

Université de Montréal

**Effet d'un entraînement moteur sur le taux de
concentration sérique du facteur neurotrophique dérivé du
cerveau chez les personnes âgées**

par Florence St-Onge

Faculté de médecine
Programme de Sciences Biomédicales

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

Août 2016

© Florence St-Onge, 2016

Résumé

Introduction: L'exercice physique est l'une des approches les plus prometteuses permettant de ralentir l'affaiblissement des fonctions cognitives relié au vieillissement. Différents programmes d'exercice physique peuvent améliorer la cognition et l'humeur, via leur impact sur certaines voies moléculaires. En effet, différentes interventions d'exercice physique peuvent augmenter la production du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). Cette protéine est une neurotrophine qui augmente la survie et la croissance des neurones et favorise donc la neuroplasticité. Cependant, peu d'études ont comparé les différents types d'interventions et leur impact sur les niveaux de BDNF, en particulier chez les participants âgés de 60 ans et plus. L'objectif de cette étude était de comparer les effets de deux protocoles d'exercice distincts sur les niveaux sériques de BDNF chez des aînés sains.

Méthodologie: Au total, trente-quatre adultes âgés de 65 ans et plus ont participé à un des deux groupes d'intervention. Le premier groupe présentait une combinaison d'entraînements par résistance et d'aérobie (CSA, âge: $70,5 \pm 5,3$ ans) et le deuxième groupe pratiquait des exercices de motricité avancé et de flexibilité. (GMA, âge: $74,6 \pm 5,2$ ans). Les deux interventions comprenaient trois séances hebdomadaires de 60 minutes, pour une période de 8 semaines. Les exercices du groupe CSA incluaient des exercices physiques en résistance de force maximale et des intervalles d'aérobies à haute intensité. Le groupe GMA pratiquait des activités de locomotion (manipulation de balle, parcours à obstacles, exercices de coordination et d'équilibre) et des étirements. Une analyse de covariance a été réalisée sur le changement absolu de chaque variable, tout en contrôlant pour l'âge et la valeur de base.

Résultats: Seuls les participants CSA ont enregistré une augmentation significative au niveau de leurs performances aérobies (VO_{2max}) due à l'intervention. Toutefois, les niveaux sériques de BDNF ont augmenté de façon significative seulement chez participants du groupe GMA grâce à l'intervention.

Conclusion: Les résultats suggèrent que les activités motrices pourraient potentiellement conduire à des améliorations de la cognition par l'augmentation des niveaux de BDNF chez les participants.

Mots-clés : Vieillesse, facteur neurotrophique dérivé du cerveau, habiletés motrices, exercice physique.

Abstract

Introduction: Physical exercise has been reported as a promising approach to counteract aging-associated decreased cognitive functions. Different exercise training programs have been associated with improvement of cognition and mood potentially by acting on several molecular pathways. Different exercise interventions have been shown to increase the levels of Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). This protein is a key neurotrophin, it increases the survival and growth of neurons and consequently favours neuroplasticity. However, few studies have compared different types of physical exercise training protocols and their impact on BDNF levels, especially in participants over 60 years old. The goal of this study was to compare the effects of two different exercise protocols on serum BDNF levels in healthy older adults.

Methods: Thirty-four older adults were divided in two groups; combined strength and aerobic group (CSA, age: 70.5 ± 5.3 yrs.) and gross motor activities and flexibility group (GMA, age: 74.6 ± 5.2 yrs.). Both interventions were composed of three weekly 60-minute sessions for a period of 8 weeks. The intervention for the CSA group included maximal strength exercises and high intensity aerobic interval training. GMA involved locomotion activities, ball manipulation (hand-eye coordination), and stretching exercises. One-way ANCOVAs were performed on variable absolute change, while controlling for age and baseline value.

Results: As expected, CSA participants showed significant increase in aerobic capacity (VO_{2max}). In contrast, only the GMA group showed significant change in BDNF serum levels following intervention.

Conclusion: These results suggest that gross motor activities could potentially lead to improvements in cognition through the enhancement of BDNF production.

Keywords: Aging, Brain-derived neurotrophic factor, gross motor ability, physical exercise.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements.....	x
1.0 INTRODUCTION	1
1.1 Vieillesse.....	2
1.1.1 Définition, historique de la gérontologie et le concept d'âge	2
1.1.2 Statistiques sur l'importance du vieillissement humain	4
1.1.3 Portrait des aînés : Santé physiologique et psychologique.....	7
1.1.3.1 Santé physiologique : État général, changements neurologiques et cas pathologique	7
1.1.3.2 Santé psychologique : Troubles d'humeur, sentiment de bien-être et bénévolat.....	10
1.2 Exercice physique	13
1.2.1 Définition, exercice vs activité physique, bouger chez les 65 ans et plus	13
1.2.2 Avantages physiologiques et psychologiques	15
1.2.2.1 Avantages physiologiques	15
1.2.2.2 Avantages psychologiques.....	16
1.2.3 Prescription d'exercice physique : Fréquence cardiaque, intensités et types.....	17
1.2.3.1 La fréquence cardiaque maximale et la consommation d'oxygène maximale.....	17
1.2.3.2 Intensités d'entraînement : Faible, modérée et élevée	18
1.2.3.3 Types d'entraînement : Continu, à intervalles, en résistance et combiné.....	19
1.2.4 Exercice physique et vieillissement : changements neuro-anatomiques et cognitifs	
.....	21
1.3 Facteur dérivé neurotrophique du cerveau	24

1.3.1	Caractéristiques générales : Définition, protéine du BDNF, procédés moléculaires en périphérie, récepteur du BDNF et barrière hémato-encéphalique.....	24
1.3.2	Facteurs influençant la concentration du BDNF : Santé mentale, hormones, nutrition, génétique et vieillissement.....	28
1.3.3	Manque de consensus : Modes de mesures et absence de normes	32
1.3.4	BDNF, vieillissement et exercice physique : Types d'exercice et cognition	34
2.0	MANUSCRIT SCIENTIFIQUE.....	37
2.1	Résumé	38
2.2	Contributions de chaque auteur au manuscrit scientifique.....	39
2.3	Manuscrit scientifique:	41
2.3.1	Introduction	41
2.3.2	Methods.....	43
2.3.2.1	Participants overview.....	43
2.3.2.2	Intervention	44
2.3.2.3	Measurements.....	45
2.3.3	Results	47
2.3.3.1	General characteristics.....	47
2.3.3.2	Metabolic and Anthropometric characteristics.....	48
2.3.3.3	Aerobic and functional capacities	49
2.3.3.4	BDNF concentration	49
2.3.4	Discussion	50
3.0	DISCUSSION	63
3.1	Résultats.....	63
3.1.1	Changements significatifs du VO _{2max} , TUG et BDNF.....	63
3.1.2	Effets potentiels des types d'entraînement sur les niveaux de BDNF.....	63
3.2	Futures recherches : Genre, Val66Met, cortisol, ELISA et structures des groupes	66
4.0	CONCLUSION	70
4.1	Vieillessement.....	70
4.2	Exercice physique	70
4.3	BDNF	71

Annexe 1. Autorisations des droits d’auteurs i

Liste des tableaux

Tableau I. Population par grand groupe d'âge.....	5
Tableau II. Résumé de la FCM et COM selon l'intensité de l'exercice.....	19
Table III. Articles traitant des effets de l'exercice physique sur le BDNF chez les personnes âgées.....	73

Tableaux inclus dans le manuscrit scientifique

Table I. Characteristics of cohorts of participants	54
Table II. Metabolic characteristics (cardiovascular system).....	56
Table III. Anthropometric characteristics	57
Table IV. Aerobic and functional capacities.....	58
Table V. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).....	59
Table VI. Sub-analysis of brain-derived neurotrophic factor results ≤ 1500 pg/ml at baseline	59
Table VII. Training programs.....	60

Liste des figures

Figure 1. Proportion des grands groupes d'âge, Québec, 1961-2061 6

Figures incluses dans le manuscrit scientifique

Figure 1. Pre/post intervention BDNF serum levels in older adults* 61

Figure 2. BDNF serum variation (post-pre) presenting baseline level of ≤ 1500 pg/ml in older adults 62

Liste des abréviations

ApoB: Apolipoprotéine B

BDNF: Facteur neurotrophique dérivé du cerveau '*Brain-derived neurotrophic factor*'

BMI: Index de masse corporelle '*Body mass index*'

COM: Consommation d'oxygène maximale

CSA: Groupe d'entraînement combiné en résistance et aérobie

DSM-5: Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux, 5^{ième} édition

ELISA: '*Enzymed linked immunosorbent assay*'

FCM: Fréquence cardiaque maximale

GDS: Échelle de dépression gériatrique

GMA: Groupe d'entraînement d'habilités motrices

HDL: Lipoprotéine de haute densité '*High density lipoprotein*'

LDL: Lipoprotéine de basse densité '*Low density lipoprotein*'

LPS: Lipopolysaccharide

MD: Dépression majeure '*major depression*'

MMSE: '*Mini-mental State examination*'

NINDS: '*National Institute of Neurological Disease and Stroke*'

TrkB: Tyrosine kinase de type B

Trk: Tyrosine kinase

TUG: '*Timed-Up and Go*'

‘Le seul endroit où le succès se présente avant le travail, c’est dans le dictionnaire’

Remerciements

Tout d'abord, merci à Louis, sans qui rien de cette expérience n'aurait pu être possible. Je me rappelle encore lui avoir envoyé un courriel en expliquant que j'aimerais faire partie de son laboratoire de recherche. Merci Louis d'avoir vu en moi quelque chose de prometteur et de soutenir ma décision d'avancer dans mes études. Merci pour ton bon exemple de travail assidu, ta générosité et d'être cool. Merci à tous les gens du labo aussi pour tous les fous rires!

Par la suite, j'aimerais remercier Nathalie d'avoir été une merveilleuse directrice de maîtrise. Toujours prête à m'aider, m'enseigner et me pousser plus loin. Merci de répondre à tous mes courriels, soucis et questionnements de science. C'est inspirant de travailler avec une femme comme toi. Merci à ton labo pour m'avoir si chaleureusement accueillie !

Je ne peux pas sauter le grand classique de remercier sa famille, car c'est essentiel. Alors merci à mon père, Pierre (et Marie-Josée), qui m'ont cuisiné les meilleurs soupers en ville pendant mon écriture, ma mère, Christine qui a passé plusieurs heures à corriger mon mémoire et mes sœurs, Zoo, So et Anne que j'adore (les chats sont compris ici).

Je voudrais aussi prendre quelques lignes pour dire un merci spécial à mes grands-parents Hélène & Marcel, André & Thérèse. Votre amour inconditionnel, et nos relations personnelles me tiennent à cœur et je les chérirai pour toujours, quoi qu'il arrive. Merci mémé pour les pyjamas party et les soirées relaxantes lors de mon écriture! Merci grand-papa d'avoir acheté mes livres d'école en double pour étudier ensemble, la neurobiologie est probablement ma classe préférée grâce à toi.

Merci à Yves pour le temps que tu as pris pour les corrections de qualité. Merci pour les soupers en ville et t'intéresser à mon futur.

Merci à mes deux meilleures amies, qui comprenaient la vie d'une étudiante de maîtrise, Clau et Liz. Bonne chance à Karman qui commence la sienne!

Finalement, merci de tout mon cœur à mon Colby baby, vive la rédaction en Californie! Love you j'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve poops!

1.0 INTRODUCTION

Cette première section discute des trois sujets principaux abordés tout au long de ce projet de maîtrise, c'est-à-dire, le vieillissement humain, l'exercice physique et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau. Ces thèmes seront définis et expliqués en détail au courant des chapitres à venir.

1.1 Vieillessement

1.1.1 Définition, historique de la gérontologie et le concept d'âge

Définition

Le vieillissement se définit comme l'ensemble des caractéristiques entourant la dégénération graduelle et permanente des systèmes physiques et psychologiques menant vers le décès. Il s'agit d'un phénomène universel et inévitable, car il affecte chaque être vivant et il n'existe aucune façon de l'arrêter [1, 2]. Cependant, surtout chez les humains, l'expérience qu'est le vieillissement se révèle particulière à chacun. Ceci est grandement dû à l'impact des facteurs intrinsèques et extrinsèques, tels l'accumulation de maladies chroniques et la situation socio-économique [3].

Apparition du concept de la gérontologie

En 1848, George Edward Day publiait un livre sur les maladies reliées à l'avancée en âge; il expliquait que malgré le fait que sa publication reflétait un sujet très important, il s'agit d'une problématique très négligée par les médecins. Au début des années 1900, le terme 'gériatrie' est introduit par Ignatz Leo Nascher et désigne la spécialité médicale rattachée au traitement des personnes âgées. Par la suite, au milieu des années 1950, les outils modernes de dépistage des maladies liées au vieillissement commencent finalement à apparaître, dont ceux utilisés lors de ce projet de maîtrise. Par exemple, un des outils encore grandement utilisé aujourd'hui pour le dépistage de la démence, le 'Mini-Mental State Examination' (MMSE) fit son entrée dans le monde de la recherche en 1975. Il fut suivi par l'Échelle de Dépression Gériatrique (GDS) en 1983 et finalement par le 'Timed-Up and Go' (TUG), qui mesure la mobilité et fut validé et publié en 1986 [4]. C'est aussi à ce moment que les revues scientifiques ont

commencé à publier des articles sur la recherche en gériatrie. À titre d'exemple, *The Journals of Gerontology* a présenté sa première publication en 1946 [4]. Cette augmentation de diffusion et d'exposition des connaissances, sur le vieillissement, a donné naissance à de nouveaux questionnements en recherche, autres que ceux sur les mécanismes biologiques liés au vieillissement. Conséquemment, des questions traitant de thèmes plus subjectifs tels que « *A quel âge devient-on vieux ?, qu'est-ce que bien vieillir* » font toujours l'objet de nombreux projets de recherche moderne [5].

Le concept d'âge

L'un des éléments les plus communs pour identifier une personne âgée est l'âge. Toutefois, le concept d'âge se présente sous plusieurs approches. Ces dernières offrent ainsi maintes possibilités de classement: âge chronologique, âge biologique, âge psychologique, âge fonctionnel et âge social. Par exemple, l'âge chronologique s'obtient facilement et rapidement. Il s'agit de la somme totale des années et des jours du calendrier depuis la naissance d'une personne. Différemment, l'âge biologique se mesure par l'évolution et la quantification de marqueurs biologiques, tels l'atrophie corticale et l'accumulation de maladies chroniques [6, 7]. En ce qui a trait à l'âge psychologique, il est plus subjectif et prend en compte les perceptions personnelles de la personne envers elle-même et ses émotions entourant sa progression personnelle [8].

Au Canada, l'âge chronologique sert à déterminer le statut d'ainé et correspond du même coup au début des versements de pension de retraite. Ainsi, à partir de 65 ans un Canadien s'inscrit parmi la population de personnes âgées [9]. En recherche clinique, l'âge chronologique sert, la plupart du temps, à former les groupes d'échantillons. De plus en plus, les études en gérontologie appliquent des sous-divisions; par exemple, le troisième âge couvre les aînés

d'environ 60-75 ans, puis il est question du quatrième âge pour les 75 ans et plus [10-12]. Cela est en partie attribuable à l'évolution sociale et les changements s'y rattachant, par exemple, les aînés entre 60 et 65 ans sont souvent encore sur le marché du travail [13].

Il est important de noter que ces différents concepts d'âge ne corrélaient pas nécessairement entre eux. Tel que mentionné précédemment, le vieillissement est un phénomène hétérogène. Ceci explique en outre pourquoi une personne présentant un âge chronologique de 58 ans peut enregistrer un âge biologique de 70 ans. Il a été démontré que l'accumulation de facteurs extrinsèques comme une mauvaise nutrition et un manque d'exercice physique ou des facteurs intrinsèques comme l'influence de facteurs génétiques ou un mauvais cycle de sommeil jouent un rôle majeur dans le vieillissement [7, 14]. C'est là l'un des défis d'envergure de la recherche en gérontologie, soit prendre en compte les différences interindividuelles.

1.1.2 Statistiques sur l'importance du vieillissement humain

Un rapport publié en 2013 par les Nations Unies évalue qu'à travers le monde, le nombre de personnes âgées de 60 ans et plus atteint 841 millions; ce chiffre grimpera jusqu'à 2 milliards d'ici 2050 [15]. Présentement, dans les pays industrialisés, environ 75% des aînés vivent en résidence privée [15]. Des experts de l'Institut canadien d'information sur la santé estiment que 93% des aînés canadiens habitent en résidence privée ce qui favorise le type de vieillissement le plus agréable: un vieillissement optimal [9]. Le vieillissement optimal se définit comme le concept entourant un vieillissement positif multidisciplinaire; c'est-à-dire la capacité d'adopter de bons choix de vie et une attitude positive face aux imprévus [16].

Population par grand groupe d'âge et par sexe, Québec, 1^{er} juillet 2015^p

Groupe d'âge	Unité	Hommes	Femmes	Total
0-19 ans	n	875 758	838 101	1 713 859
	% ¹	51,1	48,9	100,0
	% ²	21,3	20,2	20,7
0-14 ans	n	654 161	624 850	1 279 011
	%	51,1	48,9	100,0
	%	15,9	15,0	15,5
15-19 ans	n	221 597	213 251	434 848
	%	51,0	49,0	100,0
	%	5,4	5,1	5,3
20-64 ans	n	2 578 146	2 519 080	5 097 226
	%	50,6	49,4	100,0
	%	62,8	60,6	61,7
20-44 ans	n	1 388 008	1 348 554	2 736 562
	%	50,7	49,3	100,0
	%	33,8	32,4	33,1
45-64 ans	n	1 190 138	1 170 526	2 360 664
	%	50,4	49,6	100,0
	%	29,0	28,2	28,6
65 ans et plus	n	651 616	800 899	1 452 515
	%	44,9	55,1	100,0
	%	15,9	19,3	17,6
65-74 ans	n	402 273	429 271	831 544
	%	48,4	51,6	100,0
	%	9,8	10,3	10,1
75 ans et plus	n	249 343	371 628	620 971
	%	40,2	59,8	100,0
	%	6,1	8,9	7,5
Total	n	4 105 520	4 158 080	8 263 600
	%	49,7	50,3	100,0
	%	100,0	100,0	100,0
Âge médian		41,0	42,9	41,9
Âge moyen		40,8	42,6	41,7
Rapport de dépendance démographique ³		0,592	0,651	0,621

1. Il s'agit du pourcentage par rapport au total de la ligne.

2. Il s'agit du pourcentage par rapport au total de la colonne.

3. (0-19 ans + 65 ans et plus) / (20-64 ans).

Tableau I. Population par grand groupe d'âge

© Gouvernement du Québec, Institut de la statistique du Québec, 2015

© Statistique Canada, Recensements et estimations démographiques.

Le bilan démographique du Québec de 2015 avance plusieurs données pertinentes; les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 17,6% de la population, et étaient donc presque aussi nombreuses que les personnes âgées de 20 ans et moins qui représentaient alors 20,7%, voir le

Tableau I. Population par grand groupe d'âge.

Cependant, dès 2031, les prédictions prévoient que le groupe des 65 ans et plus dépassera le groupe des 20 ans et moins, s'élevant ainsi à 25% de la population [17], voir Figure 1 .

En 2014, la probabilité pour un Québécois d'atteindre l'âge de 65 ans était de 88,2% chez les hommes et de 91,6% chez les femmes. Il est aussi rapporté qu'en 1989 l'espérance de vie à la naissance moyenne des femmes dépassait le cap des 80 ans, mais les hommes n'ont atteint ce chiffre qu'en 2013 [17]. De plus, l'espérance de vie à la naissance rapportée en 2014 pour les Québécois était de 82,2 ans; plus précisément 80,2 ans pour les hommes et 84,1 ans pour les femmes. Il est aussi noté que l'écart entre les sexes se réduit de

plus en plus [17]. Par exemple, depuis environ 20 ans, l'espérance de vie à la naissance des hommes augmente de près de 4 mois chaque année, alors que celle des femmes augmente à raison de 2 mois par année [17]. D'un point de vue longévité, la différence entre les sexes se reflète par la statistique où 1900 centenaires sont présentement vivants au Québec, mais seulement 9% d'entre eux sont de sexe masculin. Ceci souligne encore une fois l'influence des différences extrinsèques et intrinsèques affectant le vieillissement [18] .

