alors limiter les bienfaits de l'entraînement aérobic sur la cognition étant donné l'association entre le stress oxydatif et le déclin cognitif (Carlo, Giacomazza, Picone, Nuzzo, & Biagio, 2012; Lin & Beal, 2006).

Les études montrent que des capacités cardiorespiratoires élevées sont associées à une meilleure capacité d'oxygénation dans les régions frontales du cerveau, associées aux fonctions exécutives (Colcombe & Kramer, 2003). Considérant le lien entre les capacités cardiorespiratoires et la cognition (Bouaziz et al., 2017; Colcombe & Kramer, 2003), en limitant les améliorations des capacités cardiorespiratoires (Mikus et al., 2013), les statines pourraient aussi limiter les bienfaits cognitifs, soit les améliorations aux tâches visant les fonctions exécutives, comme l'alternance entre deux tâches, connues pour être sensibles à l'entraînement aérobic. De futures études devraient valider cette hypothèse en incluant des mesures cognitives et de VO2Max dans leur protocole afin d'explorer le lien entre la prise de statines, les capacités cardiorespiratoires et la cognition.

De futures études devraient inclure de l'imagerie cérébrale afin de mieux comprendre les mécanismes explicatifs de l'impact de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic. Tout d'abord, étant donné que l'augmentation des capacités cardiorespiratoires est associée à une augmentation du volume des hippocampes à la suite d'un entraînement aérobic (Erickson et al., 2009) et que l'intégrité de cette région serait impliquée dans les habiletés d'alternance entre deux tâches (Raz, Ghisletta, Rodrigue, Kennedy, & Lindenberger, 2010), il serait intéressant d'observer si les statines affectent ces augmentations de volume. Ensuite, des changements au niveau des patrons d'activation cérébrale, c'est-à-dire une augmentation de l'oxygénation dans les régions frontales du cerveau, ont été observés à la suite d'un programme d'entraînement aérobic (Colcombe et al., 2006). Il reste à déterminer si les statines auraient un effet sur ces changements de patrons d'activation.

Malgré le fait que plusieurs études supportent l'hypothèse selon laquelle l'entraînement aérobic aurait des bienfaits sur la cognition par le biais de l'amélioration de la capacité

cardiorespiratoire (Bherer et al., 2013; Colcombe & Kramer, 2003; Kramer & Colcombe, 2018), certaines méta-analyses n'appuient pas cette hypothèse (Etnier, Nowell, Landers, & Sibley, 2006; Young, Angevaren, Rusted, & Tabet, 2015). Certains médicaments, comme les statines, pourraient être un facteur expliquant l'absence de bienfaits de l'entraînement aérobic sur la cognition chez les aînés. De plus, d'autres facteurs hormonaux comme la BDNF, l'irisine et l'IGF-1 sont mis en cause pour expliquer le lien entre l'exercice physique et la cognition (Kim, 2019), cependant rien ne laisse supposer que ceux-ci seraient sensibles à l'effet des statines, ce qui resterait à confirmer lors de futures études.

5.2 Limites

Il a été possible d'observer les effets modérateurs de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic malgré la petite taille relative de certains de nos groupes, des études avec un plus grand échantillon seraient nécessaires pour confirmer ces résultats. Une limite de notre étude concerne l'échantillonnage des groupes qui étaient inégaux étant donné que la répartition aléatoire n'a pas été faite sur la base de la prise de statines. Cependant, il a été possible de contrôler pour les différences entre les protocoles en les utilisant comme covariable. De plus, des mesures d'autres fonctions cognitives (p. ex. langage, mémoire spatiale et épisodique, etc.) devraient être incluses dans de futures études afin de ne pas limiter l'interprétation de ces résultats aux fonctions exécutives et de mieux comprendre l'étendue des effets observés dans cette étude. Cependant, le fait que les fonctions exécutives soient affectées est d'un grand intérêt. D'une part étant donné que les études montrent de façon générale que ce sont ces fonctions qui sont améliorées à la suite d'un entraînement aérobic. D'autre part, parce

qu'elles sont les premières à être affectées par le vieillissement et qu'elles sont très importantes pour la préservation de l'autonomie des aînés.

