



HAL
open science

Effets de l'âge et de la maladie de Parkinson sur la marche : approche neurophysiologique

Isabelle Hoang

► **To cite this version:**

Isabelle Hoang. Effets de l'âge et de la maladie de Parkinson sur la marche : approche neurophysiologique. Sciences cognitives. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSE2083 . tel-03671215

HAL Id: tel-03671215

<https://theses.hal.science/tel-03671215v1>

Submitted on 18 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre NNT : 2021LYSE2083

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Opérée au sein de

L'UNIVERSITÉ LUMIÈRE LYON 2

École Doctorale : ED 476

Neurosciences et Cognition

Discipline : Neurosciences cognitives

Soutenue publiquement le 5 novembre 2021, par :

Isabelle HOANG

Effets de l'âge et de la maladie de Parkinson sur la marche.

Approche neurophysiologique.

Devant le jury composé de :

Stéphane PERREY, Professeur, Université de Montpellier, Président

Louis BHERER, Professeur des universités, Université de Montréal, Rapporteur

Chantal CHAVOIX, Chargée de recherche, INSERM, Rapporteur

Teodor DANAILA, Médecin neurologue, Hospices civils de Lyon, Examineur

Olivier BEAUCHET, Professeur, Université de Montréal, Examineur

Maud RANCHET, Chargée de recherche, Université Gustave Eiffel, Encadrante

Laurence PAIRE-FICOUT, Chargée de recherche, Université Gustave Eiffel, Directrice de thèse

Contrat de diffusion

Ce document est diffusé sous le contrat *Creative Commons* « [Paternité – pas d'utilisation commerciale - pas de modification](#) » : vous êtes libre de le reproduire, de le distribuer et de le communiquer au public à condition d'en mentionner le nom de l'auteur et de ne pas le modifier, le transformer, l'adapter ni l'utiliser à des fins commerciales.

THESE DE DOCTORAT
Université Lumière Lyon II

Spécialité
Neurosciences Cognitives

Ecole doctorale
ED 476 : Neurosciences et Cognition

EFFETS DE L'AGE ET DE LA MALADIE DE PARKINSON SUR LA MARCHÉ
APPROCHE NEUROPHYSIOLOGIQUE

Par

Isabelle **HOANG**

Sous la direction de :

Laurence PAIRE-FICOUT, directrice de thèse

Maud RANCHET, encadrante

Soutenance prévue à l'Université Gustave Eiffel, campus de Lyon, le 5 novembre 2021

Composition du jury

Chantal CHAVOIX	Chargée de Recherche, Université de Caen, INSERM	Rapporteuse
Louis BHERER	Professeur, Université de Montréal	Rapporteur
Olivier BEAUCHET	Professeur, Université de Montréal	Examineur
Stéphane PERREY	Professeur, Université de Montpellier, Euromov	Examineur
Teodor DANAILA	Médecin neurologue, Hospices Civiles de Lyon	Examineur
Maud RANCHET	Chargée de Recherche, Université Gustave Eiffel	Encadrante
Laurence PAIRE-FICOUT	Chargée de Recherche, Université Gustave Eiffel	Directrice de thèse

RESUME

Avec l'âge et la survenue de maladie neurodégénérative comme la maladie de Parkinson, des troubles cognitifs et moteurs peuvent apparaître et avoir des répercussions sur les activités de la vie quotidienne. Les troubles de la marche et par conséquent le risque de chute, dans le vieillissement normal et pathologique, représente un enjeu majeur de santé publique. Parmi les facteurs pouvant expliquer ces troubles, l'activité préfrontale pendant la marche au cours du vieillissement et avec la maladie de Parkinson a été relativement peu investiguée.

Les objectifs de cette thèse étaient de : 1) mieux comprendre les changements d'activité préfrontale pendant la marche avec l'avancée en âge et en présence de la maladie de Parkinson et 2) déterminer dans quelle mesure un programme de rééducation physique intensif pouvait modifier l'activité préfrontale chez ces patients.