Proportion des grands groupes d'âge, Québec, 1961-2061

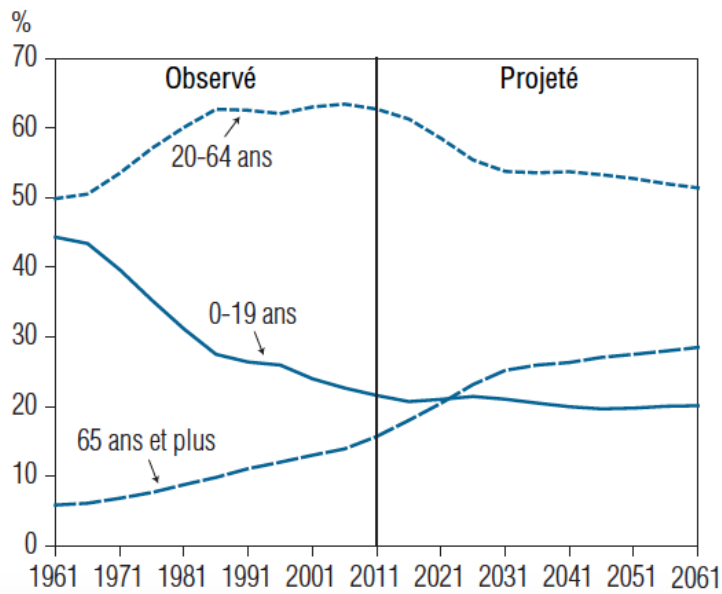


Figure 1. Proportion des grands groupes d'âge, Québec, 1961-2061

© Gouvernement du Québec, Institut de la statistique du Québec, 2015

1.1.3 Portrait des aînés : Santé physiologique et psychologique

1.1.3.1 Santé physiologique : État général, changements neurologiques et cas pathologique

État général

L'avancée en âge est un facteur de risque important pour le développement de maladies chroniques. Au Québec, la proportion des personnes de 65 ans et plus atteintes de maladies cardio-vasculaires, maladies neurodégénératives et de faiblesses physiques est plus grande que chez n'importe quelle autre tranche d'âge. Toujours au Québec, les tumeurs et les maladies cardiovasculaires comptent pour 57% des décès [17].

Avec l'avancement en âge, une plus grande perte de capacités fonctionnelles se dévoile aussi. L'équilibre, qui est la capacité de maintenir une position balancée, diminue, mais est rarement la seule cause des chutes. En effet, la force musculaire, l'intégrité du cervelet, l'ouïe et la vision jouent aussi tous un rôle important dans le maintien de l'équilibre[19]. Parmi les 1 million de Canadiens recevant un soutien à domicile, environ 80% de ceux-ci sont des personnes de 65 ans et plus [9]. En 2009, 74% des Canadiens âgés présentant une condition chronique, comme l'hypertension ou l'arthrite, se jugeaient en bonne santé. De plus, il est important de mentionner que les personnes du quatrième âge (75 ans et plus), n'utilisent pas nécessairement plus souvent les services de soins de santé que celles du troisième âge. Malgré le fait que les personnes de 65 ans et plus utilisent davantage les soins de santé que leurs plus jeunes concitoyens, le rapport sur les soins de santé au Canada de 2011 expliquait que l'utilisation des soins de santé corrèle avec la quantité de problèmes de santé (âge biologique), et non directement avec l'âge chronologique [9].

Changements neurologiques et conséquences cognitives

La littérature scientifique établit un lien entre le vieillissement et certains changements au niveau du cerveau. Lorsqu'il y a apparition d'une pathologie, certains changements structuraux neurologiques sont plus flagrants, comparativement à des modifications plus subtiles chez les personnes saines du même groupe d'âge [20, 21]. Cependant, peu importe qu'il y ait présence ou absence de pathologie, le cerveau est soumis à des altérations neuro-anatomiques, ce qui entraîne inévitablement des changements fonctionnels chez les personnes âgées. La rapidité avec laquelle ces changements s'installent et affectent les gens varie d'un individu à l'autre [22, 23].

Voici quelques exemples des changements neurobiologiques lors d'un vieillissement dit normal, ou sain:

- **Atrophie du volume cérébral:** Les régions les plus touchées sont les lobes frontal et pariétal, majoritairement dû à des pertes du cortex cortical en terme de matière blanche et plus légèrement, de matière grise [24]. De plus, l'hippocampe, une région cruciale pour la mémoire, et le cervelet ont un volume réduit avec l'âge [25].
- **Accumulation de résidus biologiques:** Des études notent une perturbation du niveau de fer qui serait rattachée au débalancement du procédé moléculaire des protéines régulatrices de la production de fer [26]. De plus, le cerveau des personnes âgées démontre une accumulation de lipofuscine; des pigments formés de résidus protéiques et lipidiques dans les lysosomes, qui serait due à des accumulations de résidus biologiques telles une surcharge lysosomale de fer, une augmentation du stress oxydatif, une diminution des mécanismes anti-oxydatifs, et une dysfonction des mitochondries. Ces accumulations commencent dès le plus jeune âge, et peuvent être

accélérées par un dérèglement dans les mécanismes d'autophagocytose (phénomène biologique éliminant les déchets cellulaires et régularisant la qualité de vie cellulaire) [27, 28].

- Accumulation de fragments protéiques : L'accumulation de fragments de certaines protéines corrèle fortement avec l'augmentation du risque de développer certaines maladies neuro-dégénératives. Par exemple, certains patients touchés par la maladie d'Alzheimer présentent des accumulations significatives de plaques amyloïdes et/ou de protéine Tau, qui pourraient avoir des propriétés neurotoxiques [29, 30].

Ces changements biologiques affectent aussi la cognition. Reuters-Lorenz et collègues décrivent les quatre fonctions cognitives les plus touchées par le vieillissement normal comme étant la mémoire de travail, la vitesse de travail, le contrôle inhibitoire et la mémoire à long terme [31]. Ces fonctions sont particulièrement importantes car elles permettent une fluidité cognitive nécessaire au maintien d'un vieillissement optimal. Toutefois, une personne de 60 ans et plus peut s'attendre à remarquer des ralentissements au niveau cognitif sans pour autant développer une pathologie [32, 33].

Cas pathologique

Lorsqu'un problème neurologique perturbe le train de vie quotidien chez une personne âgée, la communauté scientifique considère que ce problème constitue l'apparition d'une pathologie neurologique, ou une démence [34]. La version la plus récente du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-5) traite du terme de démence sous l'appellation de trouble neurocognitif majeur [35]. Le changement le plus notable lors de l'élaboration des critères de diagnostic est l'absence de l'obligation d'un trouble de mémoire. Le DSM-5 englobe ainsi mieux tous les types de démence, dont la démence fronto-temporale

comportementale et les maladies à prion, qui ne démontrent pas de pertes de mémoire en début de la maladie [35]. Le *National Institute of Neurological Disorders and Strokes* (NINDS) précise que pour qu'un diagnostic de démence soit donné, il faut qu'au moins deux fonctions cérébrales, telles le langage et la mémoire, soient affectées, sans présenter une perte de conscience [36].

Malgré l'apparition de différents symptômes en début de démence, avec l'augmentation de la sévérité et de la durée de la maladie, les symptômes de démences distinctes s'entremêlent. Par exemple, un cas de maladie d'Alzheimer, rendu à un stade avancé, pourrait présenter des problèmes comportementaux (agressivité), tandis que ce symptôme de perturbation comportementale apparaît généralement en début de démence fronto-temporale comportementale [37, 38].

La Société Canadienne de Psychologie souligne tout de même que certaines démences sont réversibles. Par exemple, les démences provenant d'affections cardio-vasculaires et de déséquilibre nutritionnel peuvent être modifiables. Mais pour la plupart des démences, il n'existe pas encore de traitement définitif [39].

1.1.3.2 Santé psychologique : Troubles d'humeur, sentiment de bien-être et bénévolat

Troubles d'humeur-Dépression et anxiété

La Société pour les troubles de l'humeur du Canada publiait en 2010 que 5 à 10% des personnes âgées de 65 ans et plus sont diagnostiquées avec une dépression majeure requérant un traitement [40]. Malheureusement, une plus grande proportion des personnes hébergées en institution soit 30-40% présente un diagnostic de troubles d'anxiété et/ou de dépression [40]. Statistiques Canada dévoilait dans un rapport récent que 6.2% des personnes âgées de 65 ans

et plus, en 2014, étaient diagnostiquées avec un trouble de l'humeur (dépression, trouble bipolaire, mania ou dysthymie). En chiffre, cela ce reflète par un compte de 206 910 femmes versus 119 307 hommes âgés de plus 65 ans [41].

Un portrait statistique de la santé mentale des Québécois en 2012 illustre que les aînés représentent le groupe démontrant le moins de troubles d'anxiété généralisés rapportés; seulement 1.3% des personnes de 65 ans et plus étaient affectées, contre 3.6% des personnes âgées de 15 à 24 ans. Cependant, la Société pour les troubles de l'humeur du Canada note aussi que la tranche d'âge des 65 ans et plus est celle enregistrant le plus grand nombre d'hospitalisations dues aux trouble anxieux [42]. En 2012, 65,5% des Québécois de 65 ans et plus jugeaient leur santé mentale excellente ou très bonne. [43] De plus, les individus de ce même groupe d'âge se déclarent à 92.8% comme étant satisfaits ou très satisfaits de leur vie, et 77,8% de ces même personnes décrivent leur santé mentale comme étant florissante. Les aînés de 65 ans et plus étaient aussi la tranche d'âge la moins importante à présenter un indice de détresse psychologique en contraste avec le groupe des individus âgés de 15 à 24 ans qui présentait le plus haut pourcentage pour 28.3% des cas [43].

Sentiment de bien-être

Une étude effectuée sur plus de 300,000 Américains rapporte que l'auto-évaluation du bien-être général augmente après l'âge de 50 ans. De plus, certaines sous-catégories d'émotions négatives telles le stress et la tristesse diminuent aussi au-delà des 50 ans [44]. Pour leur part, Strawbridge et collègues suggèrent que les facteurs clefs pour vieillir de façon autonome s'incarnent par l'absence de dépression, des marches fréquentes et le maintien de relations interpersonnelles de qualité [45].

L'importance du bénévolat

Une activité appréciée et populaire chez les personnes âgées est le bénévolat. Au Canada, dans la population des 55 ans et plus, plus d'une personne sur trois le pratique. Dans le segment des personnes de 65 ans et plus, la moyenne d'heures qui y est dédiée par année est de 223 heures, relativement au Canadien moyen qui partage 156 heures de son temps. En 2012, 62.4% des personnes âgées de 65 ans et plus ressentaient un sentiment d'appartenance très fort ou plutôt fort à leur communauté, démontrant ainsi l'importance du bénévolat pour le maintien des relations interpersonnelles chez les aînés [43]. Une étude auprès de plus de 5 000 Américains suggère que chez les personnes de 65 ans et plus, le bénévolat a un impact direct sur les symptômes de dépression en les réduisant significativement [46]. Les conclusions d'une recherche scientifique illustrent que les personnes âgées qui visitent ou se font visiter par des amis ou des membres de leur famille sont moins déprimées [47].

Supportant ces conclusions, dans le plan économique de 2014, le gouvernement canadien s'engageait à injecter 5 millions pour poursuivre le succès du programme Nouveaux Horizons pour les Aînés (PHNA), qui aide à soutenir des projets luttant contre l'isolement social et favorisant l'apprentissage intergénérationnel. Entre 2006 et 2014, le PHNA appuyait plus de 13 000 projets communautaires, affectant ainsi des centaines de personnes âgées partout au Canada [48].

1.2 Exercice physique

L'une des méthodes les plus prometteuses pour encourager le maintien d'un vieillissement sain et le ralentissement d'un déclin cognitif est l'exercice physique [22, 49, 50]. Celui-ci sera présenté au travers des différentes approches possibles, des bénéfiques sur le corps humain, ainsi que l'effet préventif des exercices physiques sur le déclin cognitif dû au vieillissement [51].

1.2.1 Définition, exercice vs activité physique, bouger chez les 65 ans et plus

La Société canadienne de la physiologie de l'exercice définit une activité physique comme étant un regroupement de mouvements squelettiques augmentant le rythme cardiaque et la respiration tout en menant à une dépense énergétique plus grande que celle enregistrée au repos [22, 52].

Exercice vs activité physique

Les termes exercice et activité physique sont souvent interchangeables. Toutefois, il existe une distinction entre ces deux concepts. L' 'American Council on Exercise' et la Société canadienne de la physiologie de l'exercice définissent l'activité physique comme un regroupement de mouvements squelettique requérant de l'énergie [52, 53]. Pour sa part, le concept d'exercice physique est introduit en tant que sous-catégorie de l'activité physique, et donc un terme plus précis. La référence d'exercice physique exprime un programme de mouvements structuré, planifié et répétitif ayant l'intention d'améliorer la forme physique [54]. La forme physique englobe cinq éléments-clefs, soit la santé cardiovasculaire, la force musculaire, l'endurance musculaire, la flexibilité et la composition corporelle.[55] À titre

d'exemples, l'activité physique inclut le balayage de son plancher, alors que l'exercice physique se conceptualise par un entraînement plus complet, comme participer à une classe animée par un professionnel de l'exercice physique [53, 56, 57].

Exercice physique chez les aînés

Depuis des siècles l'être humain cherche à mesurer et pousser ses capacités physiques. Les premiers Jeux olympiques prenaient place en 776 av. J.-C. [58]. La recherche scientifique menée sur l'activité physique gagne en popularité au fil du temps. Depuis la fin des années 1940, les scientifiques s'intéressent aux bienfaits de l'entraînement physique chez les personnes âgées. Les premiers chercheurs tentaient simplement d'établir si l'exercice physique était recommandé chez les personnes de 65 ans et plus. En 1998, le Collège Américain de Médecine Sportive prit position en présentant ses recommandations. Les conclusions de ses recherches soulignent pour la première fois que l'exercice physique régulier peut contribuer à ralentir les effets néfastes du vieillissement, aider à améliorer les fonctions cognitives et la santé psychologique, ainsi qu'à réduire les risques associés aux maladies cardiovasculaires [59]. Au fil du temps, les résultats ont démontré que non seulement l'exercice physique permet d'améliorer la forme physique et mentale, mais il permet aussi de prévenir, ou du moins de ralentir, la progression de certaines maladies, comme les troubles cognitifs légers [50].

En 1985, le '*National Seniors Games Association*' est créé aux États-Unis. Cette association organise des disciplines olympiques pour les aînés. Aujourd'hui, c'est plus de 12 000 participants de 50 ans et plus qui participent aux épreuves englobant 19 sports olympiques. Cette compétition encourage un mode de vie sain et actif chez les personnes âgées [60].

De nos jours, la science de l'exercice est devenue une discipline en soi, la kinésiologie. Depuis plusieurs décennies maintenant, les experts perfectionnent de plus en plus la recherche en

exercice physique en introduisant de nouveaux concepts, tels les types d'entraînements et les intensités d'exercice. Ces avancées ont permis de mieux distinguer les conséquences des différents entraînements sur le corps, et conséquemment, le vieillissement.

1.2.2 Avantages physiologiques et psychologiques

1.2.2.1 Avantages physiologiques

Les personnes âgées pratiquant une activité physique régulière et assidue peuvent s'attendre à de nombreux avantages. Tout d'abord, une amélioration considérable et/ou le maintien de la forme physique générale. Cela s'illustre par une amélioration de la santé cardiovasculaire, un renforcement de la force musculaire, le développement de l'endurance musculaire, de la flexibilité et une meilleure composition corporelle [53].

Une méta-analyse démontre que la pratique d'activité physique corrèle aussi positivement avec la réduction du risque de limitation physique et d'incapacité physique [61]. Pour sa part, le guide canadien des recommandations d'activité physique souligne l'effet de bouger 150 minutes par semaine chez une personne de 65 ans et plus [52]. Effectivement, cela permet de réduire les risques de maladies chroniques, telles les maladies cardiovasculaires et l'hypertension (pression artérielle élevée), ou encore, une mort prématurée. En plus, les effets de l'activité physique pour les personnes âgées de 65 ans et plus comprennent le maintien de l'autonomie fonctionnelle, une bonne mobilité, et l'amélioration de la condition physique, incluant un poids santé [52].

Aussi, une pratique d'activité physique régulière prévient, ou même inverse, certaines conséquences indésirables dues au vieillissement [52]. Par exemple, la sarcopénie, la perte naturelle de tissus musculaires due à l'avancée en âge, de même que la réduction du transport

d'oxygène dans les tissus, due au ralentissement du débit cardiaque des ventricules, sont toutes deux éliminées par un exercice physique régulier [62]. Une équipe ayant étudié un groupe de plus de 800 participants suggère que le groupe de participants ayant débuté l'étude présentant la plus faible forme physique, est celui qui a bénéficié le plus du protocole d'intervention [63]. Ce résultat souligne ainsi qu'il n'est jamais trop tard pour commencer à faire de l'activité physique et que tout individu peut bénéficier des effets positifs.

1.2.2.2 Avantages psychologiques

Le bien-être psychologique corrèle positivement avec la pratique d'exercice physique. Une méta-analyse a démontré que la pratique d'exercice physique combat les symptômes de dépression, et améliore les sentiments positifs [62, 64]. Une étude effectuée sur 300 aînés rapporte que l'auto-évaluation du stress et de l'anxiété ressentie démontre une diminution considérable de ces éléments chez les groupes ayant pratiqué un exercice physique au courant d'une période de 12 mois consécutifs [65]. McAuley et collègues ont obtenu des résultats similaires, après avoir observé 153 aînés pour une période de 6 mois (environ 60-70 sessions d'entraînements) [66]. L'étude conclut que les niveaux de satisfaction de vie et de bonheur rapportés par les participants augmentent significativement peu importe le type d'entraînement auquel ils étaient soumis (aérobie vs étirements). Cependant, 6 mois après la fin des interventions physiques, l'échantillon perdait les effets bénéfiques des exercices et dénote même une diminution des scores des éléments précédemment évalués [66]. Ceci démontrant l'importance de l'assiduité comme élément clef pour bénéficier des effets positifs de l'activité physique.

1.2.3 Prescription d'exercice physique : Fréquence cardiaque, intensités et types

Sachant qu'un exercice physique est plus soutenu et structuré qu'une activité physique, il est important de reconnaître les quatre principales composantes qui le forgent. Un exercice physique se distingue par son intensité, son type, sa fréquence et sa durée [55]. L'ensemble de ces éléments pratiques s'ajuste selon les résultats désirés et la condition physique de la personne entraînée. L'ajustement permet aussi un meilleur contrôle de l'intervention prescrite et l'analyse des résultats, surtout en recherche scientifique. Le niveau d'énergie dépensée se quantifie par l'intensité de l'exercice, qui est mesurée par la fréquence cardiaque maximale (FCM) et la consommation d'oxygène maximale (COM). Le type d'exercice physique s'illustre par la manière dont une personne dépensera son énergie. La fréquence est le nombre de fois par semaine que la session d'exercice est exécutée. Puis finalement, la durée est le nombre de minutes que chaque session occupera. Les termes "intensité" et "type" seront expliqués plus en détails dans les pages à venir.

1.2.3.1 La fréquence cardiaque maximale et la consommation d'oxygène maximale

La FCM représente le plus grand nombre de battements de cœur possible en 60 secondes [67]. Elle est particulière à chacun et se calcule avec la formule suivante: $220 - \text{son âge chronologique}$ [67]. Par exemple, si la personne évaluée a 75 ans, sa FCM est de 145 battements de cœur par minute ($220 - 75 = 145$). Conjointement, la COM est aussi un outil pour évaluer l'intensité d'un exercice physique [68]. La COM est connue sous le nom de $\text{VO}_2 \text{ max}$ et se mesure à l'aide d'analyseurs d'oxygène et de dioxyde de carbone puis d'un système de

turbine volumétrique, cela exige le support d'une équipe de professionnels. Son unité de mesure est les METs (*metabolic equivalent*, mL/kg/min) [67].