Dans le cadre du présent projet, il n'était pas possible d'inclure de marqueurs sanguins (p. ex. bilan lipidique, génétique, glycémie à jeun), de mesures physiologiques (p. ex. pression artérielle de repos) ni de mesure de la capacité cardiorespiratoire (p. ex. VO2Max). L'absence de mesure de la VO2Max ne permet donc pas de déterminer si ce sont bien les différences d'adaptations des capacités cardiorespiratoires qui sont en jeu. Le type (différences de pharmacocinétique), le dosage (effet dose), l'objectif (prévention primaire ou secondaire), ni la durée du traitement (court ou long terme) par statines n'ont été pris en compte. L'adhérence et l'intensité des entraînements, les antécédents médicaux (p. ex. maladies cardiovasculaires) et les autres types de médicaments consommés n'ont pas été inclus. L'absence de ces informations modère les conclusions qui peuvent être tirées notamment en ce qui a trait aux mécanismes sous-jacents, mais appelle à de futures études randomisées. En effet, il n'est pas possible de déterminer exactement l'impact des statines sur les adaptations cognitives à la suite d'un entraînement aérobie.

Notre échantillon n'est peut-être pas représentatif de la population générale vu que les aînés inclus dans ce projet ont des scores de force de préhension supérieurs à la moyenne pour leur âge (Massy-Westropp, Gill, Taylor, Bohannon, & Hill, 2011) et un niveau d'éducation supérieurs à la moyenne canadienne des aînés (Institut de la Statistique du Québec, 2010). Une proportion de 45 % de nos participants prenait 5 médicaments et plus, alors que 66 % des aînés de la population générale en prennent tout autant (Bernier, 2017). Une grande proportion de notre échantillon était des femmes, cependant le sexe des participants a été utilisé comme covariable.

5.3 Perspectives

Plusieurs questions restent irrésolues et plusieurs facteurs devraient être pris en compte dans de futures études afin de répondre aux limites du présent projet. Des mesures de la capacité cardiorespiratoire (p. ex. VO2Max), d'imagerie cérébrale et de facteurs hormonaux comme la BDN-F, l'irisine et l'IGF-1 devraient être inclus afin d'explorer l'impact de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic.

Des biomarqueurs, notamment des taux de cholestérol, seraient pertinents à inclure dans des futures études afin de mieux caractériser les effets rapportés et le profil lipidique des participants. La génétique est un facteur important à considérer sur plusieurs plans. Premièrement, les causes de l'hypercholestérolémie peuvent être attribuables aux habitudes de vie, mais aussi à des antécédents familiaux (cause génétique) (Genetic Home Reference, 2019). Deuxièmement, l'efficacité des statines semble être variable en fonction du code génétique des patients (Gelissen & McLachlan, 2014; Peters et al., 2011), ce qui pourrait aussi être un facteur déterminant des effets des statines sur l'entraînement aérobic.

Le type de statines, le dosage et la durée du traitement devraient aussi être pris en compte. En effet, il existe des différences de propriétés pharmacocinétique entre les différents types de molécules dans cette classe de médicaments. Ces différences pourraient avoir des effets variables sur le lien entre l'entraînement physique et la cognition considérant que certaines statines passent la barrière hématoencéphalique, alors que d'autres non (Cibičková, 2011). Le dosage est aussi un facteur à considérer étant donné que les fortes doses de statine sont associées

à de plus grands effets néfastes sur les muscles (Stroes et al., 2015). La durée du traitement devrait aussi être considérée afin de mieux comprendre l'impact des statines (Stroes et al., 2015).

De futures études devaient aussi déterminer si ces résultats sont généralisables à d'autres types de population. Les participants de la présente étude étaient sédentaires, on peut aussi se questionner à savoir quels seraient les effets des statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic chez d'autres types de populations (p.ex. chez des aînés actifs). Il serait aussi intéressant de savoir quels seraient les effets des statines à la suite d'autres types d'exercices physiques montrant des bienfaits sur la cognition, mais ne sollicitant pas les capacités cardiorespiratoires (p.ex. le yoga, voir Rivest-Gadbois, 2019).