Afin de répondre au premier l'objectif, 93 participants répartis en 4 groupes (jeunes adultes, jeunes-âgés, âgés et patients atteints de la maladie de Parkinson) ont été inclus. L'activité préfrontale a été mesurée à travers la spectroscopie proche infrarouge fonctionnelle (fNIRS) pendant différentes tâches de marche variant en complexité. Pour répondre au second objectif, l'activité préfrontale pendant la marche a été mesurée avant et après un programme de rééducation intensif basé sur de l'exercice physique chez des patients avec le même dispositif.

Les résultats montrent une augmentation progressive de l'activité préfrontale avec l'âge et avec la maladie de Parkinson. Cette augmentation est présente dès 55 ans en condition de marche en simple tâche, sans que les performances de marche soient pour autant altérées par rapport à des jeunes adultes. Ceci reflèterait une demande en ressources exécutives plus importante pour réaliser la tâche de marche. Toutefois, en situation de double tâche, les personnes les plus âgées et les patients présentent une suractivation préfrontale, associée à une plus mauvaise performance de marche. Cela suggère que les personnes âgées et les patients ne sont plus en mesure de compenser efficacement les déficits liés à l'âge pour réaliser la tâche de marche en double tâche. Après un programme de rééducation intensif, l'activité préfrontale pendant la marche en simple tâche diminue chez des patients parkinsoniens, témoignant une diminution de la demande en ressources exécutives et donc d'un gain dans l'automatisme de l'exécution de la marche.

En conclusion, ce travail de thèse permet de mieux comprendre les modifications neurophysiologiques avec l'avancée en âge et la maladie de Parkinson. D'un point de vue clinique, ce travail pourrait également aider à identifier plus précocement les personnes à risque de chute.

Mots clés : marche ; double tâche ; fNIRS ; vieillissement ; maladie de Parkinson ; cortex préfrontal ; entraînement

ABSTRACT

With aging and the onset of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, cognitive and motor disorders can appear and have repercussions on the activities of daily living. Walking disorders and consequently the risk of falling, in normal and pathological aging, represent a major public health issue. Among the factors that can explain these disorders, prefrontal activity during walking in aging and Parkinson's disease has been relatively little investigated.

The objectives of this thesis were to: 1) better understand the changes in prefrontal activity during walking with advancing age and in the presence of Parkinson's disease and 2) determine to which extent an intensive physical rehabilitation program could modify prefrontal activity in these patients.

To address the first objective, 93 participants divided into 4 groups (young adult, youngest-old adults, older adults, and Parkinson's disease patients) were included. Prefrontal activity was measured using functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS) during different walking tasks varying in complexity. To address the second objective, prefrontal activity during walking was measured before and after an intensive exercise-based rehabilitation program in patients with the same device.

The results show a progressive increase in prefrontal activity with age and Parkinson's disease. This increase is present as early as 55 years of age in single-task walking condition, without alteration of walking performance compared to young adults. This may reflect a greater demand on executive resources to perform the walking task. However, in the dual-task condition, older individuals and patients show prefrontal overactivation, associated with poorer walking performance. This suggests that older adults and patients are no longer able to effectively compensate for age-related deficits to perform the dual-task walking. After an intensive rehabilitation program, prefrontal activity during single-task walking decreased in Parkinson's patients, indicating a decrease in the demand for executive resources and thus a gain in the automaticity of walking performance.

In conclusion, this thesis work allows us to better understand the neurophysiological modifications with advancing age and Parkinson's disease. From a clinical point of view, this work could also help to identify people at risk of falling earlier.

Key words: walking; dual- task; fNIRS; aging; Parkinson's Disease; prefrontal cortex; training

REMERCIEMENTS

Se lancer dans une thèse sans être bien entouré, c'est comme se lancer dans le vide sans parachute. Je souhaite donc remercier toutes ces personnes qui ont été mon parachute tout au long de cette thèse.