1.2.3.2 Intensités d'entraînement : Faible, modérée et élevée

Il existe trois principales catégories d'intensités soit ; intensité faible, intensité modérée et intensité élevée[67].

Intensité faible

Le terme intensité faible ou basse désigne l'intensité la moins exigeante. La FCM atteinte durant l'exercice de faible intensité se retrouve entre 55 et 64%. Ainsi, une personne âgée de 75 ans suit un exercice physique à intensité faible si elle enregistre entre 80 à 93 battements de cœur par minute (55 % x 145, 64% x 145). Le taux de VO₂ max peut aussi être utilisé à titre indicatif d'intensité basse, soit une mesure autour de 35% à 40% du taux maximum, ou moins de 3 METs [69]. Par exemple, une étude utilisant des exercices à basse intensité, comme s'asseoir et se lever d'une chaise, avec l'aide des mains, chez un échantillon de personnes âgées de 78 ans et plus, rapporte une amélioration significative des capacités physiques [70].

Intensité modérée

Le terme intensité modérée, ou moyenne, est utilisé pour caractériser des entraînements pendant lesquels le participant peut parler confortablement, mais ne pourrait pas chanter. L'enregistrement de la FCM se trouve entre 65% et peut monter jusqu'à 75%. Donc la personne âgée de 75 ans présente une FCM entre 94 et 109 battements minute. Son taux de VO₂ max correspondant se situe autour de 40 à 60% du niveau maximal, ou entre 3-6 METs [55, 71]. À titre d'exemple, les personnes âgées qui utilisent la marche à l'aide d'un bâton pour aussi travailler le haut du corps atteignent des mesures d'intensité modérée [72].

Intensité élevée

Finalement, l'intensité d'entraînement dite élevée ou vigoureuse est la plus difficile. Elle correspond à l'atteinte du FCM de plus de 75% [55, 69]. Le VO₂ max atteint pendant l'exercice atteint plus de 60% de son maximum, ou plus de 6 METs, et le participant ne peut pas soutenir une conversation [55, 69]. Le vélo stationnaire est un exercice populaire à intensité élevée, car l'entraîneur peut facilement ajuster la résistance afin d'augmenter la difficulté de l'intensité [73]. Chueh-Lung et collègues rajoutent aussi que cet outil permet aux aînés à mobilité réduite, par exemple, ceux qui présenteraient des problèmes d'équilibre, de bénéficier des effets d'entraînement à intensité vigoureuse [74].

Tableau II. Résumé de la FCM et COM selon l'intensité de l'exercice

Catégories d'intensités	FCM	COM	METs
Faible	55 à 64%	35 à 40%	≤ 3
Modérée	65 à 75%	40 à 60%	3 à 6
Élevée	≥ 75 %	≥ 60%	≥ 6

1.2.3.3 Types d'entraînement : Continu, à intervalles, en résistance et combiné

Les quatre types d'entraînements les plus communs s'illustrent par l'entraînement en continu, l'entraînement à intervalles, l'entraînement en résistance, et l'entraînement combiné.

Entraînement continu

Un entraînement continu est un entraînement où aucune période de repos n'est allouée. Ce type d'entraînement ne présente qu'une seule série. Par exemple, un exercice physique sur vélo durant 60 minutes est considéré comme un entraînement continu. Ce type d'entraînement est reconnu pour augmenter particulièrement l'endurance cardio-vasculaire [71, 75].

Entraînement par intervalles

Contrairement à l'entraînement continu, l'entraînement à intervalles se définit comme une séquence de courts segments à haute intensité et souvent répétés plusieurs fois. La personne pratiquant ce genre d'entraînement prendra de courtes pauses entre chaque segment, ou changera rapidement d'intensité tout au long de son entraînement. Par exemple, une personne pratiquant des sprints adopte un entraînement à intervalles [71, 75] .

Entraînement en résistance

L'entraînement en résistance comprend les exercices visant à augmenter la force et la masse musculaire [76]. Ils se définissent comme étant l'exécution de répétitions en série de mouvements où les muscles travaillent contre une force appliquée [77]. Chez les personnes âgées, ces entraînements sont recommandés pour augmenter la masse musculaire et ainsi prévenir les chutes [78].

Entraînement combiné

Les entraînements combinés ou mixtes présentent une accumulation des composantes des différents types d'entraînement. Par exemple, un entraînement mixte contient des exercices pour favoriser l'amélioration des conditions cardio-vasculaires, tout en incluant des exercices en résistance. Kramer et Colcombe soutiennent que la méthode d'entraînement combiné offre plus d'amélioration au niveau des performances cognitives qu'un entraînement en continu chez les personnes âgées [79]. Une étude récente menée au Québec chez les personnes âgées de 65 ans et plus, comparant des groupes d'entraînements mixtes (aérobie et résistance) et de développement d'habiletés motrices, démontre des améliorations significatives au niveau du contrôle exécutif et de l'inhibition pour tous les groupes d'exercice. Ces données suggèrent l'éventail d'avantages que procurent tous les types d'entraînement [73].

1.2.4 Exercice physique et vieillissement : changements neuro-anatomiques et cognitifs

Changements neuro-anatomiques

Les études sur les modèles animaux démontrent que l'exercice d'aérobic affecte le cerveau à deux niveaux: moléculaire et cellulaire [22, 51]. Chez les rats âgés, des exercices cardio-vasculaires ont augmenté la neuroplasticité, soit le nombre de synapses détectées. Cela s'accompagne d'un phénomène de neurogénèse, qui s'illustre par la prolifération des cellules progénitrices des neurones et l'augmentation de la restauration des cellules abimées au niveau de l'hippocampe, partie cruciale pour la mémoire [80]. Certaines études suggèrent que l'augmentation du nombre de vaisseaux sanguins, un concept nommé angiogenèse, et l'augmentation des synapses, soit la synaptogenèse sont aussi augmentées en réponse à un exercice physique [22, 81]. Plus particulièrement, Black et ses collègues, étudiant les rats adultes, soulignent qu'un apprentissage moteur (exercices acrobatiques) génère une augmentation synaptique d'environ 25%, contrairement aux rats soumis à un exercice cardio-vasculaire, qui eux présentent exclusivement une plus grande angiogenèse [82]. Des études démontrent aussi que l'exercice physique cardio-vasculaire est associé à une réduction de la perte de matière blanche et de matière grise dans le cerveau; cela engendre donc moins de perte du volume cérébral total associée au vieillissement. De plus, Erickson suggère que l'exercice physique permettrait de réduire la perte de volume hippocampique associée au vieillissement, et du même coup, diminuerait les pertes cognitives, tout en améliorant la mémoire [83]. Les mécanismes impliqués demeurent toutefois toujours inconnus.

Changements cognitifs

Les recherches des effets aérobie sur les fonctions cognitives avancées s'accumulent de plus en plus. Tel que vue dans la section 1.1.3.1 le vieillissement démontre un affaiblissement des fonctions cognitives. Toutefois, les mécanismes moléculaires, stimulés par l'exercice physique, qui peuvent avoir un impact sur le maintien et/ou l'amélioration des fonctions cognitives ne sont pas complètement élucidés [84, 85]. Des études démontrent une relation entre l'amélioration de la cognition et l'exercice physique au niveau des fonctions:

- Exécutives : Une recherche récente démontre que plus la santé cardiovasculaire est élevée, plus grande est l'activation neuronale. Ceci suggérant que la santé cardiovasculaire affecte les zones cérébrales utilisées lors des tâches exécutives, comme l'aire motrice supplémentaire [86]. Une revue de littérature souligne aussi une association directe entre l'exercice physique régulier et des meilleurs résultats sur des tâches exécutives comme la tâche d'alternance (*switching*), l'attention sélective, l'inhibition, et la mémoire. [87] Prakash et collègues démontrent que les participants âgés ayant une meilleure santé cardio-vasculaire ont une plus grande activation du circuit neuronal associé au contrôle attentionnel lors de l'exécution de tâche Stroop, une tâche d'inhibition et de vitesse de travail [88].
- Attentionnelles : Liu-Ambrose et son équipe ont démontré un lien entre l'entraînement en résistance suivi à la maison, et une amélioration au niveau de l'attention divisée et la résolution de conflits chez les personnes âgées de 70 ans et plus [89].
- Mémoires : Une étude lie la pratique d'exercice à intensité modérée à élevée et l'amélioration des performances des tâches de mémoire et la formation de concept verbal chez un échantillon d'hommes entre 65-75 ans [90]. Une méta-analyse précise

que l'exercice cardio-vasculaire aigu apporte de plus grands et durables bénéfices pour la mémoire à court et à long terme, comparé à un exercice physique cardio-vasculaire à longue durée. Cela s'explique par la capacité de l'exercice aigu à modifier rapidement les cascades moléculaires impliquées dans la consolidation d'information, comme les facteurs de croissance moléculaires [91].

1.3 Facteur dérivé neurotrophique du cerveau

Tel que mentionné plutôt, l'exercice physique a gagné sa popularité grâce à sa capacité à moduler des mécanismes moléculaires. L'un d'eux étant la fabrication de la protéine 'facteur neurotrophique dérivé du cerveau' (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) [92].

1.3.1 Caractéristiques générales : Définition, protéine du BDNF, procédés moléculaires en périphérie, récepteur du BDNF et barrière hémato-encéphalique

Définition

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) est une protéine de la famille des neurotrophines. En 1982, Barde et son équipe ont identifié la protéine BDNF dans le système nerveux central d'un mammifère et en 1989 Leibrock et collègues ont cloné cette protéine pour la première fois [93, 94]. Depuis, plusieurs recherches, autant dans des modèles animaux que chez l'humain tentent de mieux comprendre les rôles de cette protéine. Les neurotrophines se caractérisent par leur rôle-clef joué dans le phénomène de neuroplasticité. Cette famille de protéines a comme particularité d'alimenter la croissance et la survie de certains neurones [95]. Dans le système nerveux périphérique, le BDNF permet une plus grande oxygénation des protéines au niveau des muscles squelettiques [96]. Au niveau du système nerveux central, le BDNF est surtout concentré dans les parties modulant les facultés cognitives d'apprentissage et de mémoire, ainsi que la régulation d'humeur; soit l'hippocampe, le cervelet et le cortex cérébral.

Protéine du BDNF

Formée de 252 acides aminés, le BDNF est encodé sur le chromosome 11p13 humain [97, 98]. Cette protéine est d'abord synthétisée sous la forme pré-pro-BDNF avant d'être clivée dans la forme pro-BDNF [99, 100] et finalement dans la forme mature du BDNF [101]. Des vésicules sécrétoires contenant le pro-BDNF et le BDNF mature sont présents aux terminaisons des axones et des dendrites des neurones [102-104]. Ces réserves de BDNF peuvent être rapidement sécrétées, par les terminaisons pré et post-synaptiques des neurones, en réponse à une activité des neurones [105]. Plusieurs métalloprotéinases de la matrice ont la capacité de cliver le pro-BDNF en BDNF mature [106]. Toutefois la protéase la plus importante qui clive les pro-neurotrophines est la protéase sérine plasmine, qui est elle-même activée par le clivage protéolytique effectué par l'activateur de plasminogène tissulaire [107].

Procédés moléculaires en périphérie

Le BDNF joue aussi un rôle actif au niveau du système nerveux périphérique. Sa fabrication et son activation sont modulées principalement par les cellules présentes dans les muscles squelettiques, qui sont des muscles sous le contrôle volontaire du système nerveux central et composent la portion la plus élevée de la masse musculaire chez l'humain. Par exemple, les ischio-jambiers et les biceps font partie de la famille des muscles squelettiques[108].

En 2009, Matthews et collègues rapportaient qu'une contraction simulée électriquement des muscles squelettiques augmente l'expression de BDNF au niveau des cellules musculaires et améliore du même coup l'oxygénation des lipides gras intramyocellulaires. Ces lipides représentent une importante source d'énergie pour le muscle stimulé [96]. Une meilleure oxygénation des lipides offre ainsi une source d'énergie plus élevée [109]. Cependant, l'étude mentionne aussi que l'augmentation de concentration sérique de BDNF reliée à l'exécution

d'un exercice physique ne corrélait pas avec l'augmentation de BDNF produit dans les muscles squelettiques. C'est-à-dire que l'augmentation due à la contraction musculaire ne serait pas la seule source augmentant la concentration sérique de BDNF enregistrée rapidement après la réalisation d'un exercice [96].

Aussi, le BDNF retrouvé en périphérie aide à la croissance de certaines cellules musculaires. Par exemple, Moussavi et Jasmin suggèrent que le BDNF fabriqué par contraction musculaire permet une différenciation myogénique, chez les rongeurs[110]. Plus particulièrement, la concentration BDNF fabriquée en périphérie corrèle fortement avec la concentration de protéines Pax3 et Pax7 [110]. Ces protéines représentent d'importants indicateurs de régulation myogénique et s'emmagent dans les cellules satellites [111-113]. Les cellules satellites sont des cellules non-différenciées et essentielles à la réparation et au remplacement des muscles [113]. Relaix et ses collègues démontrent même que si les protéines Pax3 and Pax 7 sont absentes de l'organisme, la croissance des muscles cesse au cours du développement fœtal murin [114]. Moussavi et Jasmin concluent ainsi que le BDNF fabriqué lors des contractions musculaires joue un rôle important dans le maintien du développement myogénique, grâce à l'intermédiaire des cellules satellites [110].

De plus, le BDNF est aussi reconnu pour son rôle neuro-protecteur, via des cellules immunes en périphérie, contre les inflammations et les lésions. En effet, Kerschensteiner et collègues ont démontré lors d'une étude in-vitro, que l'activation des lymphocytes T (CD4, CD8), lymphocytes B, ou des monocytes augmente la sécrétion du BDNF par ces cellules [115]. De plus, Meyer et ses collègues expliquent, pour leur part, qu'une lésion au niveau du nerf sciatique chez les rats produit une augmentation des niveaux d'ARN messager (ARNm) du

BDNF, et ce, jusqu'à 28 jours après l'intervention [116]. Cette étude souligne que les cellules de Schwann contiennent une forte concentration de BDNF.

Wilhelm et ses collègues ont aussi observé une augmentation de l'expression du BDNF chez les souris dont le nerf fibulaire commun et le nerf tibial, tous deux composantes du nerf sciatique, avaient été sectionnés [117]. L'étude souligne que le BDNF dérivé des cellules de Schwann facilite et soutient la reconstruction d'axones. En fait, les souris ne présentant pas de protéine BDNF dans les cellules de Schwann avaient des axones moins développées (plus courtes) [117].

Ces études démontrent l'importance du BDNF au niveau des cellules neuronales en périphérie. De plus, soulignons le fait que le BDNF s'adapte aux changements physiologiques présents au niveau du système nerveux périphérique, comme l'apparition d'inflammation ou une lésion et aide à combattre ces agressions [116, 117].

Récepteur du BDNF

Les neurotrophines fonctionnent par l'intermédiaire de récepteurs à activité tyrosine kinase (Trk). La protéine BDNF utilise les récepteurs Trk de type B (TrkB), plus précisément les récepteurs TrkB.FL, TrkB.T1 et TrkB.T2, entraînant ainsi la différenciation de nouveaux neurones et synapses [118, 119]. L'isoforme le plus dominant chez l'humain adulte est le TrkB.T1 [120]. Lors de l'attachement du BDNF à son récepteur, une cascade de signalisation intracellulaire s'enclenche et active plusieurs voies de signalisation dont la phospholipase C-gamma, des kinases activées par des mitogènes (MEK, mitogen-activated protein kinase), et la kinase phosphatidyl inositol (PI3K) [121].

Barrière hémato-encéphalique

Sachant que la majorité des études chez les humains mesurent la concentration de BDNF en périphérie, pour en vérifier les effets au niveau du système nerveux central, il est primordial de confirmer que le BDNF peut être transporté librement au travers de la barrière hémato-encéphalique. En 1998, une première étude, chez les rats, a démontré la faisabilité de l'échange du BDNF entre le système nerveux périphérique et le système nerveux central [122]. Puis en 2009, Gass et collègues ont confirmé ce transfert entre systèmes nerveux, toujours chez les rats. Ils rajoutent toutefois l'importance du moment de l'échantillonnage en rappelant que le sérum BDNF se trouve principalement dans les plaquettes, qui se régénèrent après quelques jours [123]. Finalement, Klein et collègues suggèrent que ce transfert s'effectue chez plusieurs mammifères (cochon, rat, souris). L'étude dévoile que le taux mesuré de BDNF en périphérie corrèle avec la concentration dans les tissus du cerveau, principalement ceux du cortex préfrontal et de l'hippocampe [124].

1.3.2 Facteurs influençant la concentration du BDNF : Santé mentale, hormones, nutrition, génétique et vieillissement

Santé mentale : Troubles d'humeur

Les chercheurs ont constaté que les patients souffrant de certains troubles de l'humeur, plus particulièrement la dépression majeure et le trouble bipolaire présentent un taux de BDNF plus bas, comparativement aux groupes témoins [125]. Aussi, une corrélation négative entre le taux de BDNF et la gravité d'un épisode de dépression a été rapportée [126]. Ainsi, plus l'épisode est intense, plus bas est le taux de BDNF. Il a aussi été démontré que la concentration de BDNF dans l'hippocampe augmente avec la prise à long terme de différents antidépresseurs, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture noradrénaline et les inhibiteurs sélectifs de la

recapture de sérotonine [127]. De plus, des recherches observant des modèles animaux démontrent qu'injecter du BDNF directement à l'intérieur de l'hippocampe induit des effets moléculaires similaires à ceux d'antidépresseurs [127]. Une méta-analyse portant sur les conclusions de plusieurs dizaines d'études, propose même que le taux sérique du BDNF pourrait être un indicateur potentiel pour mesurer le succès d'un traitement pour la dépression majeure [125].

Hormones

Certaines études démontrent que les hormones sexuelles peuvent avoir un impact sur la concentration du BDNF. Begliuomini et collègues ont mesuré quotidiennement le taux plasmiqum du BDNF chez les femmes pour l'entièreté d'un cycle menstruel moyen (28 jours). Les femmes ménopausées entre 48 à 70 ans démontraient le taux plasmiqum du BDNF le plus bas, malgré le contrôle pour la variable d'âge. Les auteurs suggèrent aussi une corrélation positive entre la concentration plasmiqum du BDNF et les taux d'hormones sexuelles, l'oestradiol et la progestérone. D'ailleurs, l'oestradiol est une hormone de choix pour combattre l'ostéoporose chez les personnes âgées [128]. Une autre étude comparant 41 femmes pré-ménopausées et 40 femmes post-ménopausées a aussi enregistré une concentration de BDNF plus basse chez les femmes post-ménopausées [129].

Nutrition

Certains ingrédients alimentaires actifs, tels la curcumine et les flavonoïdes, ont fait l'objet d'études scientifiques pour déterminer leur rôle modulateur du BDNF. Les études sur les rongeurs démontrent que différentes molécules retrouvées dans des aliments de tous les jours augmentent le taux sérique de BDNF. Par exemple, Hurley et collègues discutent la nature des effets antidépresseurs de la curcumine. Ils suggèrent que la curcumine stimulerait les

mécanismes moléculaires reliés au BDNF dans l'hippocampe, expliquant ainsi les effets antidépresseurs enregistrés. Les effets antidépresseurs étaient toujours présents une semaine après l'intervention. Cependant, les auteurs rappellent que chez l'humain la consommation orale de curcumine ne permet pas une absorption aussi importante que celle observée chez le rat, lorsque la curcumine était injectée [130].