Chapitre VI. Conclusion

Nos résultats suggèrent que la prise de statines modèrerait les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic sur la condition d'alternance entre deux tâches (temps de réponse) du test de Stroop chez les aînés. Comme l'exercice physique est une méthode de prévention ayant des bienfaits importants sur la santé physique et cognitive, il est primordial de mieux comprendre les facteurs, tels que la prise de médicaments, pouvant influencer son efficacité. De plus, il est essentiel de mieux comprendre les effets de la prise de statines, une des classes de médicaments les plus consommées en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

Avec l'âge, le nombre et la complexité des maladies chroniques augmentent ce qui amène souvent à la prise de plusieurs médicaments. Certains médicaments sont essentiels à la santé, alors que d'autres pourraient être évités. Ce phénomène peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie des aînés. Des approches non pharmacologiques, comme l'exercice physique, montrent aussi des bienfaits sur la santé physique et cognitive. Il est primordial de mieux comprendre les interactions entre les différents types de traitement pharmacologiques et non pharmacologiques afin de mieux estimer la balance entre les risques et les bénéfices liée au traitement d'une maladie et ainsi maximiser la qualité de vie des personnes avançant en âge.

Ce mémoire est le premier à observer l'impact de la prise de statines sur les bienfaits cognitifs de l'entraînement aérobic chez les aînés.

Références

- Alonso, A., Jr, D. R. J., Menotti, A., Nissinen, A., Dontas, A., Kafatos, A., & Kromhout, D. (2009). Cardiovascular risk factors and dementia mortality : 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. *Journal of the Neurological Sciences*, 5.
- Altman, R. (2003). Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation : The meeting point. *Thrombosis Journal*, 11.
- Anderson, T. J., Grégoire, J., Pearson, G. J., Barry, A. R., Couture, P., Dawes, M., ... Ward, R. (2016). 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*, 32, 20.
- Apostolopoulou, M., Corsini, A., & Roden, M. (2015). The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *European Journal of Clinical Investigation*, 45, 745-754. <https://doi.org/10.1111/eci.12461>
- Armitage, J. (2019). *Efficacy and safety of statin therapy in older people : A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials*. 393, 9.
- Auer, J., Sinzinger, H., Franklin, B., & Berent, R. (2016). Muscle- and skeletal-related side-effects of statins : Tip of the iceberg? *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(1), 88-110. <https://doi.org/10.1177/2047487314550804>
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819-828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)

- 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. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(4), 459-465. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51153.x>
- Barnes, J. N. (2015). Exercise, cognitive function, and aging. *Advances in Physiology Education*, 39(2), 55-62. <https://doi.org/10.1152/advan.00101.2014>
- Barnes, J. N., & Corkery, A. T. (2018). Exercise Improves Vascular Function, but does this Translate to the Brain? *Brain Plasticity*, (1), 65–79. <https://doi.org/10.3233/BPL-180075>
- Bernier, N. F. (2017). *Improving prescription drug safety for Canadian seniors*. Consulté à l'adresse http://irpp.org/wp-content/uploads/2017/01/study-no61.pdf?mc_cid=34dc393230&mc_eid=0ca61eb7d5
- Bhardwaj, S., Selvarajah, S., & Schneider, E. B. (2013). Muscular effects of statins in the elderly female : A review. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 47-59.
- Bherer, L., & Belleville, S. (2004). Age-Related Differences in Response Preparation : The Role of Time Uncertainty. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 59(2), P66-P74. <https://doi.org/10.1093/geronb/59.2.P66>
- Bherer, Louis, 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. *Psychol NeuroPsychiatr Vieillesse*, 2(3), 181-189.
- Bherer, Louis, 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. *Journal of Aging Research*, 2013, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/657508>