Tout d'abord, merci à mes encadrantes, Laurence Paire-Ficout et Maud Ranchet. Ces quelques lignes ne seront jamais suffisantes pour témoigner toute la reconnaissance que j'ai envers vous. Une complicité s'est créée entre nous et travailler à vos côtés a toujours été un plaisir. Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et surtout votre bonne humeur. Grâce à vous, à vos conseils mais surtout à votre soutien, je me suis vue grandir et progresser tout au long de la thèse. Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance. Merci à Romain Derollepot pour ta pédagogie et ta rigueur. Merci d'avoir cru en moi et donné confiance pour me lancer dans cet outil mystérieux qu'est Matlab. J'ai apprécié tous ces moments passés devant tes écrans à discuter et à apprendre de ton savoir-faire.

J'adresse également mes remerciements à Hannes Devos et Stéphane Perrey pour vos expertises et conseils avisés. Ce fut un honneur d'avoir eu l'occasion de travailler avec vous. Merci également à Marie-France Boyer, Jacques Luauté, Maxime Cheminon et Teodor Danaila pour vos idées et le temps accordé à ce travail de thèse. Je tiens également à exprimer ma gratitude aux membres du LBMC, Thomas, Stéphane, Leïla, Karine et Jean-Luc de nous avoir mis à disposition leurs locaux et matériels.

Cette thèse n'aurait pas pu être réalisée sans la participation des volontaires aux différentes études. La science se met en marche grâce à vous, merci.

Je souhaite témoigner ma reconnaissance à Chantal Chavoix et Louis Bherer de m'avoir fait l'honneur d'accepter le rôle de rapporteur pour ce manuscrit. Je remercie chaleureusement à Olivier Beauchet, Stéphane Perrey et Teodor Danaila d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie toutes les personnes du Lescot qui ont contribué à ce que l'ambiance au quotidien soit agréable. Merci à vous pour les échanges, discussions et débats que l'on a pu avoir pendant les séminaires et pauses café. Merci à la direction du laboratoire, Hélène

Tattegrain, Aline Alauzet et Nathalie Redouté de faire en sorte que l'on ait les meilleures conditions de travail possibles. De plus, j'ai eu l'occasion de faire de merveilleuses rencontres au cours de cette thèse. Je souhaite exprimer ma gratitude particulièrement à Alex, Guillaume, Audrey, Adolphe et Antonio pour m'avoir soutenu pendant les bons et les mauvais moments. Surtout, un grand merci à la personne qui m'a apporté le plus de soutien durant cette thèse. Sébastien, je te dois beaucoup. Ces trois années n'auraient pas été les mêmes sans toi, tu as énormément contribué à ma motivation, mon bien-être et même à cette thèse. Merci d'avoir été là. Nos thèses nous ont fait vivre des moments forts en émotions et je suis heureuse de les avoir partagées avec toi.

Je tiens à remercier ma famille, ma belle-famille et mes amis pour leur présence et encouragements. Même si vous n'en compreniez pas toujours les enjeux, vous étiez là pour moi.

Pour finir, je remercie la personne qui partage ma vie et qui a fait le lourd effort de me supporter pendant ces trois années et plus encore. Quentin, toi qui a été si patient, qui a continuellement cru en moi et qui as toujours su me faire rire. Tu m'as accompagné, soutenu et réconforté dans les moments difficiles et pour cela je t'en serais éternellement reconnaissante.

1 TABLE DES MATIERES

Résumé	3
Abstract.....	5
Remerciements.....	7
Index des figures.....	14
Cadre théorique	
1 Introduction.....	1
2 Le vieillissement neurocognitif	3
2.1 Entre pertes	3
2.1.1 Altérations physiologiques	3
2.1.2 Altérations des fonctions exécutives.....	4
2.2 ... et compensation	6
2.2.1 Modèle HAROLD	6
2.2.2 Modèle CRUNCH.....	8
2.2.3 Modèle STAC.....	9
2.3 Tous égaux face au vieillissement ?.....	11
2.3.1 Se créer des réserves.....	11
2.3.2 Vieillissement pathologique : la maladie de Parkinson.....	13
3 La marche mobilise-t-elle la cognition ?	19
3.1 L'activité de marche.....	19
3.1.1 Définition	19
3.1.2 Régions cérébrales impliquées dans la marche	21
3.2 Marche et cognition.....	23
3.2.1 De nombreux processus mis en jeu.....	23
3.2.2 Contrôle exécutif de la marche	25
3.2.3 Paradigme de double tâche.....	26
4 Quels sont les effets du vieillissement cognitif sur la marche ?	29
4.1 Dégradation de la performance de marche	29
4.1.1 Dans le vieillissement normal.....	29
4.1.2 Dans la maladie de Parkinson.....	31
4.2 Besoin accru en ressources exécutives.....	32
4.2.1 Dans le vieillissement normal.....	32
4.2.2 Dans la maladie de Parkinson.....	35
5 Améliorer la mobilité	37