Les flavonoïdes sont une classe de métabolites secondaires retrouvés dans les plantes et les champignons. Ils sont une source importante d'antioxydants et sont présents dans plusieurs aliments communs tels le cacao, le thé vert et les fruits et les légumes. Rendeiro et collègues ont observé les effets d'une diète riche en flavonoïdes sur le taux hippocampique du BDNF chez 34 rats âgés. Leurs résultats suggèrent qu'après seulement 6 semaines, des améliorations au niveau de la plasticité synaptique dans l'hippocampe étaient détectables [131]. Une autre étude s'est penchée sur les effets de la silibinine, un flavonoïde extrait de la plante Charbon-Marie, sur la détérioration neuronale. La neuroinflammation est impliquée dans plusieurs maladies neurodégénératives [132]. L'administration via plusieurs voies (intracérébrale, infusion, systémique) de lipopolysaccharide (LPS) peut induire une détérioration des fonctions cognitives. Le LPS est une puissante molécule induisant une importante et rapide réponse inflammatoire. Des rats mâles ont été injectés dans le ventricule latéral avec du LPS afin d'induire des détériorations de la mémoire et de l'apprentissage puis une partie du groupe a reçu par gavage de la silibinine durant 30 jours. La réponse inflammatoire (production de cytokines inflammatoires) et la diminution du nombre de neurones induite par le LPS, ont été significativement réduites chez les rats soumis au traitement de la silibinine comparativement au groupe témoin. De plus, les niveaux du BDNF dans l'hippocampe étaient significativement augmentés dans le groupe traité avec la silibinine. Les chercheurs ont conclu que

l'augmentation de la concentration hippocampique du BDNF induite par l'administration de la silibinine prévient les conséquences inflammatoires néfastes induites par le LPS [133].

Génétique

Un polymorphisme nucléotidique au niveau du codon 66 du BDNF soit un changement de l'acide aminé valine pour une méthionine (Val66Met) a été identifié comme étant une variation génétique influençant négativement la concentration de BDNF [134]. Certains groupes ont rapporté qu'entre 19 et 25% des Caucasiens sont porteurs de cet allèle [135]. Toutefois, une autre étude, observant la relation entre l'ethnicité et cette variation génétique, confirme pour sa part qu'environ 30% des Caucasiens sont porteurs [136]. Les personnes ayant cette variation génétique présentent des résultats cognitifs plus faibles et un volume de l'hippocampe plus faible comparativement aux non-porteurs [137-139]. Une étude a comparé 722 personnes âgées entre 50 et 85 ans parmi lesquelles 19% sont porteurs de la mutation Val66Met; les porteurs de cette variation ont présenté des facultés exécutives, telles la rapidité de travail et le rappel différé plus lents que les autres individus [140]. Une large étude longitudinale, incluant 893 Caucasiens de 60 ans et plus, rapporte que la présence du polymorphisme corrèle avec de plus faibles performances pour les activités de raisonnement non-verbal, mais n'a pas d'impact sur les tests de fluidité verbale. Les chercheurs suggèrent que les porteurs du polymorphisme Val66Met sont plus susceptibles à un déclin cognitif plus important car les habiletés de raisonnement sont nécessaires au maintien cognitif optimal [141]. De plus, Gormar et collègues ont observé que les porteurs de la mutation Val66Met qui ont entre 60 et 90 ans présentent un déclin plus remarqué au niveau des facultés de la mémoire et de la fluidité sémantique, en plus d'enregistrer des pertes volumiques de certaines parties du

cerveau reliées à la maladie d'Alzheimer, comme le précuneus et le cortex cingulaire postérieur [142].

BDNF et vieillissement

Il a été démontré que les niveaux plasmiqes et sériques du BDNF diminuent avec l'âge. En effet, plus une personne est âgée, moins élevée est sa concentration de BDNF. [128, 129, 135, 143]. Des études démontrent aussi que les patients souffrant de maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson (PD), la maladie d'Alzheimer (AD) ou encore la maladie de Huntington, enregistrent une moins grande concentration de BDNF et un plus haut niveau de perte neuronale comparativement à des individus d'âge similaire [120, 144-147]. Cela démontre donc qu'il est important de contrôler pour l'âge lors d'analyse de la concentration du BDNF.

1.3.3 Manque de consensus : Modes de mesures et absence de normes

Modes de mesures

Chez l'humain, la concentration du BDNF est mesurée par un test ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) au niveau du plasma sanguin ou du sérum; ces liquides biologiques sont obtenus à partir d'un échantillon de sang centrifugé. Pour obtenir le sérum, le chercheur doit collecter un échantillon de sang, puis le laisser coaguler à la température de la pièce pour 15 à 30 minutes. Par la suite, le sang est centrifugé, et après la partie jaunâtre (le sérum) sur le dessus est extraite du tube. Différemment, le processus d'obtention du plasma s'illustre par le mélange du sang collecté à un anti-coagulant, ensuite le tout est centrifugé, et finalement la partie supérieure jaunâtre (le plasma) peut être isolée.

Les niveaux du BDNF dans le sérum sanguin sont plus souvent mesurés car le sérum contient des niveaux de 20 à 50 fois plus élevés que ceux dans le plasma. Cette plus grande concentration est due au fait que les plaquettes sanguines absorbent le BDNF et que celles-ci sont présentes dans le sérum mais pas dans le plasma [148]. Vivant entre 9-11 jours, les plaquettes offrent ainsi une mesure de l'accumulation du taux de BDNF des derniers jours [149, 150]. Au contraire, le plasma offrirait une évaluation plus à jour de l'activité vive et active du système nerveux central. La prise de sang étant destinée à l'analyse doit toutefois être prise à l'intérieur de quelques minutes après un évènement spécifique, comme une crise aiguë maniaco-dépressive, sans quoi le plasma BDNF sera repris et métabolisé par le foie. Cela est dû à la demi-vie du BDNF qui est de 10 minutes [149, 150]. Bref, si un chercheur mesure les effets à long terme d'une intervention, le sérum serait son meilleur choix. Au contraire, si l'investigateur désire mesurer la concentration de BDNF reliée à une session en particulier, il devrait utiliser le plasma.

La température affecte aussi la concentration de BDNF. En effet, Elfving et collaborateurs ont démontré que le sérum et le plasma ne réagissent pas de la même manière face à la température. Même si les échantillons de plasma sont laissés quelques heures à la température de la pièce, les mesures de BDNF restent stables. Toutefois, le sérum doit être rapidement et efficacement congelé sinon une diminution des niveaux de BDNF est rapidement détectée [151]. De plus, le meilleur moment de la journée pour obtenir la plus haute concentration de sérum BDNF se trouve tôt le matin, soit avant 8:30am[129]. Des études démontrent aussi que la concentration sérique du BDNF est sensible à la période d'attente entre le moment de la congélation et l'analyse. Une étude suggère déjà une plus basse concentration après seulement

15 mois d'entreposage [129, 135]. De plus, les anticoagulants utilisés pour traiter le plasma altèreraient aussi la concentration de BDNF [152].

Absence de normes

La recherche scientifique sur le BDNF est encore en phase exploratoire. Il n'existe pas de seuils standardisés par la communauté scientifique ni de trousse ELISA standardisées mondialement. L'utilisation des mesures de BDNF dans des applications cliniques n'est pas en place ce qui est dommage car ceci offrirait la possibilité d'un marqueur reconnu et validé pour le dépistage pathologique de maladies neurologiques. La plupart des études rapportent des concentrations en ng/ml ou des pg/ml comme unités de mesure pour présenter des résultats BDNF. Étant donné la panoplie de facteurs qui affecte la concentration de BDNF, d'autres études seront nécessaires afin d'examiner ces interactions avant d'arriver à des normes qui feront consensus.

1.3.4 BDNF, vieillissement et exercice physique : Types d'exercice et cognition

BDNF et types d'exercice

La section 1.2.2 présentait les bienfaits de l'exercice physique, dont la capacité à modifier certains mécanismes moléculaires, comme celui d'augmenter la fabrication du BDNF, et aussi des mécanismes moléculaires et cellulaires comme la neurogénèse et la neuroplasticité. La plupart des études rapportent une augmentation de la concentration du BDNF en périphérie chez les personnes pratiquant un exercice physique [153]. Cependant, le type d'exercice physique qui maximiserait le plus l'augmentation du BDNF chez les personnes âgées est encore indéterminé.

Les études adoptant des exercices cardio-vasculaires présentent des augmentations significatives du BDNF [83, 154-156]. Au contraire, les études se distinguant par des entraînements en force ne démontrent pas de changement significatif sur le taux sérique du BDNF [157-159]. À l’opposé, des études adoptant des protocoles à intensité faible et modérée, comme un entraînement de yoga, rapportent pour leurs parts des augmentations significatives du BDNF [72, 160, 161]. Ces études soulignent l’importance des exercices physiques adoptant des mouvements moteurs et accordant plus d’importance au facteur de flexibilité de la santé générale. Une étude par Ruscheweyh et collègues suggère toutefois que ce ne serait pas le type d’exercice physique qui serait le plus important, mais bien la quantité totale d’exercices exécutés qui favorise une augmentation de la concentration du BDNF.[72]

Cognition: BDNF, vieillissement et exercice physique

L’exercice physique aide à prévenir le déclin cognitif. Plusieurs facultés cognitives, comme la rapidité de travail, l’inhibition, la mémoire de travail déclinent avec l’avancée en âge. Cependant, des études démontrent que la pratique d’exercice physique chez les personnes âgées augmente le taux de BDNF et améliorent du même coup certaines facultés cognitives [51] [153]. Par exemple, un protocole d’exercice physique offrant la plus grande amélioration cognitive est celui d’entraînement combiné. Une étude publiée en 2014 soutient aussi cette affirmation en présentant un protocole qui comprenait des exercices cardio-vasculaires, de force et de flexibilité moteur (coordination, équilibre, agilité). Chez les femmes de 65-75 ans, l’amélioration des fonctions cognitives requises pour combattre le déclin cognitif, comme la vitesse de travail et la fluidité verbale, a été associée à l’augmentation des niveaux plasmiqes du BDNF avec le protocole d’exercice physique mixte [162]. De plus, Leckie et collègues ont démontré en 2014 que la concentration sérique du BDNF est un médiateur des effets d’un

exercice aérobie sur une des fonctions exécutives, l'alternance (*switching*), chez les individus de 71 ans et plus. Les auteurs concluent alors que les niveaux sériques du BDNF et l'âge chronologique seraient d'importants facteurs à considérer lors des recherches sur les effets de l'exercice physique sur la cognition chez les personnes âgées [163] .

Le BDNF est un biomarqueur potentiel de santé mentale et cognitive. Malheureusement, nombreux sont les facteurs influençant sa concentration, surtout chez les personnes âgées, rendant ainsi encore impossible son utilisation clinique. Les deux types d'entraînements physiques augmentant le niveau du BDNF sont ceux adoptant des exercices cardio-vasculaires et des mouvements moteurs. Malgré le fait que le BDNF est encore mal contrôlé et trop sensible à plusieurs éléments, ses avantages et son éventuelle utilisation surplombent les défis à venir et continuent à faire l'objet de recherche prometteuse.

2.0 MANUSCRIT SCIENTIFIQUE

BDNF serum levels increased by motor and coordination exercises but not by combined strength-aerobic training intervention in older adults.

Florence St-Onge.^{1,2}, Nicolas Berryman^{1,3}, Minh Vu Thien Tuong¹, Laurent Bosquet^{4,5}, Nathalie Arbour², Louis Bherer^{1,6}

¹ Research Center of Geriatric Montreal Institute, Université de Montreal, Montreal, Canada

² Department of Neuroscience, Université de Montreal, CRCHUM, Montreal, Canada

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

⁴ Laboratory MOVE (EA 6314), Faculty of Sport Sciences, University of Poitiers, Poitiers, France

⁵ Department of Kinesiology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁶ PERFORM Centre and Department of Psychology, Concordia University, Montreal, Canada

Key words: Aging, Brain-derived neurotrophic factor, gross motor ability, physical exercise, older adults.

2.1 Résumé

Introduction: L'exercice physique est l'une des approches les plus prometteuses permettant de ralentir l'affaiblissement des fonctions cognitives relié au vieillissement. Différents programmes d'exercice physique peuvent améliorer la cognition et l'humeur, via leur impact sur certaines voies moléculaires. En effet, différentes interventions d'exercice physique peuvent augmenter la production du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). Cette protéine est une neurotrophine qui augmente la survie et la croissance des neurones et favorise donc la neuroplasticité. Cependant, peu d'études ont comparé les différents types d'interventions et leur impact sur les niveaux du BDNF, en particulier chez les participants âgés de 60 ans et plus. L'objectif de cette étude était de comparer les effets de deux protocoles d'exercice distincts sur les niveaux sériques de BDNF chez des aînés sains.

Méthodologie: Au total, trente-quatre adultes âgés de 65 ans et plus ont participé à un des deux groupes d'intervention. Le premier groupe présentait une combinaison d'entraînements par résistance et d'aérobie (CSA, âge: $70,5 \pm 5,3$ ans) et le deuxième groupe pratiquait des exercices de motricité avancé et de flexibilité. (GMA, âge: $74,6 \pm 5,2$ ans). Les deux interventions comprenaient trois séances hebdomadaires de 60 minutes, pour une période de 8 semaines. Les exercices du groupe CSA incluaient des exercices physiques en résistance de force maximale et des intervalles d'aérobies à haute intensité. Le groupe GMA pratiquait des activités de locomotion (manipulation de balle, parcours à obstacles, exercices de coordination et d'équilibre), et des étirements.

Résultats: Une analyse de covariance a été réalisée sur le changement absolu de chaque variable, tout en contrôlant pour l'âge et la valeur de base. Seuls les participants CSA ont enregistré une augmentation significative au niveau de leurs performances aérobies (VO_2 max) due à l'intervention. Toutefois, les niveaux sériques du BDNF ont augmenté de façon significative seulement chez participants du groupe GMA grâce à l'intervention.

Conclusion: Les résultats suggèrent que les activités motrices pourraient potentiellement conduire à des améliorations de la cognition par l'augmentation des niveaux de BDNF chez les participants.

Mots-clés : Vieillesse, facteur neurotrophique dérivé du cerveau, habiletés motrices, exercice physique.

2.2 Contributions de chaque auteur au manuscrit scientifique

Florence St-Onge: J'ai effectué les mesures de niveaux sériques de BDNF dans les échantillons des participants, sous la supervision de Nathalie Arbour et son équipe. J'ai compilé et vérifié la validité des données biochimiques obtenues du laboratoire d'analyse hospitalier (glucose, HDL, etc.) et comparé ces données aux valeurs normales attendues dans la littérature afin d'identifier des participants ayant des valeurs considérées comme problématiques. J'ai effectué les analyses statistiques concernant les données de BDNF présentées dans le manuscrit et ai rencontré un biostatisticien du département de mathématiques à l'Université de Montréal afin de valider mes analyses. Ces rencontres m'ont permis de déterminer la meilleure approche statistique pour ces données et de comprendre les enjeux statistiques se présentant avec des données biologiques. Finalement, j'ai rédigé la première ébauche de toutes les sections du manuscrit et ai effectué les corrections selon les suggestions des co-auteurs.

Nicolas Berryman: M. Berryman a participé à l'élaboration du protocole d'intervention d'exercice physique, au recrutement des participants ainsi qu'à l'acquisition des données lors des diverses évaluations (VO_2 max, tests fonctionnels et anthropométriques). Il a aussi participé à la rédaction de la demande d'approbation éthique de ce projet. M. Berryman a effectué les analyses statistiques des données neuropsychologiques et physiques (autres que les données biochimiques). Il a aussi révisé en détails le manuscrit.

Minh Vu Thien Tuong: Dr Tuong est chercheur-gériatre au centre de recherche de l'institut de gériatrie de Montréal; il s'est assuré de compléter les évaluations gériatriques pour chaque participant ainsi que de réviser le manuscrit.

Laurent Bosquet: M. Bosquet est professeur à l'Université de Poitiers en France. Il a participé à la rédaction du protocole d'intervention et d'éthique pour l'étude initiale. Son expertise fut utilisée principalement lors de l'élaboration des entraînements physiques. De plus, il a commenté l'article scientifique.

Nathalie Arbour: Mme Arbour a co-supervisé le projet plus particulièrement l'analyse du BDNF en lien avec les autres données biochimiques. Elle m'a rencontré sur une base hebdomadaire sur une période de plusieurs mois afin de m'accompagner dans mon apprentissage de nouvelles connaissances en neurosciences moléculaires et s'assurer de la validité des analyses. Mme Arbour a aussi grandement supervisé la rédaction du manuscrit et révisé toutes les sections.

Louis Bherer: M. Bherer a supervisé le projet initial du début à la fin et il a aussi fourni les ressources financières de tout le projet. Il a fourni l'encadrement pour la compréhension des impacts des séances d'exercice chez les personnes âgées. M. Bherer a participé à l'élaboration et au choix des analyses statistiques. Il a révisé tout le manuscrit et a supervisé les discussions entourant l'aspect exercice physique et cognitif chez les personnes âgées.

2.3 Manuscrit scientifique:

Motor and coordination exercises increase serum BDNF levels in older adults

2.3.1 Introduction

Aging is a universal and irreversible phenomenon. With aging, adults can experience a generalised cognitive decline, often exemplified by lower scores in executive and memory assessments, as well as reduced multi-tasking ability [22, 31-33]. The potential beneficial impact of physical exercise on cognitive maintenance and/or enhancement in older adults has been previously suggested [22, 164]. Animal studies advocate that different types of physical exercise activate distinctive molecular mechanisms [165]. Angiogenesis and neurogenesis are often associated with aerobic exercise, where synaptogenesis has been linked to complex motor exercises [165]. These mechanisms are thought to be partly supported by modulation of growth factors induced or augmented by exercise, such as insulin-like growth factors (IGF-1) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [165].

BDNF, a member of the neurotrophin family, acts on survival, growth and maintenance of neurons. This factor has the capacity to enhance structural and functional neuroplasticity [98, 166]. BDNF expression is mainly elevated in the brain whereas lower levels are detectable in other organs [167]. While BDNF is found throughout the entire brain, higher concentrations are reported in the hippocampus, cerebral cortex and cerebellum, which represent regions associated with mood regulation, learning and memory [120, 168, 169]. Higher BDNF levels have been recognized as being fundamental in formation and maintenance of long-term memory in rats [170]. BDNF has the ability to cross the blood-brain barrier and the blood-nerve barrier to reach the

periphery [122-124, 153, 171]. Notably, the assessment of BDNF levels in serum has been shown to reliably reflect brain BDNF levels [123]; building on this correlation, most studies in humans have investigated serum BDNF levels.

It is well established that even in healthy participants a decrease in BDNF serum levels is observed with aging [172, 173]. In addition, studies reported a relationship between higher serum BDNF levels and slower cognitive decline in patients with dementia [145, 174]. Buchman and colleagues (2016) examined over 500 post-mortem human brains and revealed a strong negative correlation between BDNF expression and cognitive decline, concluding that higher BDNF expression resulted in slower cognitive decline [175]. Older adult participants presenting higher serum BDNF levels perform better in cognition tests compared to other participants, particularly affecting executive and language functions [163, 176]. Conversely, participants presenting neurological or psychiatric disorders have lower serum BDNF levels than healthy participants. Indeed, mood disorders such as bipolar disorder and major depression [126, 177, 178], as well as neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's) [179, 180] and post-traumatic stress disorder [181, 182] have been linked to lower BDNF levels relative to healthy controls.

Several studies have investigated whether BDNF levels are altered following different exercise regimens in older adults. Whereas one study reported an increased hippocampus volume as measured by magnetic resonance imaging (MRI) in older adults following aerobic physical exercise compared to those following a stretching routine, such elevated hippocampus volume did not correlate with elevated BDNF levels [83]. In contrast, Pal et al. (2014) observed the effects of a daily 60-minute yoga session for 12 weeks on 3

different age groups, between 20-50 years old, and observed a significant increase of BDNF expression in all groups [160]. Ruscheweyh and colleagues (2011) reported that an increase in physical activity regardless of the intensity ameliorated the performance of episodic memory of older adults associated with a trend to elevated BDNF levels [72].