- Bherer, Louis, Langeard, A., Kaushal, N., Vranceanu, T., Desjardins-Crépeau, L., Langlois, F., & Kramer, A. F. (2019). *Physical exercise training effect and mediation through cardiorespiratory fitness on dual-task performances differ in younger-old and older-old adults*. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.
- Biggerstaff, K. D., & Wooten, J. S. (2004). Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *Advances in Physiology Education*, 28(3), 105-106. <https://doi.org/10.1152/advan.00048.2003>
- Boetje, M., Bunout, D., Barrera, G., De la Maza, M. P., Leiva, L., & Hirsch, S. (2011). Effects of statin use on functional capacity and muscle mass in elderly women. *Ageing Research*, 2(1), 35-39. <https://doi.org/10.4081/ar.2011.e7>
- Bohnen, N., Jolles, J., & Twijnstra, A. (1992). Modification of the stroop color word test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *Clinical Neuropsychologist*, 6(2), 178-184. <https://doi.org/10.1080/13854049208401854>
- Borg, G. A. V. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 14(5). Consulté à l'adresse https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/1982/05000/Psychophysical_bases_of_perceived_exertion.12.aspx
- Bouaziz, W., Vogel, T., Schmitt, E., Kaltenbach, G., Geny, B., & Lang, P. O. (2017). Bénéfices de l'activité physique en endurance chez les seniors âgés de 70 ans ou plus : Une revue systématique. *La Presse Médicale*, 46(9), 794-807. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.028>

- Boutbir, J., Sanvee, G. M., Panajatovic, M. V., Singh, F., & Krahenbuhl, S. (2019). Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacological Research*. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.010>
- Canadian Institute for Health Information. (2018). *Drug Use Among Seniors in Canada, 2016* (N° ISBN 978-1-77109-705; p. 69). Consulté à l'adresse CIHI website: <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/drug-use-among-seniors-2016-en-web.pdf>
- Carlo, M. D., Giacomazza, D., Picone, P., Nuzzo, D., & Biagio, P. L. S. (2012). Are oxidative stress and mitochondrial dysfunction the key players in the neurodegenerative diseases? *Free Radical Research*, 13. <https://doi.org/10.3109/10715762.2012.714466>
- Cellard, C., East-Richard, C., Guay, K., Turcotte, M., R.-Mercier, A., Thibaudeau, É., & Dufour, G. (2017). *Cerveau Trousse d'accompagnement*. Consulté à l'adresse https://www.ciusss-capitalenationale.gouv.qc.ca/sites/default/files/outil_cerveau_clinique.pdf
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Cibičková, L. (2011). Statins and their influence on brain cholesterol. *Journal of Clinical Lipidology*, 5(5), 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.06.007>
- Cohen, J. D., Brinton, E. A., Ito, M. K., & Jacobson, T. A. (2012). Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) : An internet-based survey of 10,138

current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*, 6(3), 208-215.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>

Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults : A Meta-Analytic Study. *Psychological Science*, 14(2), 125-130.
<https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>

Colcombe, Stan J., Kramer, A. F., McAuley, E., Erickson, K. I., & Scalf, P. (2004). Neurocognitive Aging and Cardiovascular Fitness : Recent Findings and Future Directions. *Journal of Molecular Neuroscience*, 24(1), 009-014.
<https://doi.org/10.1385/JMN:24:1:009>

Colcombe, Stanley 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. *Journal of Gerontology*, 61A(11), 1166-1170.

Collins, A., & Koechlin, E. (2012). Reasoning, Learning, and Creativity : Frontal Lobe Function and Human Decision-Making. *PLoS Biology*, 10(3), e1001293.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001293>

de Paula, J. J., Abrantes, S., Neves, F. S., & Malloy-Diniz, L. F. (2014). THE FIVE DIGITS TEST ON THE ASSESSMENT OF PSYCHIATRIC PATIENTS WITH HETEROGENEOUS EDUCATIONAL BACKGROUNDS: EVIDENCES OF VALIDITY ON THE ASSESSMENT OF BIPOLAR DISORDER. *Clinical Neuropsychiatry*, 11(3), 5.

Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

- Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., Shapiro, D. R., Gotto, P. A., ... Gotto, A. (1998). *Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels : Results of AFCAPS/TexCAPS*. 279(20), 8.
- Erickson, K. I., Hillman, C. H., & Kramer, A. F. (2015). Physical activity, brain, and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.01.005>
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., ... Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030-1039. <https://doi.org/10.1002/hipo.20547>
- Esmail, A., Vrinceanu, T., Lussier, M., Predovan, D., Berryman, N., Houle, J., ... Bherer, L. (2019). Effects of Dance/Movement Training vs. Aerobic Exercise Training on cognition, physical fitness and quality of life in older adults : A randomized controlled trial. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*, 9. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2019.05.004>
- 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 Research Reviews*, 52(1), 119-130. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.002>
- Faitg, J., Raynaud, O., Leduc-Gaudet, J.-P., & Gouspillou, G. (2017). Dysfonctions mitochondriales et vieillissement musculaire—Une mise à jour. *médecine/sciences*, 33, 8.
- Fernandes, J., Arida, R. M., & Gomez-Pinilla, F. (2017). Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 443-456. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.012>

- 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. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gelissen, I. C., & McLachlan, A. J. (2014). The pharmacogenomics of statins. *Pharmacological Research*, 88, 8.
- Genetic Home Reference. (2019). Hypercholesterolemia. Consulté 21 juin 2019, à l'adresse Genetics Home Reference website: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hypercholesterolemia>
- González, H. M. (2018). Midlife cardiovascular health and 20-year cognitive decline: Atherosclerosis Risk in Communities Study results. *Alzheimer's & Dementia*, 14, 579-589. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.11.002>
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), 491-505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>
- Green, D. J., O'Driscoll, G., Joyner, M. J., & Cable, N. T. (2008). Exercise and cardiovascular risk reduction: Time to update the rationale for exercise? *J Appl Physiol*, 105, 3. <https://doi.org/doi:10.1152/jappphysiol.01028.2007>
- Green, D. J., & Smith, K. J. (2017). Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans. *Perspectives in Medicine*, 16.
- Grundy, S. M., & Stone, N. J. (2019). 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines : Synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/ Multisociety Cholesterol Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 170, 779-783. <https://doi.org/10.7326/M19-0365>

- Gurwitz, J. H., Go, A. S., & Fortmann, S. P. (2016). Uncertainty and the Need for More Evidence. *JAMA*, *316*(19), 2.
- Hawkins, S. A., & Wiswell, R. A. (2003). Rate and Mechanism of Maximal Oxygen Consumption Decline with Aging. *Sports Med*, *33*(12), 12.
- Hayes, A. F. (2017). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis, Second Edition: A Regression-Based Approach* (Second Edition). Guilford Publications.
- Heckman, G. A., & McKelvie, R. S. (2008). Cardiovascular Aging and Exercise in Healthy Older Adults: *Clinical Journal of Sport Medicine*, *18*(6), 479-485.
<https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e3181865f03>
- Iadecola, C. (2004). NEUROVASCULAR REGULATION IN THE NORMAL BRAIN AND IN ALZHEIMER'S DISEASE. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*, 347.
<https://doi.org/doi:10.1038/nrn1387>
- Iadecola, C. (2013). The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, *23*.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
- Institut Canadien d'Information sur la Santé. (2011). *Les soins de santé au Canada 2011—Regard sur les personnes âgées et le vieillissement* (N° ISBN 978-1-55465-998-2). Ottawa, ON: Institut canadien d'information sur la santé.
- Institut de la Statistique du Québec. (2010). Répartition de la population de 15 ans et plus selon le niveau de scolarité, le sexe et le groupe d'âge, Canada. Consulté 21 juin 2019, à l'adresse http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/education/niveau-scolaire/scol_pop_15_sex_a_ca.htm