5.1	Principes de la neuroplasticité.....	37
5.2	Entraînement cognitif	38
5.2.1	Dans le vieillissement normal.....	38
5.2.2	Dans la maladie de Parkinson.....	40
5.3	Entraînement physique.....	40
5.3.1	Dans le vieillissement normal.....	40
5.3.2	Dans la maladie de Parkinson.....	42
5.4	Entraînement combiné	44
5.4.1	Dans le vieillissement normal.....	44
5.4.2	Dans la maladie Parkinson.....	45
6	Problématique et objectifs de la thèse	47

Contribution expérimentale

Etude 1 : La charge cognitive pendant des tâches de marche	54
1. Contexte et objectifs	54
2. Méthodologie	54
2.1. Population	54
2.2. Tâche de marche	55
2.3. Equipements	56
3. Synthèse des résultats et discussion	62
Article 1 : Hoang, I., Ranchet, M., Derollepot, R., Moreau, F., & Paire-Ficout, L. (2020). Measuring the Cognitive Workload During Dual-Task Walking in Young Adults: A Combination of Neurophysiological and Subjective Measures. <i>Frontiers in Human Neuroscience</i> , 14, 511.....	65
1. Background	66
2. Materials and methods.....	67
3. Results.....	71
4. Discussion.....	73
Etude 2 : Evolution de l'activité préfrontale avec l'avancée en âge pendant la marche	82
1. Contexte et objectifs	82
2. Méthodologie	83
2.1. Participants.....	83
2.2. Tâche de marche	83
2.3. Equipements	83
3. Synthèse des résultats et discussion	89

Résultats complémentaires pour identifier le rôle des facteurs cognitifs et physiques sur l'activité préfrontale	90
Article 2 : Hoang, I., Paire-Ficout, L., Derollepot, R., Perrey, S., Devos, H., Ranchet, M. (en révision). Increased prefrontal activity during walking in the early stages of aging. <i>International Journal of Psychophysiology</i>	93
1. Introduction	94
2. Methods.....	96
3. Results.....	101
4. Discussion.....	107
5. Conclusion.....	110
Etude 3 : Changements de l'activité préfrontale pendant la marche dans la maladie de Parkinson	116
1. Contexte et objectifs	116
2. Méthodologie	116
2.1. Participants.....	116
2.2. Tâche de marche	117
2.3. Evaluation neuropsychologique.....	117
2.4. Equipements	117
3. Synthèse des résultats et discussion	118
Article 3 : Ranchet, M., Hoang, I., Cheminon, M., Derollepot, R., Devos, H., Perrey, S., ... & Paire-Ficout, L. (2020). Changes in Prefrontal Cortical Activity During Walking and Cognitive Functions Among Patients With Parkinson's Disease. <i>Frontiers in Neurology</i> , 11, 1658.	121
1. Introduction	122
2. Material and methods	123
3. Results.....	127
4. Discussion.....	132
Etude 4 : Effets d'un programme de rééducation physique sur l'activité préfrontale pendant la marche dans la maladie de Parkinson.....	150
1. Contexte et objectifs.....	150
2. Méthodologie	150
1. Programme Sirocco.....	150
2. Participants	151
3. Procédure.....	151
4. Equipements	151
3. Synthèse des résultats et discussion	153
Résultats complémentaires	154