These observations have encouraged researchers to explore physical exercise as a method to successfully increase BDNF [83, 153-156, 183]. Nevertheless, whether specific physical training protocols trigger significant BDNF production, especially in participants ≥ 60 years old, is still undetermined. A better understanding of the factors leading to increased levels of BDNF to counteract the negative effects of aging on the production of this growth factor could benefit to a very large segment of our aging population [22, 164].

In this report, we evaluate the effects of two different trainings on healthy older adults' BDNF serum concentrations. Intervention protocols presented a combined strength and aerobic group (CSA) and a gross-motor ability exercise group (GMA). Notably, we observe that complex motor exercises rather than aerobic exercise intervention lead to elevated BDNF serum levels in older adults.

2.3.2 Methods

2.3.2.1 Participants overview

To determine the eligibility of each candidate, a pre-screening telephone interview was conducted. On the first day of testing, participants also completed a comprehensive geriatric examination, as well as a short battery of neuropsychological assessments screening for cognitive abnormalities. For further information see previously published eligibility criteria in Berryman and colleagues (2014)[73].

A total of 47 participants completed all trainings. However, nine participants declined providing blood samples and were therefore removed (5 CSA, 4 GMA). Three participants did not fast and were also eliminated from final data analysis (2 CSA, 1 GMA). Finally, one participant was later diagnosed with major depression and was also excluded (1 GMA). Total sample was composed of 34 unrelated subjects presenting no known diagnosed psychological or neurological disease. Participants included 19 women and 15 men between 65 and 85 years old.

Protocol and consent form were revised and approved by the Research Ethics Board of Centre de recherche Institut Gériatrique de Montréal (protocol number 10-11-004). Study procedures respected strict ethical standards and Helsinki principles. Qualified professionals supervised testing and training sessions during the full length of the research intervention. All participants were asked to maintain daily routines, eating habits and to refrain from adopting any major lifestyle change.

2.3.2.2 Intervention

This is a sub-study of a published research [73]. The primary objective of Berryman's initial research was to determine the effects of a short term (8 weeks) high-intensity strength and aerobic training program on executive functions in healthy older adults. This current sub-study presents Berryman's original data further divided in two groups to determine the effects, on BDNF serum levels, of two different physical exercise protocols in older adults. Berryman's sample was initially split into three different groups (upper body strength and aerobic training, lower body strength and aerobic training, and gross motor ability). To address our research objective in this paper, both mixed aerobic and

strength groups were combined under Combined Strength and Aerobic training group (CSA), however, Gross Motor Ability (GMA) remained untouched.

CSA was composed of 12 women and 12 men for a total of 24 participants. GMA presented 7 women and 3 men for a total of 10 participants. Following the first appointment, participants were randomly assigned to either one or the other intervention group.

CSA went under aerobic training combined with strength training of either lower or upper body, while GMA group participated in exercise involving stretching, locomotion, manipulation and relaxation. Both intervention programs contained a total of 24 sessions, divided as three weekly 60-minute sessions, for 8 weeks, see table VII.

A standard session started with a 10-minute warm-up period during which participants rotated at every session between a recumbent bike, elliptical and treadmill. For the following 40 minutes, core exercises were prescribed according to each intervention's objectives. Each session ended with a 10-minute cool-down period (stretching and relaxation activities). A complete description of the training program is presented in Annex 1. All sessions were supervised by a kinesiologist on a gym floor on Mondays (day 1), Wednesdays (day 2) and Fridays (day 3). Each training group was composed of 4 participants and 1 research trainer [73].

2.3.2.3 Measurements

Aerobic capacity (VO_{2max}):

Maximal oxygen uptake (VO_{2max}) was determined during a continuous incremental test on a recumbent ergocycle (Lode B.V. Medical Technology, Zernikepark, Groningen, Netherlands). Participants were asked to maintain pedaling cadence between 60 to 80

revolutions per minute. Initial programmed power was set to 50 watts for men and 35 watts for women. Power was then increased by 15 watts every minute until exhaustion (inability to maintain the required cadence). During the evaluation, participants were subjected to several standardized verbal encouragements by the supervising kinesiologist. Participant's maximal oxygen uptake (Moxus, AEI Technologies, Naperville, IL, USA) corresponded to the highest $\dot{V}O_2$ over a 30-s period.

Anthropometric characteristics

Participant's body composition included total body fat percentage, lean body mass and bone density. Data were obtained using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (General Electric Lunar Prodigy; standard mode; software version 12.30.008, Madison, WI, USA). Each participant was invited to use the bathroom to empty their bladder, to wear light clothing, and to remove all jewellery and metal objects prior to the scan. Participants were not required to fast prior this test due to the impossibility to complete all assessments in the morning. Each scan was completed and analysed with GE Encore software (enCORE2011, GE Healthcare, version 13.60).

Functional capacities

Participants' functional capacities were assessed with a series of four exercises. Examinations evaluated handgrip strength (maximal isometric voluntary contraction) [184], mobility capacities with Timed Up and Go [185], 10-m maximal walking speed [186], and 6-min walk test[187].

Laboratory data

Participants were asked to observe a 12-hour overnight fast, prior to blood sample collection. All samples were transported, on the day of venipuncture, to a blood-analysis

laboratory for total cholesterol, glucose, insulin, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B (ApoB) analysis. Extra blood samples were centrifuged and serum samples were kept frozen in -80C freezers for later BDNF analysis. Serum BDNF levels were measured with the Human BDNF enzyme-linked immunosorbent assay (Quantikine ELISA Kit; R&D Systems, Minneapolis, Minnesota) according to the manufacturer's instructions and the technician was blinded to research design when completing ELISA assay.

Statistical analysis

Fisher exact test was computed to verify homogeneity of categorical variable. Independent sample t-tests were used to verify homogeneity of all continuous variables. The effect of intervention was reported by an absolute change from baseline (post data-pre data). Variables changes from baseline were analysed using an ANCOVA, controlling for age and variable baseline value, in order to eliminate any inequality at baselines. Finally, sensitivity analysis was done with a non-parametric Mann-Whitney test on absolute differences. Statistical analysis was performed using SPSS 22 (Chicago, IL). Data were considered statistically significant when $p \leq 0.05$.

2.3.3 Results

2.3.3.1 General characteristics

General characteristics and demographic data are presented in Table I. Most characteristics assessed during pre-testing were similar between CSA and GMA groups: gender, education, normal Mini-Mental State Examination (MMSE), Geriatric Depression Scale (GDS) scores, and occurrence of cardiovascular diseases. However, independent t-test comparing age (years) showed that GMA group ($M=74.59$, $SD=5.18$)

was significantly older than CSA ($M=70.53$, $SD=5.27$), $t(32) = -2.06$, $p \leq 0.05$. We also performed a battery of neuropsychological assessments. Both groups were similar for most of the twelve parameters tested (Table I). However, for three neuropsychological test results: similitudes verbal reasoning, stroop inhibition and stroop inhibition/flex, GMA participants performed significantly more poorly than the CSA group. GMA participants obtained a higher score on the third condition of the DWAS-Stroop color test when compared to CSA ($M=60.64$, $SD=10.67$) as well as on the fourth condition of the test GMA group ($M=78.19$, $SD=19.29$) vs. CSA group ($M=63.87$, $SD=9.60$) respectively; $t(32) = -3.53$, $p \leq 0.01$, $t(32) = -2.91$, $p \leq 0.01$. Although GMA presented poorer neuropsychological results, when compared to CSA, no score was flagged as abnormal and all remain within healthy threshold for this age group.

2.3.3.2 Metabolic and Anthropometric characteristics

As expected, due to geriatrician pre-examination and authorization to participate, no participant had problematic metabolic cardiovascular related results. As demonstrated in Table II, laboratory results including glucose, cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL cholesterol, ApoB and insulin, for both groups were in desired healthy values and presented no significant change between groups and pre vs. post intervention. Both groups displayed comparable prevalence of cardiovascular and pulmonary diseases.

We also assessed anthropometric characteristics in both groups and adjusted for age and baseline value (Table III). Most measures were very similar between GMA and CSA participants including: BMI, waist, fat mass, weight and bone density. CSA participants presented a greater lean body mass than the GMA group. It should be noted that there was a statistically significant difference between intervention groups on absolute lean

body mass delta (post-pre), $F(1,30) = 4.13, p \leq 0.05$). This indicating intervention increased lean body mass for CSA group, while GMA's slightly declined.

2.3.3.3 Aerobic and functional capacities

The CSA group physical fit superiority was demonstrated on aerobic and functional capacities baseline means (Table III). CSA participants scored at baseline higher oxygen peak, greater handgrip strength, faster time on the Timed-Up and Go (TUG) and 10 meter walk tests and they also travelled more distance during the 6-minute walk test. However, there were only significant differences due to intervention group on two variables. As expected and due to physical intervention targeting cardiovascular fitness, CSA subjects significantly increased their VO_2 max performance. An ANCOVA between GMA and CSA VO_2 max absolute deltas, controlling for age and baseline value, revealed a significant effect due to physical intervention, $F(1,30) = 12.34, p \leq 0.01$. There was also a significant difference due to physical intervention on the absolute deltas of the Timed Up and Go assessments, $F(1,30) = 4.05, p \leq 0.05$. Overall, these results confirm that the CSA intervention increased aerobic capacity of the participants.

2.3.3.4 BDNF concentration

To determine whether the physical intervention has an impact on the BDNF serum levels, we assessed those levels using commercially available kits and serum collected pre and post intervention. The levels amongst participants varied a lot; therefore, we did not only analyze each group but compared each individual to himself/herself. Figure 1 illustrates for each participant, pre and post evaluation results. One-way ANCOVA results are presented in Table V. Although the CSA group presented a higher baseline mean than the GMA group, following the physical intervention the CSA group had lower BDNF serum

levels than the GMA group. ANCOVA determined a significant difference between groups due to intervention on absolute delta, $F(1,30) = 17.17, p \leq 0.01$).

To determine whether participants starting with lower BDNF serum concentrations could gain greater benefits from the physical intervention than those having already higher levels, we conducted a sub-analysis looking only at sample data presenting ≤ 1500 pg/ml (CSA $n=16$, GMA $n=8$, See Figure 2 for BDNF absolute deltas ≤ 1500 pg/ml). As reflected in Table VI, one-way ANCOVA on absolute BDNF delta, controlling for age and baseline value also revealed a significant difference between groups due to physical exercise protocol, $F(1,20) = 4.84, p \leq 0.05$). While BDNF levels went up in both groups, the statistical difference between deltas is still due to intervention, the increased BDNF levels were more important in the GMA group than those in the CSA group.

2.3.4 Discussion

Since elevated levels of BDNF are associated with better cognitive functions in older adults, we investigated whether a combined strength and aerobic exercise (CSA) protocol and a gross-motor ability (GMA) program have similar and beneficial impact on such serum concentrations in older healthy adults. Our results suggest that a program focused on complex motor ability development, significantly increases BDNF levels in adults over 65 years old.

Although other groups [83, 153-156, 183] reported increased BDNF levels following aerobic exercises, overall the average of BDNF levels of all participants enrolled in a 8-week high-intensity aerobic mixed training program (CSA group) did not significantly increase. However, in a sub-analysis of the participants having lower levels at baseline

(≤ 1500 pg/ml), we observed a small but significant increase in the BDNF levels after the exercise program (Table 6). Schiffer and colleagues have illustrated that physical training does not systematically result in increased BDNF levels [158]. In contrast, the BDNF serum levels significantly increased following physical intervention in the GMA group. Our results are similar to what others reported following a complex motor protocol created by yoga practice [160]. Our results suggest that BDNF production is not be exclusively improved by aerobic exercises, but that complex motor exercises could trigger elevated BDNF levels and potentially modulate brain regions sensitive to BDNF activity in older adults, such as the hippocampus. Due to the aging process, realizing simple tasks require higher cognitive load for older adults. This implies that accomplishing a double-task, such as walking and talking, present a more mental and physical challenge for an older participant than a younger adult. For instance, the older person's balance and executive functions will require greater neurological activation in order to present the same outcome as a younger adult [188-190].

Upcoming studies should therefore consider aerobic exercise in older adults, such as walking, for their motor implications. Thus, walking is not only a physical exercise but it could involve gross motor training, such as postural stability and coordination improvement, in older adults. Exercises involving complex motor functions, such as, balance and accumulated movements' sequences could increase BDNF serum levels and potentially have beneficial impact on the overall health of older adults. Future research should consider a larger sample in order to assess influence of potential factors.

Several factors can influence BDNF levels. Some groups reported lower BDNF serum levels in women than in men. Lommatzsch et al. (2005) divided their total female sample

in three categories according to age. The third group was postmenopausal and included females from 43 to 60 years old. This group presented the lowest BDNF plasma levels when compared to younger group. Another study published in 2007 looking at BDNF plasma levels during hormonal cycle vs. postmenopausal period also supports this finding [128, 191]. Furthermore, the single nucleotide polymorphism Val66Met has been shown to alter BDNF expression. A recent study reported that while a physical exercise program led to increased BDNF levels in most individuals, such intervention did not enhance BDNF levels in Val66Met carriers, suggesting that the polymorphism Val66Met negatively alters BDNF expression [192].

Lastly, it will be important for the scientific community to establish international BDNF level standards; especially for the elders and to determine reduction rate of BDNF concentration over aging [135, 143]. In current literature, lack of standardisation makes it challenging to compare results between different studies and important differences are observed when BDNF is measured in plasma vs. serum [135].

As presented earlier, scientific literature offers mixed reviews about the effect of different physical exercise approaches on BDNF levels. According to prior studies, aerobic physical exercise was thought to be the ultimate way to boost BDNF expression. However, other studies, observing non-oriented aerobic protocols, detected increased BDNF levels as well. Our study demonstrates the positive impact of gross motor training on BDNF expression in older adults. We suggest future research should examine motor pathways as a BDNF regulator, in older adults, while taking into account the sensibility of BDNF to various potential factors, such as age, stress and gender. BDNF is a promising protein that could improve cognition and help fight various diseases. With

millions of people over 60 years old celebrating more birthdays, additional research on BDNF is needed.

Table I. General characteristics of participants**Legend:**

N.A.: Not Available

	GROUP		
<i>Pre-testing general characteristics</i>	CSA (n=24)	GMA (n=10)	<i>p</i> -value(*)
Age (years)	70.5 ± 5.3	74.6 ± 5.2	0.048 *
Gender	F (12) 50% M (12) 50%	F (7) 70% M (3) 30%	0.451
Education (years)	14 ± 3.3	15 ± 2.7	0.588
MMSE (score/30)	28 ± 1	29 ± 1	0.126
GDS (score/30)	3 ± 3	3 ± 4	0.765
<i>Cardiovascular diseases</i> (Number of cases)			
Hypertension	4	4	N.A.
Diabetes	2	0	N.A.
Dyslipidemia	5	4	N.A.
Angina	1	0	N.A.
Infarctus	1	0	N.A.
Arrhythmia	1	0	N.A.
Valvular disease	1	0	N.A.
<i>Pulmonary diseases</i>			
COPD	0	1	N.A.
Asthma	1	1	N.A.
<i>Neuropsychological assessments</i>			
Verbal reasoning:			
Similarities (score/32)	22 ± 6	18 ± 5	0.035 *
Working memory:			
Digit-span (forward) total score/16	10 ± 3	10 ± 1	0.784

Digit-span (forward) score /9	6 ± 1	6 ± 1	0.737
Digit-span (backward) total score/14	6 ± 3	7 ± 2	0.736
Digit-span (backward) score/8	5 ± 1	5 ± 1	0.822
Executive functions:			
Coding (score/132)	59 ± 15	59 ± 12	0.967
Stroop Color (sec)	31.49 ± 5.76	35.13 ± 8.72	0.16
Stroop Reading (sec)	21.99 ± 3.46	22.95 ± 4.33	0.498
Stroop Inhibition (sec)	60.64 ± 10.67	75.52 ± 12.41	0.001 *
Stroop Inhibition/Flex (sec)	63.87 ± 9.60	78.19 ± 19.29	0.007 *
Trail A (sec)	40.52 ± 12.02	45.47 ± 8.72	0.248
Trail B (sec)	102.18 ± 54.23	107.35 ± 39.99	0.788

Values are reported as mean ± SD.

***p-values are independent samples t-tests, significant at $p \leq 0.05$. Except for gender (Fisher's exact test).**

Similar pre-testing neuropsychological scores and general characteristics between groups, except for age, verbal reasoning and two Stroop levels.

Table II. **Metabolic characteristics (cardiovascular system)**

Metabolic Characteristics	CSA (n=24)			GMA (n=10)			p-value(*)
	PRE	POST	Delta	PRE	POST	Delta	
Glucose (mmol/L)	5.4 ± 0.6	5.3 ± 0.7	-0.1	5.32 ± 0.50	5.35 ± 0.49	0.03	0.202
Total Cholesterol (mmol/L)	5.00 ± 1.16	4.97 ± 1.12	-0.03	5.04 ± 1.15	5.12 ± 1.16	0.09	0.91
Triglycerides (mmol/L)	1.09 ± 0.65	1.01 ± 0.56	-0.08	1.08 ± 0.75	1.22 ± 0.83	0.15	0.132
HDL-Cholesterol (mmol/L)	1.48 ± 0.48	1.61 ± 0.51	0.13	1.58 ± 0.54	1.57 ± 0.75	-0.01	0.099
LDL-Cholesterol (mmol/L)	3.02 ± 0.94	2.90 ± 0.82	-0.12	2.97 ± 1.07	2.89 ± 1.03	-0.08	0.774
Ratio Cholesterol/HDL (mmol/L)	3.6 ± 0.9	3.2 ± 0.6	-0.4	3.5 ± 1.4	3.3 ± 1.2	-0.2	0.501
ApoB (g/L)	0.87 ± 0.22	0.87 ± 0.18	-0.0013	0.91 ± 0.32	0.96 ± 0.28	0.06	0.327
Insulin (pmol/L)	33.6 ± 17.7	29.6 ± 15.8	-4.1	41.0 ± 17.5	41.0 ± 17.3	-0.1	0.461

Values are reported as mean ± SD.

*p-values are ANCOVAs on absolute deltas adjusted for age and baseline value, significant at p ≤ 0.05.

Similar metabolic characteristics between groups before and after intervention.

Metabolic Characteristics	Desired value
Glucose (mmol/L)	3.8-6.1
Total Cholesterol (mmol/L)	< 5.2
Triglycerides (mmol/L)	< 1.13
HDL-Cholesterol (mmol/L)	> 1.0 H > 1.3 F
LDL-Cholesterol (mmol/L)	< 3.5
Ratio Cholesterol/HDL (mmol/L)	< 5.0 (20-79yrs)
ApoB (g/L)	0.49-1.03
Insulin (pmol/L)	< 60

Table III. **Anthropometric characteristics**

Anthropometric characteristics	CSA (n=24)			GMA (n=10)			p-value (*)
	PRE	POST	Delta	PRE	POST	Delta	
BMI (kg/m ²)	24.44 ± 2.22	24.40 ± 2.08	-0.04	26.60 ± 5.36	26.51 ± 5.16	-0.09	0.804
Waist (cm)	88.6 ± 8.2	88.8 ± 8.2	0.2	91.6 ± 10.7	93.0 ± 9.7	1.4	0.857
Fat Mass (%)	30.7 ± 5.1	30.0 ± 5.1	-0.7	38.9 ± 9.5	38.6 ± 9.8	-0.3	0.384
Weight (kg)	64.5 ± 9.0	64.1 ± 8.6	-0.4	69.4 ± 14.1	69.3 ± 13.6	-0.1	0.279
Bone Mass Density (g/cm ²)	1.12 ± 0.15	1.11 ± 0.14	-0.002	1.10 ± 0.10	1.10 ± 0.10	0.003	0.501
Lean Body Mass (kg)	42.92 ± 7.84	43.23 ± 7.93	0.31	40.44 ± 6.54	40.17 ± 6.46	-0.27	0.051 *

Values are reported as mean ± SD

*p-values are ANCOVAs on absolute deltas adjusted for age and baseline value, significant at p ≤ 0.05

No significant difference between group, due to intervention, on anthropometric characteristics, except for lean body mass.