- Joyner, M. J., & Green, D. J. (2009). Exercise protects the cardiovascular system : Effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*, 8.
- Juneau, M. (2017). *Un coeur pour la vie—Prévention Cardiovasculaire Globale*. Tré-Carré.
- Kelley, B. J., & Glasser, S. (2014). Cognitive Effects of Statin Medications. *CNS Drugs*, 28(5), 411-419. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0147-5>
- Kim, S. (2019). Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflugers Arch*, 15.
- Kirova, A.-M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer’s Disease. *BioMed Research International*, 10. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/748212>
- Kostis, W. J., Cheng, J. Q., Dobrzynski, J. M., Cabrera, J., & Kostis, J. B. (2012). Meta-Analysis of Statin Effects in Women Versus Men. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(6), 572-582. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.067>
- Kramer, A. F., & Colcombe, S. (2018). Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults : A Meta-Analytic Study—Revisited. *Perspectives on Psychological Science*, 13(2), 213-217. <https://doi.org/10.1177/1745691617707316>
- Lakatta, E. G., & Levy, D. (2003). Arterial and Cardiac Aging : Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part I: Aging Arteries: A “Set Up” for Vascular Disease. *Circulation*, 107(1), 139-146. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048892.83521.58>
- Langlois, F., Vu, T. T. M., Chasse, K., Dupuis, G., Kergoat, M.-J., & Bherer, L. (2013). Benefits of Physical Exercise Training on Cognition and Quality of Life in Frail Older Adults.

The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences,
68(3), 400-404. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbs069>

Langlois, Francis, Vu, T. T. M., Kergoat, M.-J., Chassé, K., Dupuis, G., & Bherer, L. (2012).
The multiple dimensions of frailty : Physical capacity, cognition, and quality of life.
International Psychogeriatrics, 24(09), 1429-1436.
<https://doi.org/10.1017/S1041610212000634>

Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W.
(2006). Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons
65 Years of Age and Older. *Annals of Internal Medicine*, 144, 73-81.

Li, R., Wang, T.-J., Lyu, P.-Y., Liu, Y., Chen, W.-H., Fan, M.-Y., & Xu, J. (2018). Effects of
Plasma Lipids and Statins on Cognitive Function. *Chinese Medical Journal*, 131(4), 471.
<https://doi.org/10.4103/0366-6999.225062>

Libby, P. (2002). *Inflammation in atherosclerosis*. 420, 7.

Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in
neurodegenerative diseases. *Nature*, 443, 787-795. <https://doi.org/10.1038/nature05292>

Lindenberger, U. (2014). Human cognitive aging : Corriger la fortune? *Science*, 346(6209),
572-578. <https://doi.org/10.1126/science.1254403>

Ling, Q., & Tejada-Simon, M. V. (2016). Statins and the brain : New perspective for old drugs.
Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 66, 80-86.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.11.013>

Lista, I., & Sorrentino, G. (2010). Biological Mechanisms of Physical Activity in Preventing
Cognitive Decline. *Cell Mol Neurobiol*, 30, 493-503. <https://doi.org/10.1007/s10571-009-9488-x>

- Liu, H.-H. (2015). Aging and dyslipidemia : A review of potential mechanisms. *Ageing Research Reviews, 19*, 43-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2014.12.001>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet, 390*(10113), 2673-2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Marshall, R. S. (2012). Effects of Altered Cerebral Hemodynamics on Cognitive Function. *Journal of Alzheimer's Disease, (3)*, 633–642. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120949>
- Massy-Westropp, N. M., Gill, T. K., Taylor, A. W., Bohannon, R. W., & Hill, C. L. (2011). Hand Grip Strength : Age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Research Notes, 4*(1), 127. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-127>
- Mikus, C. R., Boyle, L. J., Borengasser, S. J., Oberlin, D. J., Naples, S. P., Fletcher, J., ... Thyfault, J. P. (2013). Simvastatin Impairs Exercise Training Adaptations. *Journal of the American College of Cardiology, 62*(8), 709-714. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.074>
- Miljkovic, N., Lim, J.-Y., Miljkovic, I., & Frontera, W. R. (2015). Aging of Skeletal Muscle Fibers. *Annals of Rehabilitation Medicine, 39*(2), 8.
- Mora, S., Cook, N., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Lee, I.-M. (2007). Physical Activity and Reduced Risk of Cardiovascular Events. *Circulation, 9*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939>
- MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : A randomised placebocontrolled trial. *The Lancet, 360*, 7-22.