Table IV. **Aerobic and functional capacities**

Aerobic and functional capacities	CSA (n=24)			GMA (n=10)			p-value (*)
	PRE	POST	Delta	PRE	POST	Delta	
VO _{2max} (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	26.5 ± 5.2	29.0 ± 5.1	2.6	18.9 ± 4.0	19.0 ± 4.2	0.1	0.001 *
Grip (Kg)	43.86 ± 18.10	46.94 ± 20.07	3.08	36.44 ± 11.39	37.35 ± 10.35	0.91	0.435
Timed Up and Go (sec)	5.26 ± 0.67	5.13 ± 0.57	0.13	6.34 ± 1.03	6.36 ± 1.07	0.02	0.053 *
10 meter walk test (sec)	4.57 ± .67	4.36 ± 0.73	-0.22	5.59 ± 0.90	5.32 ± 0.91	-0.27	0.872
6 min walk test (m)	619 ± 63	640 ± 54	21	536 ± 83	560 ± 83	24	0.335

Values are reported as mean ± SD

*p-values are ANCOVAs on absolute deltas adjusted for age and baseline value, significant at p ≤ 0.05

Physical intervention triggered distinct changes in VO₂ max and TUG between groups.

Table V. **Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)**

BDNF serum	CSA (n=24)			GMA (n=10)			<i>p</i> -value (*)
	PRE	POST	Delta	PRE	POST	Delta	
BDNF (pg/ml)	1159.8 ± 1498.6	525.7 ± 551.4	-634.1	694.5 ± 864.7	1886.4 ± 1546	1191.8	< 0.001*

Values are reported as mean ± SD

**p*-value is ANCOVA on absolute deltas adjusted for age and baseline value, significant at $p \leq 0.05$

Elevated levels of serum BDNF following GMA intervention.

Table VI. **Sub-analysis of brain-derived neurotrophic factor results ≤ 1500 pg/ml at baseline**

BDNF serum	CSA (n=16)			GMA (n=8)			<i>p</i> -value (*)
	PRE	POST	Delta	PRE	POST	Delta	
BDNF ≤ 1500 (pg/ml)	239.2 ± 343.7	437 ± 400.2	197.8	315.7 ± 358.3	1328.6 ± 1135.3	1012.9	0.04*

Values are reported as mean ± SD

**p*-value is ANCOVA on absolute deltas adjusted for age and baseline value, significant at $p \leq 0.05$

Table VII. Training programs

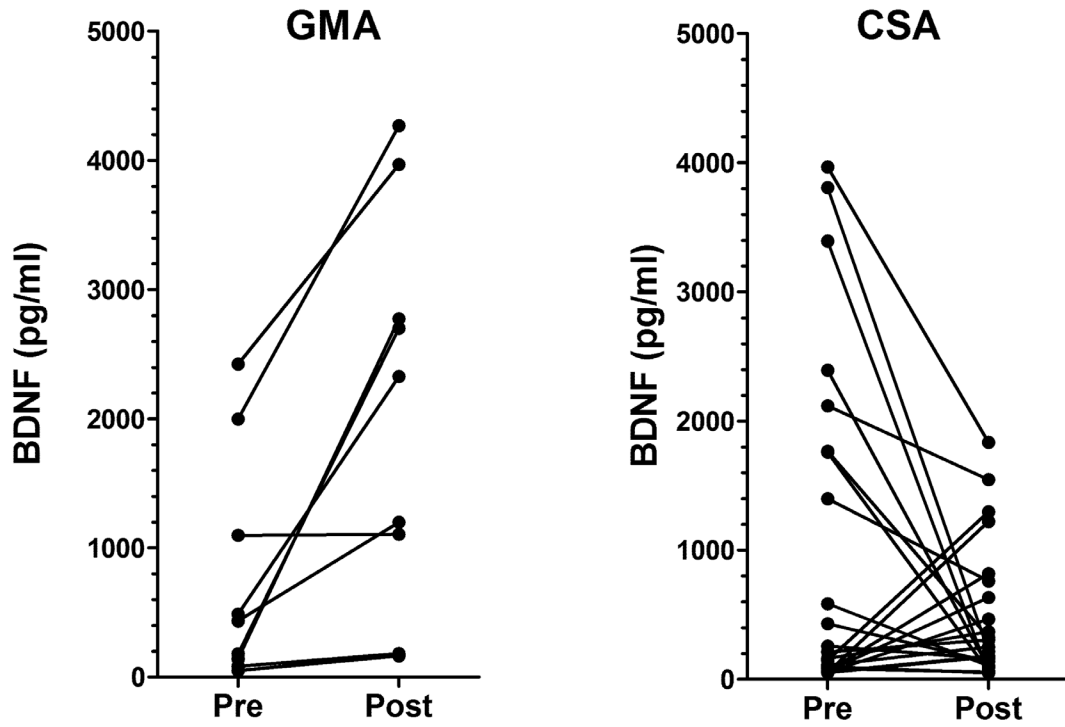
Combined Strength and Aerobic group (CSA)

Exercise	Duration	Training day
Warm-up	10 minutes	Monday Wednesday Friday
Interval training Alternation between 15s 100% MAP (maximal aerobic power) /15s 60% MAP	4-7 minutes	Monday Friday
Continuous training 20 minutes at 60% MAP for sessions 1-12/65% for sessions 13-24	20 minutes	Wednesday
Strength training Maximal strength 4-8 RM (repetition maximum) Endurance strength (12-20 rep)	Depends on amount of repetition	Monday Wednesday Friday

Gross-Motor Ability group (GMA)

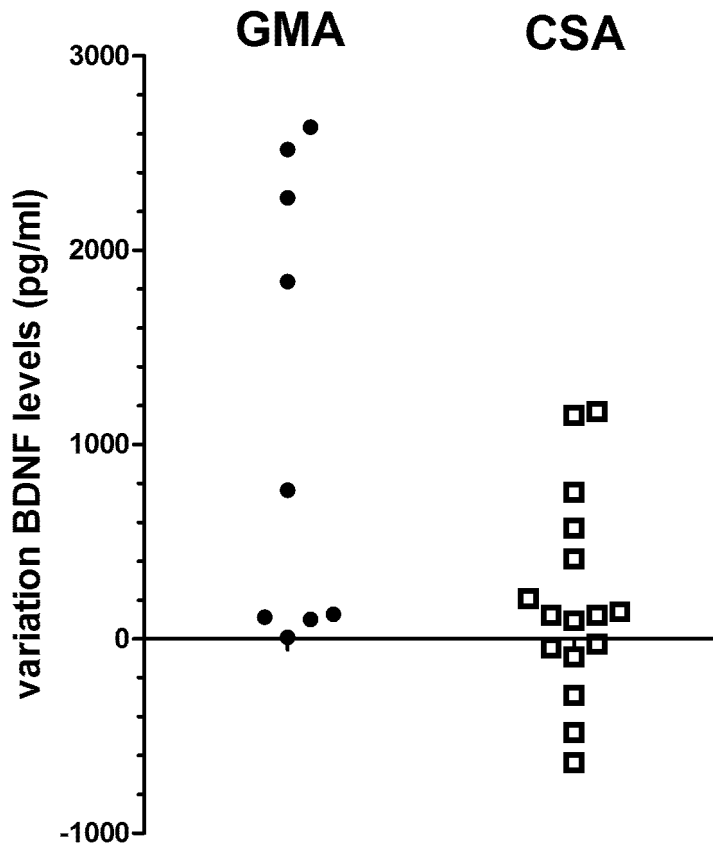
Exercise	Accessory	Sessions
Warm-up (10 minutes)	None	1-24
Breathing exercises (lying down)	Yoga mat	1-24
Relaxation exercises (lying down)	Yoga mat	1-24
Joint mobilization exercises	None	1-6
Static stretching (standing, seated or lying down)	Chair or yoga mat	1-6
Locomotion exercises: series of obstacles while carrying different objects	Ball	7-15
Ball manipulation	Ball	16-24
Juggling lessons	Balls, scarves	16-24
Gross motor development games (throwing a ball to basket)	Basket, ball	16-24

Figure 1. Pre/post intervention BDNF serum levels in older adults*



Legend: Each dot represents one participant

Figure 2. BDNF serum variation (post-pre) presenting baseline level of ≤ 1500 pg/ml in older adults



Legend: Each mark represents one participant offering BDNF serum baseline level of ≤ 1500 pg/ml.

3.0 DISCUSSION

3.1 Résultats

3.1.1 Changements significatifs du VO_{2max}, TUG et BDNF

Les effets physiques et cognitifs des entraînements cardio-vasculaires et musculaires sont bien documentés dans la littérature scientifique [22, 73, 186, 193, 194]. C'est pourquoi nous nous attendions à des résultats similaires à ceux obtenus pour les valeurs de VO₂ max et de TUG. L'exercice physique augmente le niveau de VO₂ max et améliore le temps de TUG, comme observé dans le groupe CSA [195, 196].

En ce qui a trait aux résultats de BDNF, seulement le groupe GMA a enregistré une élévation significative due à l'entraînement. Systématiquement tous les participants GMA, qui étaient soumis à des exercices de flexibilité et d'habiletés motrices, ont augmenté leur concentration sérique du BDNF, contrairement aux résultats du groupe CSA qui sont plutôt divisés. Cette augmentation caractérisée du niveau sérique BDNF, du groupe GMA, corrèle avec les résultats publiés par d'autres équipes et qui relient la pratique d'entraînement de flexibilité et d'étirements actifs à une augmentation du BDNF [160, 161]. En ce qui concerne les variations du groupe CSA, elles peuvent potentiellement être expliquées par différentes hypothèses.

3.1.2 Effets potentiels des types d'entraînement sur les niveaux de BDNF

Types d'entraînement

Tout d'abord, tel qu'expliqué dans l'introduction (section 1.3.4), le BDNF est sensible au type d'entraînement imposé. En effet, la littérature scientifique rapporte des études observant une variété de protocoles d'exercices ne démontrant aucun changement significatif du BDNF

sérique et plasmatique chez les personnes âgées. Par exemple, aucun changement de concentration plasmique du BDNF n'a été observé dans un échantillon de personnes âgées de 60 ans et plus, ayant suivi un entraînement aérobic de 6 mois à raison de 4 fois semaine [197]. Une autre équipe a mesuré le taux plasmique et sérique du BDNF dans un échantillon de personnes âgées de plus de 60 ans ayant participé à un entraînement sur tapis roulant pendant 3 mois et n'a observé aucun changement significatif de BDNF [198]. D'autre part, une étude dévoilant un entraînement en résistance de 12 semaines chez un groupe d'ainés ne rapporte pas de différence significative sur le taux sérique de BDNF entre le groupe contrôle et le groupe entraîné [199]. Ruiz et collègues ont utilisé le même type d'entraînement que celui prescrit au groupe CSA, soit un protocole mixte (aérobic et musculation) de 8 semaines, chez des personnes âgées; ils n'ont observé aucun changement significatif au niveau des concentrations sériques du BDNF [157]. Nos résultats obtenus pour le groupe CSA sont donc similaires à ceux rapportés par ces études. Ces conclusions démontrent donc que des résultats non-significatifs, comme ceux du groupe CSA, ont déjà été enregistrés par d'autres chercheurs. Ce type d'exercice mixte, malgré la variation du volume des pratiques, ne cause pas de changements notables des niveaux de BDNF en périphérie.

Interférence

Plus spécifiquement à l'entraînement mixte, il se peut que les résultats BDNF du groupe CSA s'expliquent par l'interférence des mécanismes stimulés par la combinaison des exercices en résistance et aérobic. C'est-à-dire que la superposition des changements moléculaires qui sont produits par chaque entraînement créerait un conflit de réponses moléculaires et déséquilibrerait alors la production finale du BDNF. Pour l'instant, ce phénomène est plutôt rattaché aux performances en puissances des athlètes. Toutefois, deux revues de littérature

confirment le besoin de poursuivre les recherches [200, 201]. Fyfe et collègues rajoutent aussi que les mécanismes moléculaires s'y rattachant sont encore très méconnus et que l'effet d'interférence serait plus présent chez les participants soumis à un entraînement à long terme [201]. Aucune étude sur l'effet de l'interférence sur les niveaux de BDNF ou chez les personnes âgées n'est encore disponible. Sachant que certaines études sur l'exercice physique chez les personnes âgées durent plusieurs mois ou quelques années, il serait important de voir si ce phénomène d'interférence est présent.

Apprentissage moteur

Tel que mentionné dans la section 1.1.3.1 de l'introduction, une des composantes affaiblies par l'avancement en âge est l'équilibre. D'ailleurs des exercices physiques sont souvent recommandés pour contrer les chutes [78]. Lors du vieillissement, une plus grande activation neurologique est sollicitée pour compléter des tâches simples, telles que la marche [189, 190]. Par exemple, plus une personne vieillit, plus l'exécution de plusieurs tâches simples simultanément est exigeante neurologiquement et physiquement [189, 190].

Habilités motrices

Le maintien d'un équilibre sain s'assure par le bon fonctionnement de parties sous-corticales spécifiques du cerveau. Par exemple, les ganglions de la base et le cervelet assurent l'harmonie de l'équilibre et de la coordination des mouvements volontaires chez l'humain [202, 203]. Une revue de littérature publiée en 2013 confirme la présence de BDNF dans les structures motrices, comme les ganglions de la base et le cervelet, et explore son rôle modulateur de survie neuronale[204].

Les résultats GMA poussent à croire que le BDNF serait modulé par les mécanismes de développement moteur. Cela expliquerait aussi le delta négatif moyen du groupe CSA, qui

étant restreint à un vélo stationnaire, n'aurait pas l'opportunité de produire de grands mouvements. Le fait que le développement des habilités motrices augmente les niveaux de BDNF en périphérie pourrait possiblement aussi expliquer pourquoi certains groupes ont démontré que l'exercice aérobic chez les personnes âgées s'accompagne d'augmentations des niveaux sériques de BDNF [72, 83].

Bref, étant donné la plus grande demande physiologique et mentale que requièrent les exercices simples pour les personnes âgées, les études observant des exercices où les facultés motrices sont stimulées, comme la stabilité posturale, la coordination des gestes ou encore l'orientation spatiale, devraient en fait être favorisés pour leurs effets bénéfiques d'entraînement moteur.

3.2 Futures recherches : Genre, Val66Met, cortisol, ELISA et structures des groupes

Notre étude comporte quelques limitations qui serviront ici à justifier les recommandations pour des futurs projets de recherche.

Genre

Tout d'abord, un plus grand échantillon serait requis. Il est aussi important d'assurer un équilibre entre le nombre de femmes et d'hommes pour chaque groupe. D'ailleurs, Baker et collègues ont suivi un groupe de personnes âgées accomplissant des étirements de flexibilité et ont observé une différence significative sur les taux plasmiqes de BDNF, entre les hommes et les femmes [197]. Notre échantillonnage étant trop limité pour faire de telles analyses, il serait toutefois pertinent de prendre en compte cette variable pour une cohorte future plus large.

Val66Met

Il serait essentiel de déterminer si certains de nos participants portent l'allèle Val66Met pour le BDNF; ceci nous permettrait d'évaluer l'impact de cette mutation dans chaque groupe. En ce moment, nous ne pouvons pas éliminer la contribution de cette différence génétique dans l'analyse de nos résultats. Plus particulièrement, cette recommandation s'avère pertinente pour les cohortes impliquées dans les études effectuées au CRIUGM. Particulièrement car la majorité des participants sont principalement d'origine Caucasienne, et tel que mentionné dans l'introduction, cette prévalence du polymorphisme touche entre 19 et 25% des Caucasiens.

Cortisol

Obtenir une mesure biologique du niveau de stress, comme le cortisol, offrirait une plus grande précision pour les prochaines études et aiderait à évaluer la possibilité de l'effet reposant des exercices de relaxation utilisé dans l'étude présentée dans la section 2.3 Manuscrit Scientifique. En effet, il a été démontré que le stress diminue les taux plasmiqes et sériques de BDNF, autant dans les modèles animaux que lors des études effectuées sur des échantillons humains [181, 182]. Une étude chez les rats suggère que le stress affecte le taux de BDNF présent dans des structures touchant la cognition, comme l'hippocampe et l'amygdale [205]. Des travaux ont documenté que le type d'entraînement physique influence la concentration de cortisol en périphérie. Baker et collègues ont comparé les niveaux plasmiqes de cortisol chez des personnes âgées qui effectuaient des exercices d'aérobic et d'autres qui effectuaient des étirements pendant 6 mois. Ils ont noté que les hommes du groupe d'étirements avaient des niveaux significativement plus bas de cortisol en comparaison à ceux du groupe d'exercices d'aérobies [197]. Au contraire, les entraînements à haute-intensité augmentent le taux de cortisol plasmiqes [206]. L'ajout d'une mesure de stress juste

et validée permettrait d'étudier d'autres impacts des séances d'exercices dans les cohortes de participants âgées de 65 et plus et de contrôler pour son effet sur le BDNF.

Trousses de détection du BDNF

La trousse de détection par ELISA utilisée pour détecter les niveaux de BDNF peut aussi influencer les résultats. Ayant analysé six trousse commerciales, Polacchini et collègues recommandent deux trousse en particulier, soit Biosensis et A viscera-Bioscience, qui démontrent une reproductibilité stable et un temps d'exécution plus rapide que les quatre autres trousse testées [207]. De plus, les niveaux de BDNF peuvent aussi être analysés dans des échantillons de salive; cette approche représente une alternative intéressante pour les participants peu à l'aise avec les prises de sang [208]. Il serait donc important de choisir l'une des deux trousse recommandées pour les prochaines analyses.

Recommandations pour études futures

Finalement, lors d'une prochaine étude sur les effets de différents types d'entraînements sur le taux sérique de BDNF il serait pertinent de diviser les échantillons de personnes âgées en trois groupes différents :

- **Groupe 1** : Ce groupe adopterait un protocole d'aérobie sur vélo stationnaire à intensité moyenne, afin d'éviter l'élévation du taux de cortisol et les mouvements moteurs.
- **Groupe 2** : Ce groupe participerait à des sessions de marche active à intensité moyenne. Cela permettrait de comparer l'impact d'entraînement cardio-vasculaire assis vs. debout sur le taux sérique de BDNF (Groupe 1 vs. Groupe 2).
- **Groupe 3** : Ce groupe utiliserait plusieurs accessoires de cirque pour développer leurs habilités motrices (assiettes chinoises, diabolo, jonglerie). Les participants

exécuteraient la première moitié des sessions en position assise. Puis, la dernière moitié des sessions se réaliserait debout et présenterait des exercices de haute difficulté comme le déplacement en monocycle, ou encore la marche d'équilibre sur un fil suspendu. Cela permettrait d'isoler le facteur d'équilibre et de coordination requise lorsqu'une personne âgée est en mouvement.

Cette structure de recherche évaluerait ainsi le rôle de l'équilibre, de l'entraînement moteur et de l'entraînement uniquement aérobie sur la concentration sérique du BDNF. Un échantillon sérique de BDNF serait récolté après la réalisation de la moitié des sessions, pour tous les groupes (avant que le Groupe 3 commence les exercices debout). Il serait aussi intéressant de rajouter une composante d'imagerie cérébrale lorsque les participants exécutent les interventions afin de clarifier quelles régions du cerveau sont activées. La spectroscopie proche infrarouge transportable serait probablement la meilleure option, car elle permet au participant de bouger librement, tout en récoltant les données cérébrales. Ainsi les chercheurs pourraient mesurer l'intensité et la localisation des activations cérébrales reliée à chaque type d'exercices.

4.0 CONCLUSION

4.1 Vieillesse

Le vieillissement affecte des centaines de millions et bientôt des milliards de gens partout dans le monde. La société canadienne d'Alzheimer indique que d'ici 2031, le nombre de Canadiens affectés par une démence se situera à environ 1.4 million personnes au pays [209]. Comme toutes les autres étapes de la vie, l'humain doit accepter ce qu'il ne peut changer et apprendre à s'ajuster à la réalité qu'est le vieillissement. Cependant, malgré l'apparition de faiblesses généralisées, la personne âgée a le pouvoir de prévenir et de ralentir les effets du vieillissement moins désirables, comme un déclin physique et cognitif.

4.2 Exercice physique

L'exercice physique est l'une des solutions les plus prometteuses pour encourager un meilleur vieillissement. Il peut être pratiqué et adapté à toutes les situations [210]. Les exercices varient quant à leurs types et intensités. Il existe maintes manières de s'entraîner. Même une personne de 60 ans et plus, ayant longtemps adopté un style de vie sédentaire, gagne à débiter un entraînement régulier et assidu. Les recherches démontrent que des changements physiologiques, psychologiques et structuraux sont détectables après quelques semaines seulement d'exercices [22, 52, 59, 64, 84]. Bref, l'exercice physique est primordial pour un vieillissement sain et fructueux. Voir Table III pour un résumé d'études observant les effets d'exercice physique sur le BDNF chez les personnes âgées.

Tel que mentionné au courant de l'introduction, le bénévolat et une vie sociale active jouent tous deux des rôles-clés au sein d'un vieillissement en santé [43, 46, 47]. Sachant aussi que le gouvernement canadien investit plusieurs millions de dollars dans des programmes qui

visent à améliorer la vie des aînés [48], je recommande fortement la création de groupes d'activité physique organisés par les personnes âgées, pour les personnes âgées. Ces groupes pourraient se rencontrer 2 ou 3 fois par semaine. Grâce à l'aide des subventions du gouvernement, ces groupes pourraient engager des professionnels spécialisés dans différents sports et ainsi en essayer un nouveau à tous les quelques mois. Cela encouragerait un apprentissage moteur constant et réduirait l'isolement social par la pratique des sports d'équipe. Ayant la chance de côtoyer des experts, le risque de blessures serait grandement réduit et l'adaptation à un niveau de difficulté approprié serait aussi mieux contrôlée.

4.3 BDNF

La recherche sur le BDNF est présentement en phase exploratoire. Cela s'exprime par le manque de normes internationales et l'instabilité des variétés de facteurs affectant les niveaux de BDNF, tels que la variable génétique Val66Met, la nutrition, les maladies mentales, le vieillissement, l'heure de l'échantillonnage de sang, etc.

Cependant, si les prochaines études établissaient le lien entre le développement d'habiletés motrices et l'élévation des niveaux sériques du BDNF, cela permettrait une révolution des programmes d'exercices recommandés aux aînés. En effet, l'implémentation d'exercices d'habiletés motrices dévoilerait une nouvelle possibilité de progrès pour les personnes âgées à mobilité réduite. Elles bénéficieraient d'une amélioration de leur santé psychologique et cognitive, malgré leur handicap. Une meilleure compréhension du lien entre les démences et le taux de BDNF permettrait aussi l'évolution des pratiques de diagnostics cliniques. Par exemple, les résultats des niveaux sériques du BDNF pourraient devenir un outil supplémentaire pour les gériatres tentant de détecter une démence à un stade précoce.

En conclusion, le BDNF est une protéine très captivante étant donné ses effets neurotrophiques. Cependant, encore maintes études doivent être faites de manière exhaustive avant de pouvoir bien comprendre son fonctionnement et la manière optimale pour l'utiliser à son potentiel maximal. Le BDNF a un avenir prometteur comme bio-marqueur de santé cognitive chez les personnes âgées. En espérant qu'une fois les liens scientifiquement proprement établis entre celui-ci et ses réelles répercussions, son utilisation sera pratique et répandue dans le monde médical.

Table III. Articles traitant des effets de l'exercice physique sur le BDNF chez les personnes âgées

Auteurs, date publication	Échantillon/moyenne age	Type d'exercice physique	Analyse	Concentration BDNF
1.Coelho et al. 2012	48 F, 71 ans	Résistance: 3/sem x 10 sem	plasma	↑
3.Erickson et al. 2011	60 H & F, 66.6 ans	Groupe 1: Marche (aérobie) Groupe 2: Étirements, 3/sem x 52 sem	sérum	↑↑
4.Fragala et al. 2014	25 H & F, 70,6 ans	Group 1: Exercise en résistance 2/sem x 6 sem	sérum	↓
5.Laske et al. 2010	F: 35 MD, 20 sains, 60 ans	1 session de 30 minutes sur tapis roulant	sérum	MD ↑
6.Levinger et al. 2008	49 H & F, 50.9 ans	Résistance: 3/sem x 10 sem	plasma	×
7.Pal et al. 2014	37 H, 40-50 ans	Yoga: 6/sem x 12 sem	plasma	↑
8.Rahe at al. 2015	68 H & F, 68.4 ans	3 groupes (1 entraînement physique + cognitif) 2/sem x 7 sem	plasma	↑
9.Ruscheweyh et al. 2011	41 H & F, 60.2 ans	Groupe 1: Marche avec bâton (aérobie) Groupe 2: Gymnastique, 5/sem x 24 sem	sérum	<i>Tendance</i> ↑
10.Vaughan et al. 2014	25 F, 65-75 ans	Combiné (aérobie, résistance, motricité) 2/sem x 16 sem	plasma	↑

Références :

1. Voir [211]
2. Voir [212]
3. Voir [83]
4. Voir [159]
5. Voir [213]
6. Voir [214]
7. Voir [160]
8. Voir [215]
9. Voir [72]
10. Voir [162]

5.0 Bibliographie

1. Lopez-Otin, C., et al., *The hallmarks of aging*. Cell, 2013. **153**(6): p. 1194-217.
2. Partridge, L. and M. Mangel, *Messages from mortality: the evolution of death rates in the old*. Trends in Ecology & Evolution, 1999. **14**(11): p. 438-442.
3. Rowe, J. and R. Kahn, *Human aging: usual and successful*. Science, 1987. **237**(4811): p. 143-149.
4. Morley, J.E., *A Brief History of Geriatrics*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2004. **59**(11): p. 1132-1152.
5. Jeste, D.V., C.A. Depp, and I.V. Vahia, *Successful cognitive and emotional aging*. World Psychiatry, 2010. **9**(2): p. 78-84.
6. Scahill, R.I., et al., *A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging*. Archives of Neurology, 2003. **60**(7): p. 989-994.
7. Kriegsman, D.M.W., D.J.H. Deeg, and W.A.B. Stalman, *Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning: the Longitudinal Aging Study Amsterdam*. Journal of Clinical Epidemiology, 2004. **57**(1): p. 55-65.
8. Kowalczyk, D., *Defining Age with Different Perspectives: Definitions & Examples*, in *Psychology 108: Psychology of Adulthood and Aging*, P. courses, Editor. Unknown, Study.com.
9. *Les soins de santé au Canada 2011: regard sur les personnes âgées et le vieillissement*. 2011, Institut canadien d'information sur la santé: Ottawa (Ontario).
10. Martin, A.S., et al., *Associations of self-perceived successful aging in young-old versus old-old adults*. International psychogeriatrics / IPA, 2015. **27**(4): p. 601-609.
11. Ansah, J.P., et al., *Projection of Young-Old and Old-Old with Functional Disability: Does Accounting for the Changing Educational Composition of the Elderly Population Make a Difference?* PLoS ONE, 2015. **10**(5): p. e0126471.
12. Langley, L.K., et al., *Timing of Reflexive Visuospatial Orienting in Young, Young-Old, and Old-Old Adults*. Attention, perception & psychophysics, 2011. **73**(5): p. 1546-1561.
13. Neugarten, B.L., *Age groups in American society and the rise of the young-old*. The Annals of the American Academy of Political and Social Science, 1974. **415**(1): p. 187-198.
14. Wolkove, N., et al., *Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people*. Canadian Medical Association Journal, 2007. **176**(9): p. 1299-1304.
15. *Definition of an older or elderly person*. Health statistics and information systems 2016 [cited 2016; Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>].
16. Aldwin, C.M., et al., *Health, behavior, and optimal aging: A life span developmental perspective*. Handbook of the psychology of aging, 2006. **6**: p. 85-104.
17. *Le bilan démographique du Québec*. 2015, Gouvernement du Québec, Institut de la statistique du Québec: Québec, Québec.
18. Waldron, I. and S. Johnston, *Why do women live longer than men?* J Human Stress, 1976. **2**(2): p. 19-30.

19. Besdine, R.W. and D. Wu, *Aging of the human nervous system: what do we know?* Med Health R I, 2008. **91**(5): p. 129-31.
20. Raz, N., et al., *Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers.* Cerebral cortex, 2005. **15**(11): p. 1676-1689.
21. Price, J.L., et al., *The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease.* Neurobiology of Aging, 1991. **12**(4): p. 295-312.
22. Bherer, L., K.I. Erickson, and T. Liu-Ambrose, *A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults.* J Aging Res, 2013. **2013**: p. 657508.
23. Esiri, M.M., *Ageing and the brain.* The Journal of Pathology, 2007. **211**(2): p. 181-187.
24. Shaw, M.E., et al., *Age-related cortical thinning in cognitively healthy individuals in their 60s: the PATH Through Life study.* Neurobiol Aging, 2016. **39**: p. 202-9.
25. Raz, N., et al., *Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences.* Neuroimage, 2010. **51**(2): p. 501-11.
26. Connor, J.R., et al., *Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease.* Journal of Neuroscience Research, 1992. **31**(2): p. 327-335.
27. Terman, A. and U.T. Brunk, *Lipofuscin: mechanisms of formation and increase with age.* Apmis, 1998. **106**(2): p. 265-76.
28. Cuervo, A.M., *Autophagy and aging: keeping that old broom working.* Trends in genetics : TIG, 2008. **24**(12): p. 604-612.
29. Albert, M.S., et al., *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* Alzheimers Dement, 2011. **7**(3): p. 270-9.
30. Buerger, K., et al., *CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease.* Brain, 2006. **129**(Pt 11): p. 3035-41.
31. Reuter-Lorenz, P.A. and D.C. Park, *Human Neuroscience and the Aging Mind: A New Look at Old Problems.* The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 2010. **65B**(4): p. 405-415.
32. Basak, C. and M.A. O'Connell, *To Switch or Not to Switch: Role of Cognitive Control in Working Memory Training in Older Adults.* Front Psychol, 2016. **7**: p. 230.
33. Park, D.C. and P. Reuter-Lorenz, *The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding.* Annu Rev Psychol, 2009. **60**: p. 173-96.
34. Gustafson, L., *What is dementia?* Acta Neurologica Scandinavica, 1996. **94**(s168): p. 22-24.
35. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5 ed. 2013, USA: American Psychiatric Association.
36. *NINDS Dementia Information Page.* 2016 [cited 2016 August 2nd].
37. Schneider, L.S., et al., *Heterogeneity of Treatment Response to Citalopram for Patients With Alzheimer's Disease With Aggression or Agitation: The CitAD Randomized Clinical Trial.* Am J Psychiatry, 2016: p. appiajp201515050648.
38. Miller, B.L., et al., *Aggressive, socially disruptive and antisocial behaviour associated with fronto-temporal dementia.* Br J Psychiatry, 1997. **170**: p. 150-4.

39. Proulx, G. *Déficiences cognitives et démences*. 2009 [cited 2016 2 août]; Available from: <http://www.cpa.ca/lapsychologiepeutvousaider/deficiencescognitivesetdemence/>.
40. *Depression in Elderly*. 2010, La société pour les troubles de l'humeur du Canada: Canada. p. 1.
41. *Mood disorders, by age group and sex*. 2016, Statistiques Canada.
42. *Quick Facts: Mental illness and addiction in Canada*. 2009, La société pour les troubles de l'humeur du Canada: Canada. p. 6.
43. *Portrait statistique de la santé mentale des Québécois*. 2012, Institut de la statistique du Québec- Gouvernement du Québec, Institut de la statistique du Québec: Québec, Québec. p. 29.
44. Stone, A.A., et al., *A snapshot of the age distribution of psychological well-being in the United States*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. **107**(22): p. 9985-9990.
45. Strawbridge, W.J., et al., *Successful aging: predictors and associated activities*. Am J Epidemiol, 1996. **144**.
46. Musick, M.A. and J. Wilson, *Volunteering and depression: the role of psychological and social resources in different age groups*. Social Science & Medicine, 2003. **56**(2): p. 259-269.
47. Li, C.-I., et al., *Successful aging defined by health-related quality of life and its determinants in community-dwelling elders*. BMC Public Health, 2014. **14**(1): p. 1-8.
48. *S'investir dans la collectivité*. Gouvernement du Canada-Mesures destinées aux aînées 2014 [cited 2016; Available from: <http://www.seniors.gc.ca/fra/rapport/index.shtml>].
49. DiPietro, L., *Physical activity in aging changes in patterns and their relationship to health and function*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2001. **56**(suppl 2): p. 13-22.
50. Heyn, P., B.C. Abreu, and K.J. Ottenbacher, *The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2004. **85**(10): p. 1694-1704.
51. Lista, I. and G. Sorrentino, *Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline*. Cell Mol Neurobiol, 2010. **30**(4): p. 493-503.
52. Physiology, C.S.o.E., *Canadian Physical Activity Guidelines*. 2012.
53. *Physical activity vs. Exercise: What's the Difference?* Fit life 2015; Available from: <http://www.acefitness.org/acefit/healthy-living-article/60/5460/physical-activity-vs-exercise-what-s-the/>.
54. *The Difference Between Physical Activity and Exercise*. Health Resources 2014 [cited 2016; Available from: <http://www.secondscount.org/heart-resources/heart-resources-detail?cid=5aace514-1d21-431d-b91f-9f7fa35fc3ad-.VsyXj5MrLaZ>].
55. Heyward, V.H. and A. Gibson, *Advanced fitness assessment and exercise prescription 7th edition*. 2014: Human kinetics.
56. Caspersen, C.J., K.E. Powell, and G.M. Christenson, *Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research*. Public Health Rep, 1985. **100**(2): p. 126-31.
57. Hendelman, D., et al., *Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field*. Medicine and science in sports and exercise, 2000. **32**(9 Suppl): p. S442-9.

58. *History of the first ancient olympic games*. Olympic games-Ancient Olympic Games 2016 [cited 2016; Available from: <http://www.olympic.org/content/olympic-games/ancient-olympic-games/history/>].
59. Chodzko-Zajko, W.J., *Exercise and physical activity for older adults*. Kinesiology Review, 2014. **3**(1): p. 101-106.
60. *History of the NSGA*. [cited 2016; Available from: <http://www.nsga.com/history.aspx>].
61. Paterson, D.H. and D. Warburton, *Review Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines*. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 2010. **7**(38): p. 1-22.
62. Taylor, A., et al., *Physical activity and older adults: a review of health benefits and the effectiveness of interventions*. Journal of sports sciences, 2004. **22**(8): p. 703-725.
63. Pahor, M., et al., *Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: The life study randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **311**(23): p. 2387-2396.
64. Netz, Y., et al., *Physical Activity and Psychological Well-Being in Advanced Age: A Meta-Analysis of Intervention Studies*. Psychology and Aging, 2005. **20**(2): p. 272-284.
65. King, A.C., C.B. Taylor, and W.L. Haskell, *Effects of differing intensities and formats of 12 months of exercise training on psychological outcomes in older adults*. Health Psychology, 1993. **12**(4): p. 292-300.
66. McAuley, E., et al., *Social Relations, Physical Activity, and Well-Being in Older Adults*. Preventive Medicine, 2000. **31**(5): p. 608-617.
67. *Établir sa fréquence cardiaque maximale et l'employer efficacement*. Habitudes de vie-Activité physique 2016 [cited 2016; Available from: <https://www.usherbrooke.ca/reussir-en-sante/habitudes-de-vie/activite-physique/frequence-cardiaque-max/>].
68. Vandewalle, H., *Consommation d'oxygène et consommation maximale d'oxygène : intérêts et limites de leur mesure*. Annales de Réadaptation et de Médecine Physique, 2004. **47**(6): p. 243-257.
69. Reed, J.L. and A.L. Pipe, *Practical Approaches to Prescribing Physical Activity and Monitoring Exercise Intensity*. Canadian Journal of Cardiology.
70. Brown, M., et al., *Low-Intensity exercise as a modifier of physical frailty in older adults*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2000. **81**(7): p. 960-965.
71. Wisløff, U., et al., *Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients a randomized study*. Circulation, 2007. **115**(24): p. 3086-3094.
72. Ruscheweyh, R., et al., *Physical activity and memory functions: an interventional study*. Neurobiol Aging, 2011. **32**(7): p. 1304-19.
73. Berryman, N., et al., *Multiple roads lead to Rome: combined high-intensity aerobic and strength training vs. gross motor activities leads to equivalent improvement in executive functions in a cohort of healthy older adults*. Age (Dordr), 2014. **36**(5): p. 9710.
74. Hwang, C.-L., et al., *Novel all-extremity high-intensity interval training improves aerobic fitness, cardiac function and insulin resistance in healthy older adults*. Experimental Gerontology, 2016. **82**: p. 112-119.

75. Gorostiaga, E.M., et al., *Uniqueness of interval and continuous training at the same maintained exercise intensity*. European journal of applied physiology and occupational physiology, 1991. **63**(2): p. 101-107.
76. Bloomer, R.J. and A.H. Goldfarb, *Anaerobic Exercise and Oxidative Stress: A Review*. Canadian Journal of Applied Physiology, 2004. **29**(3): p. 245-263.
77. Fiatarone, M.A., et al., *High-intensity strength training in nonagenarians: Effects on skeletal muscle*. JAMA, 1990. **263**(22): p. 3029-3034.
78. Rubenstein, L.Z., et al., *Effects of a group exercise program on strength, mobility, and falls among fall-prone elderly men*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2000. **55**(6): p. M317-M321.
79. Colcombe, S. and A.F. Kramer, *Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study*. Psychol Sci, 2003. **14**(2): p. 125-30.
80. Ahn, J.H., et al., *Long-Term Exercise Improves Memory Deficits via Restoration of Myelin and Microvessel Damage, and Enhancement of Neurogenesis in the Aged Gerbil Hippocampus After Ischemic Stroke*. Neurorehabil Neural Repair, 2016.
81. Gradari, S., et al., *Can Exercise Make You Smarter, Happier, and Have More Neurons? A Hormetic Perspective*. Front Neurosci, 2016. **10**.
82. Black, J.E., et al., *Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(14): p. 5568-72.
83. Erickson, K.I., et al., *Exercise training increases size of hippocampus and improves memory*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(7): p. 3017-3022.
84. Boucard, G.K., et al., *Impact of physical activity on executive functions in aging: a selective effect on inhibition among old adults*. J Sport Exerc Psychol, 2012. **34**(6): p. 808-27.
85. Smith, P.J., et al., *Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials*. Psychosom Med, 2010. **72**(3): p. 239-52.
86. Wong, C.N., et al., *Brain activation during dual-task processing is associated with cardiorespiratory fitness and performance in older adults*. Front Aging Neurosci, 2015. **7**.
87. Guiney, H. and L. Machado, *Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations*. Psychon Bull Rev, 2013. **20**(1): p. 73-86.
88. Prakash, R.S., et al., *Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain*. Front Hum Neurosci, 2011. **4**: p. 229.
89. Liu-Ambrose, T., et al., *Otago home-based strength and balance retraining improves executive functioning in older fallers: a randomized controlled trial*. J Am Geriatr Soc, 2008. **56**(10): p. 1821-30.
90. Cassilhas, R.C., et al., *The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly*. Med Sci Sports Exerc, 2007. **39**(8): p. 1401-7.
91. Roig, M., et al., *The effects of cardiovascular exercise on human memory: A review with meta-analysis*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013. **37**(8): p. 1645-1666.
92. Rasmussen, P., et al., *Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise*. Exp Physiol, 2009. **94**(10): p. 1062-9.