- Mungas, D., Beckett, L., Harvey, D., Tomaszewski Farias, S., Reed, B., Carmichael, O., ... DeCarli, C. (2010). Heterogeneity of cognitive trajectories in diverse older persons. *Psychology and Aging, 25*(3), 606-619. <https://doi.org/10.1037/a0019502>
- Murlasits, Z., & Radák, Z. (2014). The Effects of Statin Medications on Aerobic Exercise Capacity and Training Adaptations. *Sports Medicine, 44*(11), 1519-1530. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0224-4>
- Oesterle, A., Laufs, U., & Liao, J. K. (2018). *Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System*. 31.
- Ott, B. R., Daiello, L. A., Dahabreh, I. J., Springate, B. A., Bixby, K., Murali, M., & Trikalinos, T. A. (2015). Do Statins Impair Cognition? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of General Internal Medicine, 30*(3), 348-358. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-3115-3>
- Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T. F., & Camici, G. G. (2017). The Aging Cardiovascular System. *Journal of the American College of Cardiology, 69*(15), 1952-1967. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.064>
- Park, D. C., & Gutches, A. H. (2002). Aging, cognition, and culture: A neuroscientific perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 26*, 859-867.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology, 60*(1), 173-196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Peters, B. J. M., Pett, H., Klungel, O. H., Stricker, B. H. Ch., Psaty, B. M., Glazer, N. L., ... Maitland-van der Zee, A.-H. (2011). Genetic variability within the cholesterol lowering

- pathway and the effectiveness of statins in reducing the risk of MI. *Atherosclerosis*, 217(2), 458-464. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.023>
- Predovan, D., Fraser, S. A., Renaud, M., & Bherer, L. (2012). The Effect of Three Months of Aerobic Training on Stroop Performance in Older Adults. *Journal of Aging Research*, 2012, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2012/269815>
- Prémont, A., Lejeune, K., Rossignol, M., & Tremblay, É. (2017). AVIS - STATINES, HYPOLIPÉMIANTS ET DIMINUTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE. Consulté 19 janvier 2019, à l'adresse INESSS website: <http://www.inesss.qc.ca/>
- Qiu, C., & Fratiglioni, L. (2015). A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nature Reviews Cardiology*, 12, 267-277. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.223>
- Raz, N., Ghisletta, P., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Lindenberger, U. (2010). Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences. *NeuroImage*, 51(2), 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.020>
- Reiner, M., Niermann, C., Jekauc, D., & Woll, A. (2013). Long-term health benefits of physical activity – a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-813>
- Renaud, M., & Bherer, L. (2005). L'impact de la condition physique sur le vieillissement cognitif. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil*, 3, 8.
- Reynolds, I., Page II, R. L., & Boxer, R. S. (2019). Cardiovascular Health and Healthy Aging. Dans *Healthy Aging* (Springer Nature Switzerland AG, p. 31-51). Consulté à l'adresse https://doi.org/10.1007/978-3-030-06200-2_5

- Richardson, K., Schoen, M., French, B., Umscheid, C. A., Mitchell, M. D., Arnold, S. E., ... Rader, D. J. (2013). Statins and Cognitive Function. *Annals of Internal Medicine*, 159(10), 11.
- Rivest-Gadbois, E. (2019). What are the known effects of yoga on the brain in relation to motor performances, body awareness and pain ? A narrative review. *Complementary Therapies in Medicine*, 14.
- Rojas-Fernandez, C. H., Goldstein, L. B., Levey, A. I., Taylor, B. A., & Bittner, V. (2014). An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force : 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(3), S5-S16. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.013>
- Rotermann, M., Sanmartin, C., Hennessy, D., & Arthur, M. (2014). Prescription medication use by Canadians aged 6 to 79. *Health Reports*, 25(82), 9.
- Ruegsegger, G. N., & Booth, F. W. (2018). Health Benefits of Exercise. *Perspectives in Medicine*, 16. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029694>
- Sacks, F. M., Rutherford, J. D., Arnold, J. M. O., & Braunwald, E. (1996). The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *The New England Journal of Medicine*, 9.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *THE LANCET*, 344, 1383-1989.
- Seals, D. R. (2014). Edward F. Adolph Distinguished Lecture : The remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *J Appl Physiol*, 117, 425-439. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00362.2014>