93. Leibrock, J., et al., *Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor*. Nature, 1989. **341**(6238): p. 149-52.
94. Barde, Y.A., D. Edgar, and H. Thoenen, *Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain*. Embo j, 1982. **1**(5): p. 549-53.
95. Vilar, M. and H. Mira, *Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles*. Front Neurosci, 2016. **10**: p. 26.
96. Matthews, V.B., et al., *Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase*. Diabetologia, 2009. **52**(7): p. 1409-18.
97. Maisonpierre, P.C., et al., *Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations*. Genomics, 1991. **10**(3): p. 558-68.
98. Binder, D.K. and H.E. Scharfman, *Brain-derived Neurotrophic Factor*. Growth Factors, 2004. **22**(3): p. 123-31.
99. MacQueen, G.M., et al., *Performance of heterozygous brain-derived neurotrophic factor knockout mice on behavioral analogues of anxiety, nociception, and depression*. Behavioral Neuroscience, 2001. **115**(5): p. 1145-1153.
100. Mowla, S.J., et al., *Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor*. J Biol Chem, 2001. **276**(16): p. 12660-6.
101. Matsumoto, T., et al., *Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF, not pro-BDNF*. Nat Neurosci, 2008. **11**(2): p. 131-133.
102. Haubensak, W., et al., *BDNF-GFP containing secretory granules are localized in the vicinity of synaptic junctions of cultured cortical neurons*. Journal of Cell Science, 1998. **111**(11): p. 1483-1493.
103. Mowla, S.J., et al., *Differential sorting of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons*. J Neurosci, 1999. **19**(6): p. 2069-80.
104. von Bartheld, C.S., X. Wang, and R. Butowt, *Anterograde axonal transport, transcytosis, and recycling of neurotrophic factors: the concept of trophic currencies in neural networks*. Mol Neurobiol, 2001. **24**(1-3): p. 1-28.
105. Yang, J., et al., *Neuronal release of proBDNF*. Nat Neurosci, 2009. **12**(2): p. 113-115.
106. Ethell, I.M. and D.W. Ethell, *Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: Synaptic functions and targets*. Journal of Neuroscience Research, 2007. **85**(13): p. 2813-2823.
107. Gray, K. and V. Ellis, *Activation of pro-BDNF by the pericellular serine protease plasmin*. FEBS Letters, 2008. **582**(6): p. 907-910.
108. Lieber, R.L., *Skeletal muscle structure, function, and plasticity*. 2002: Lippincott Williams & Wilkins.
109. Kim, J.-Y., et al., *Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle*. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 2000. **279**(5): p. E1039-E1044.
110. Mousavi, K. and B.J. Jasmin, *BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation*. J Neurosci, 2006. **26**(21): p. 5739-49.
111. Young, A.P. and A.J. Wagers, *Pax3 induces differentiation of juvenile skeletal muscle stem cells without transcriptional upregulation of canonical myogenic regulatory factors*. Journal of cell science, 2010. **123**(15): p. 2632-2639.

112. Seale, P., *Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells*. Cell, 2000. **102**: p. 777-786.
113. Sambasivan, R., et al., *Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration*. Development, 2011. **138**(17): p. 3647-3656.
114. Relaix, F., et al., *A Pax3/Pax7-dependent population of skeletal muscle progenitor cells*. Nature, 2005. **435**(7044): p. 948-953.
115. Kerschensteiner, M., et al., *Activated Human T Cells, B Cells, and Monocytes Produce Brain-derived Neurotrophic Factor In Vitro and in Inflammatory Brain Lesions: A Neuroprotective Role of Inflammation?* J Exp Med, 1999. **189**(5): p. 865-70.
116. Meyer, M., et al., *Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA*. J Cell Biol, 1992. **119**(1): p. 45-54.
117. Wilhelm, J.C., et al., *Cooperative roles of BDNF expression in neurons and Schwann cells are modulated by exercise to facilitate nerve regeneration*. J Neurosci, 2012. **32**(14): p. 5002-9.
118. Acheson, A., et al., *A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death*. Nature, 1995. **374**(6521): p. 450-3.
119. Tapia-Arancibia, L., et al., *New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease*. Brain Res Rev, 2008. **59**(1): p. 201-20.
120. Murer, M.G., Q. Yan, and R. Raisman-Vozari, *Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease*. Prog Neurobiol, 2001. **63**(1): p. 71-124.
121. Bhattacharyya, A., et al., *Trk receptors function as rapid retrograde signal carriers in the adult nervous system*. J Neurosci, 1997. **17**(18): p. 7007-16.
122. Pan, W., et al., *Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier*. Neuropharmacology, 1998. **37**(12): p. 1553-61.
123. Sartorius, A., et al., *Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats*. Pharmacopsychiatry, 2009. **42**(6): p. 270-6.
124. Klein, A.B., et al., *Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species*. Int J Neuropsychopharmacol, 2011. **14**(3): p. 347-53.
125. Polyakova, M., et al., *BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis*. Journal of Affective Disorders, 2015. **174**: p. 432-440.
126. Molendijk, M.L., et al., *Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484)*. Mol Psychiatry, 2014. **19**(7): p. 791-800.
127. Beaulieu, P., *Pharmacologie de la douleur*. 2005, Montreal, Quebec.
128. Begliomini, S., et al., *Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor*. Hum Reprod, 2007. **22**(4): p. 995-1002.
129. Bus, B.A.A., et al., *Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor*. Psychoneuroendocrinology, 2011. **36**(2): p. 228-239.
130. Hurley, L.L., et al., *Antidepressant-like effects of curcumin in WKY rat model of depression is associated with an increase in hippocampal BDNF*. Behav Brain Res, 2013. **239**: p. 27-30.

131. Rendeiro, C., et al., *Dietary Levels of Pure Flavonoids Improve Spatial Memory Performance and Increase Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor*. PLoS ONE, 2013. **8**(5): p. e63535.
132. Pizza, V., et al., *Neuroinflamm-aging and neurodegenerative diseases: an overview*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2011. **10**(5): p. 621-34.
133. Song, X., et al., *Protective Effect of Silibinin on Learning and Memory Impairment in LPS-Treated Rats via ROS-BDNF-TrkB Pathway*. Neurochem Res, 2016.
134. Egan, M.F., et al., *The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function*. Cell, 2003. **112**(2): p. 257-269.
135. Trajkovska, V., et al., *Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data*. Brain Res Bull, 2007. **73**(1-3): p. 143-9.
136. Petryshen, T.L., et al., *Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene*. Mol Psychiatry, 2010. **15**(8): p. 810-5.
137. Pezawas, L., et al., *The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology*. J Neurosci, 2004. **24**(45): p. 10099-102.
138. Hariri, A.R., et al., *Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance*. J Neurosci, 2003. **23**(17): p. 6690-4.
139. Kennedy, K.M., et al., *BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory*. Brain Res, 2015. **1612**: p. 104-17.
140. Miyajima, F., et al., *Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly*. Genes Brain Behav, 2008. **7**(4): p. 411-7.
141. Harris, S.E., et al., *The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with age-related change in reasoning skills*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(5): p. 505-13.
142. Gomar, J.J., et al., *Lack of neural compensatory mechanisms of BDNF val66met met carriers and APOE E4 carriers in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2016. **39**: p. 165-73.
143. Erickson, K.I., et al., *BDNF is Associated With Age-Related Decline in Hippocampal Volume*. J Neurosci, 2010. **30**(15): p. 5368-75.
144. Zhang, L., et al., *BDNF gene polymorphisms are associated with Alzheimer's disease-related depression and antidepressant response*. J Alzheimers Dis, 2011. **26**(3): p. 523-30.
145. Yasutake, C., et al., *Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006. **256**(7): p. 402-6.
146. Zuccato, C. and E. Cattaneo, *Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases*. Nat Rev Neurol, 2009. **5**(6): p. 311-22.
147. Bathina, S. and U.N. Das, *Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications*. Arch Med Sci, 2015. **11**(6): p. 1164-78.
148. Fujimura, H., et al., *Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation*. Thromb Haemost, 2002. **87**(4): p. 728-34.

149. Fernandes, B.S., et al., *Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies*. BMC Med, 2015. **13**: p. 289.
150. Baseri, B., et al., *Activation of signaling pathways following localized delivery of systemically administered neurotrophic factors across the blood-brain barrier using focused ultrasound and microbubbles*. Phys Med Biol, 2012. **57**(7): p. N65-81.
151. Elfving, B., P.H. Plougmann, and G. Wegener, *Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: Pitfalls and solutions*. Journal of Neuroscience Methods, 2010. **187**(1): p. 73-77.
152. Tsuchimine, S., et al., *Preanalysis storage conditions influence the measurement of brain-derived neurotrophic factor levels in peripheral blood*. Neuropsychobiology, 2014. **69**(2): p. 83-8.
153. Szuhany, K.L., M. Bugatti, and M.W. Otto, *A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor*. J Psychiatr Res, 2015. **60**: p. 56-64.
154. Adlard, P.A., et al., *The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise*. Neurosci Lett, 2004. **363**(1): p. 43-8.
155. Griffin, E.W., et al., *Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males*. Physiology and Behavior, 2011. **104**(5): p. 934-941.
156. Heijnen, S., et al., *Neuromodulation of Aerobic Exercise-A Review*. Front Psychol, 2015. **6**: p. 1890.
157. Ruiz, J.R., et al., *Resistance training does not have an effect on cognition or related serum biomarkers in nonagenarians: a randomized controlled trial*. Int J Sports Med, 2015. **36**(1): p. 54-60.
158. Schiffer, T., et al., *Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans*. Horm Metab Res, 2009. **41**(3): p. 250-4.
159. Fragala, M.S., et al., *Resistance exercise may improve spatial awareness and visual reaction in older adults*. J Strength Cond Res, 2014. **28**(8): p. 2079-87.
160. Pal, R., et al., *Age-related changes in cardiovascular system, autonomic functions, and levels of BDNF of healthy active males: role of yogic practice*. Age (Dordr), 2014. **36**(4): p. 9683.
161. Lee, M., W. Moon, and J. Kim, *Effect of yoga on pain, brain-derived neurotrophic factor, and serotonin in premenopausal women with chronic low back pain*. Evid Based Complement Alternat Med, 2014. **2014**: p. 203173.
162. Vaughan, S., et al., *The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial*. Age Ageing, 2014. **43**(5): p. 623-9.
163. Leckie, R.L., et al., *BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention*. Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 985.
164. Bherer, L., *Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise*. Ann N Y Acad Sci, 2015. **1337**: p. 1-6.
165. Kirk-Sanchez, N.J. and E.L. McGough, *Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives*. Clin Interv Aging, 2014. **9**: p. 51-62.

166. Schinder, A.F. and M. Poo, *The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity*. Trends Neurosci, 2000. **23**(12): p. 639-45.
167. Patterson, S.L., *Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1beta, BDNF and synaptic plasticity*. Neuropharmacology, 2015. **96**(Pt A): p. 11-8.
168. Erickson, K.I., D.L. Miller, and K.A. Roecklein, *The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF*. Neuroscientist, 2012. **18**(1): p. 82-97.
169. Wetmore, C., L. Olson, and A. Bean, *Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression and release from hippocampal neurons is mediated by non-NMDA type glutamate receptors*. The Journal of Neuroscience, 1994. **14**(3): p. 1688-1700.
170. Bekinschtein, P., et al., *BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(7): p. 2711-6.
171. Poduslo, J.F. and G.L. Curran, *Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF*. Brain Res Mol Brain Res, 1996. **36**(2): p. 280-6.
172. Erickson, K.I., et al., *Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume*. J Neurosci, 2010. **30**(15): p. 5368-75.
173. Ziegenhorn, A.A., et al., *Serum neurotrophins-A study on the time course and influencing factors in a large old age sample*. Neurobiology of Aging, 2007. **28**(9): p. 1436-1445.
174. Laske, C., et al., *Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2011. **14**(3): p. 399-404.
175. Buchman, A.S., et al., *Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults*. Neurology, 2016. **86**(8): p. 735-41.
176. Gunstad, J., et al., *Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated With Cognitive Function in Healthy Older Adults*. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 2008.
177. Cunha, A.B., et al., *Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes*. Neurosci Lett, 2006. **398**(3): p. 215-9.
178. Reinhart, V., et al., *Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from subjects with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder*. Neurobiology of Disease, 2015. **77**: p. 220-227.
179. Mattson, M.P., S. Maudsley, and B. Martin, *BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders*. Trends Neurosci, 2004. **27**(10): p. 589-94.
180. Zuccato, C. and E. Cattaneo, *Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases*. Nat Rev Neurol, 2009. **5**(6): p. 311-322.
181. Angelucci, F., et al., *BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure*. Brain and Cognition, 2014. **84**(1): p. 118-122.
182. Dell'Osso, L., et al., *Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2009. **33**(5): p. 899-902.
183. Cotman, C.W. and C. Engesser-Cesar, *Exercise Enhances and Protects Brain Function*. Exercise and Sport Sciences Reviews, 2002. **30**(2): p. 75-79.

184. Abizanda, P., et al., *Validity and usefulness of hand-held dynamometry for measuring muscle strength in community-dwelling older persons*. Arch Gerontol Geriatr, 2012. **54**(1): p. 21-7.
185. Podsiadlo, D. and S. Richardson, *The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons*. J Am Geriatr Soc, 1991. **39**(2): p. 142-8.
186. Berryman, N., et al., *Executive functions, physical fitness and mobility in well-functioning older adults*. Exp Gerontol, 2013. **48**(12): p. 1402-9.
187. Kervio, G., F. Carre, and N.S. Ville, *Reliability and intensity of the six-minute walk test in healthy elderly subjects*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(1): p. 169-74.
188. Elaine Little, C. and M. Woollacott, *Effect of attentional interference on balance recovery in older adults*. Exp Brain Res, 2014. **232**(7): p. 2049-60.
189. Schaefer, S., et al., *Walking in high-risk settings: do older adults still prioritize gait when distracted by a cognitive task?* Exp Brain Res, 2015. **233**(1): p. 79-88.
190. Lague-Beauvais, M., et al., *Shedding light on the effect of priority instructions during dual-task performance in younger and older adults: A fNIRS study*. Brain Cogn, 2015. **98**: p. 1-14.
191. Lommatzsch, M., et al., *The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma*. Neurobiol Aging, 2005. **26**(1): p. 115-23.
192. Lemos, J.R., Jr., et al., *Peripheral vascular reactivity and serum BDNF responses to aerobic training are impaired by the BDNF Val66Met polymorphism*. Physiol Genomics, 2016. **48**(2): p. 116-23.
193. Voelcker-Rehage, C. and C. Niemann, *Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013. **37**(9, Part B): p. 2268-2295.
194. Prakash, R.S., et al., *Cardiorespiratory Fitness and Attentional Control in the Aging Brain*. Front Hum Neurosci, 2010. **4**.
195. Kohrt, W.M., et al., *Effects of gender, age, and fitness level on response of VO₂max to training in 60-71 yr olds*. Journal of Applied Physiology, 1991. **71**(5): p. 2004-2011.
196. Huang, G., et al., *Controlled Endurance Exercise Training and VO₂max Changes in Older Adults: A Meta-Analysis*. Preventive Cardiology, 2005. **8**(4): p. 217-225.
197. Baker, L.D., et al., *Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial*. Arch Neurol, 2010. **67**(1): p. 71-9.
198. Maass, A., et al., *Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults*. Neuroimage, 2015.
199. Forti, L.N., et al., *Strength training reduces circulating interleukin-6 but not brain-derived neurotrophic factor in community-dwelling elderly individuals*. Age (Dordr), 2014. **36**(5): p. 9704.
200. Wilson, J.M., et al., *Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises*. J Strength Cond Res, 2012. **26**(8): p. 2293-307.
201. Fyfe, J.J., D.J. Bishop, and N.K. Stepto, *Interference between concurrent resistance and endurance exercise: molecular bases and the role of individual training variables*. Sports Med, 2014. **44**(6): p. 743-62.
202. Groenewegen, H.J., *The basal ganglia and motor control*. Neural plasticity, 2003. **10**(1-2): p. 107-120.

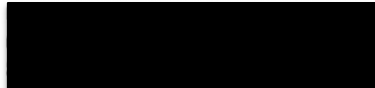
203. Doya, K., *Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control*. Current opinion in neurobiology, 2000. **10**(6): p. 732-739.
204. He, Y.Y., et al., *Role of BDNF in central motor structures and motor diseases*. Mol Neurobiol, 2013. **48**(3): p. 783-93.
205. Lakshminarasimhan, H. and S. Chattarji, *Stress Leads to Contrasting Effects on the Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor in the Hippocampus and Amygdala*. PLoS ONE, 2012. **7**(1): p. e30481.
206. Hill, E., et al., *Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect*. Journal of endocrinological investigation, 2008. **31**(7): p. 587-591.
207. Polacchini, A., et al., *A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 17989.
208. Mandel, A.L., H. Ozdener, and V. Utermohlen, *Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva*. Arch Oral Biol, 2009. **54**(7): p. 689-95.
209. *Dementia numbers in Canada*. 2016]; Available from: <http://www.alzheimer.ca/en/About-dementia/What-is-dementia/Dementia-numbers>.
210. Burke, G.L., et al., *Factors associated with healthy aging: the cardiovascular health study*. J Am Geriatr Soc, 2001. **49**.
211. Coelho, F.M., et al., *Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women*. Arch Gerontol Geriatr, 2012. **54**(3): p. 415-20.
212. Coelho, F.G., et al., *Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2014. **39**(2): p. 401-8.
213. Laske, C., et al., *Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2010. **13**(5): p. 595-602.
214. Levinger, I., et al., *BDNF, metabolic risk factors, and resistance training in middle-aged individuals*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(3): p. 535-41.
215. Rahe, J., et al., *Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success*. Front Aging Neurosci, 2015. **7**.

Annexe 1. Autorisations des droits d'auteurs



Québec, le 17 juin 2016

Madame Florence St-Onge
Étudiante en Sciences Biomédicales



**Objet : Autorisation de reproduire et de communiquer au public par télécommunication les tableaux et les figures, énumérés en annexe, du *Bilan démographique du Québec. Édition 2015* de l'Institut de la statistique du Québec.
N/D : 6189-16**

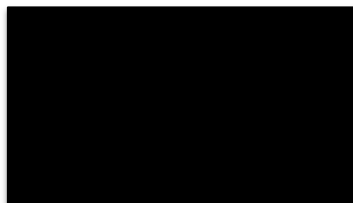
Madame,

Pour faire suite à votre demande du 13 juin 2016, relativement à l'objet cité en rubrique, je vous transmets l'autorisation de l'Institut de la statistique du Québec de reproduire et de communiquer au public, par télécommunication, les tableaux et figures énumérés en annexe dans votre mémoire de maîtrise qui sera publié sur le site Web Papyrus de l'Université de Montréal <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/2620>.

Cette autorisation irrévocable, sans limites de temps et de territoire, non exclusive et incessible est accordée à l'Université de Montréal à la condition suivante :

- que les sources soient mentionnées telles qu'identifiées en annexe.

Je vous prie de recevoir, Madame, mes meilleures salutations.



Québec 200, chemin Sainte-Foy Québec (Québec) G1R 5T4 Téléphone : 418 691-2409 Télécoleur : 418 691-2417 www.stat.gouv.qc.ca	Montréal 1200, avenue McGill College Montréal (Québec) H3B 4J8 Téléphone : 514 854-8686 Télécoleur : 514 873-4803
---	---

Annexe

Tableaux et figures	Sources
Figure 1.8 Proportion des grands groupes d'âge, Québec, 1961-2061	© Gouvernement du Québec, Institut de la statistique du Québec, 2015. © Statistique Canada, Recensements et estimations démographiques.
Figure 3.3 Contribution des groupes d'âge à l'augmentation de l'espérance de vie selon le sexe, Québec, 2000-2004 à 2010-2014	© Gouvernement du Québec, Institut de la statistique du Québec, 2015.
Tableau 3.7 Dix principales causes de décès (classification NCHS), Québec, 2011	© Gouvernement du Québec, Institut de la statistique du Québec, 2015.
Tableau 1.4 Population par grand groupe d'âge et par sexe, Québec, 1 ^{er} juillet 2015	© Statistique Canada, Estimations démographiques (septembre 2015), adapté par l'Institut de la statistique du Québec.