- Seals, D. R., Jablonski, K. L., & Donato, A. J. (2011). *Aging and vascular endothelial function in humans*. 19.
- Sedó, M. (2004). [’5 digit test’ : A multilinguistic non-reading alternative to the Stroop test]. *Revista de neurologia*, 38(9), 824-828. Consulté à l’adresse PubMed. (15152349)
- Sever, P. S., Dahlöf, B., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, G., Caulfield, M., ... Östergren, J. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : A multicentre randomised controlled trial. *THE LANCET*, 361, 10.
- Shepherd, J., Lorimer, A. R., & Packard, C. J. (1995). Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, 333(20), 7.
- Stancu, C., & Sima, A. (2001). Statins : Mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 5(4), 378-387. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x>
- Statistiques Canada. (2014, décembre 16). Niveaux de cholestérol chez les adultes, 2012 à 2013 [Government of Canada]. Consulté 19 janvier 2019, à l’adresse Statistiques Canada website: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2014001/article/14122-fra.htm>
- Stephenson, N. E., & Crowe, S. F. (2016). Statin Use, Ageing, and Cognition : A Review: Statin use, ageing, and cognition. *Australian Psychologist*, 51(3), 188-205. <https://doi.org/10.1111/ap.12116>

- Steppan, J., Barodka, V., Berkowitz, D. E., & Nyhan, D. (2011). Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System. *Cardiology Research and Practice*, 2011, 1-8. <https://doi.org/10.4061/2011/263585>
- Stimpson, N. J., Davison, G., & Javadi, A.-H. (2018). Joggin' the Noggin: Towards a Physiological Understanding of Exercise-Induced Cognitive Benefits. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 88, 177-186. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.018>
- Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., ... Ginsberg, H. N. (2015). Statin-associated muscle symptoms : Impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*, 36, 13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of Interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology: General*, 18(6), 20.
- Swiger, K. J., Manalac, R. J., Blumenthal, R. S., Blaha, M. J., & Martin, S. S. (2013). Statins and Cognition : A Systematic Review and Meta-analysis of Short- and Long-term Cognitive Effects. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(11), 1213-1221. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.07.013>
- Taconnat, L., & Lemaire, P. (2014). Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. *Psychologie Française*, 59(1), 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2013.03.007>
- Taylor, F., Ward, K., Moore, T. H., Burke, M., Davey Smith, G., Casas, J. P., & Ebrahim, S. (2011). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Dans The Cochrane Collaboration (Éd.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub4>

The ALLHAT Officers and, Coordinators for the ALLHAT, & Collaborative Research Group. (2002). Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 288, 2998-3007.

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. (1998). Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *The New England Journal of Medicine*, 339(19), 9.

Tremblay, M. S., Warburton, D. E. R., Janssen, I., Paterson, D. H., Latimer, A. E., Rhodes, R. E., ... Duggan, M. (2011). New Canadian Physical Activity Guidelines. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 36(1), 36-46. <https://doi.org/10.1139/H11-009>

University of Ottawa Heart Institute. (2019). High Cholesterol. Consulté 21 juin 2019, à l'adresse University of Ottawa Heart Institute website: <https://www.ottawaheart.ca/>

World Health Organization. (2017, mai 17). Cardiovascular diseases (CVDs). Consulté 19 janvier 2019, à l'adresse World Health Organization website: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

World Health Organization. (2018, février 5). Ageing and health. Consulté 21 juin 2019, à l'adresse <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

World Health Organization. (2019, mai 14). Dementia. Consulté 21 juin 2019, à l'adresse World Health Organization website: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale : A

preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)

Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., & Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub4>

Yusuf, S., Bosch, J., Dagenais, G., Zhu, J., Xavier, D., Liu, L., ... Lonn, E. (2016). Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 11.

Ziaean, B., & Fonarow, G. C. (2017). Statins and the Prevention of Heart Disease. *JAMA Cardiology*, 2(4), 464. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4320>