Article 4 : Hoang, I., Ranchet, M., Cheminon, M., Derollepot, R., Devos, H., Perrey, S., Luauté, J., Danaila, T., Paire-Ficout, L. (en révision). clinical Parkinsonism and Related Disorders	157
1. Introduction	158
2. Methods.....	158
3. Results.....	161
4. Discussion.....	162

Discussion générale

Discussion	169
1. Mécanismes de compensation au cours de la marche	170
1.1. Dégradation progressive en fonction des déficits	170
1.2. Le rôle du cortex préfrontal droit	173
2. Automaticité de la marche	174
2.1. L'activité physique pour renforcer l'automaticité de la marche	174
2.2. Intérêt de l'étude de la marche en simple tâche	176
Limites.....	180
Conclusions et perspectives	182
Références	185

Liste des annexes

Annexe 1 : Description du protocole expérimental	217
Annexe 2 : La spectroscopie proche infrarouge	221
Annexe 3 : Liste des publications et communications.....	226

INDEX DES FIGURES

Figure 1 - Différences d'activité cérébrale entre des jeunes adultes et des adultes âgés pendant une tâche de restitution de mots, tiré de Madden et al. (1999)	7
Figure 2 - Illustration du modèle Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypo-thesis (Reuter-Lorenz et Cappell, 2008). Variation de l'utilisation des circuits neu-ronaux chez les jeunes adultes (ligne bleue) et les personnes âgées (ligne rouge). Tiré de Martins et al. (2015).	9
Figure 3 - Circuit moteur au niveau des ganglions de la base. STN = noyau subthalamique, GPi = globus pallidus interne, GPe = globus pallidus externe. Tiré de Rodriguez-Oroz et al. (2009).....	14
Figure 4 - Paramètres spatio-temporels de la marche. Tiré de Beauchet et Berrut (2006).	20
Figure 5 - Voies directe et indirecte de l'exécution de la marche en fonction du degré d'automatisme dans le contrôle moteur, tiré de Herold et al. (2017).....	22
Figure 6 - Régions cérébrales impliquées dans les processus cognitifs du contrôle de la marche. A) Cognition des informations corporelles, B) Transmission du schéma corporel, C) Programmation motrice, C) Contrôle et ajustement postural. Tiré de Takakusaki (2017)	24
Figure 7 – Illustration de l'évolution des mécanismes de compensation à travers l'âge, tirée de Nóbrega-Sousa et al. (2020).....	34
Figure 8 - Parcours de marche	55
Figure 9 - Illustration d'un design en blocs	56
Figure 10 - Capteurs Physilog®5	57
Figure 11 - Configuration des optodes. Les ronds rouges représentent les sources et les ronds bleus re-présentent les détecteurs. Les canaux 9 et 10 correspondent aux canaux courte distance.....	57
Figure 12 - Mise en place de la fNIRS.....	58
Figure 13 - Sélection de canaux pour l'étude 4. Les canaux entourés par un cercle vert sont les canaux sélectionné pour l'analyse des données fNIRS	152
Figure 14 - Moyenne des ΔHbO_2 et ΔHbR de chaque hémisphère pendant la marche en simple tâche, *, $p < 0.05$	154

Figure 15 - Moyenne des ΔHbO_2 et ΔHbR chez les jeunes adultes, les adultes jeunes-âgés et les adultes âgées pour chaque condition (figure de l'étude 2).....	178
Figure 16 - Schéma récapitulatif des différentes étapes du protocole expérimental utilisé dans chaque étude	217
Figure 17 - Spectre lumineux	221
Figure 18 - Réponse hémodynamique typique.....	222
Figure 19 - Fenêtre optique de la NIRS	222
Figure 20 - Canaux longue et courte distance	225

I. Cadre théorique

1 INTRODUCTION

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la population mondiale vieillit, et ce plus rapidement qu'auparavant. Le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans devrait doubler d'ici 2050 (OMS / *Vieillesse et santé*, 2018). Le vieillissement de la population se justifie par l'allongement de l'espérance de vie ainsi qu'une diminution de la natalité. Le vieillissement s'accompagne de troubles cognitifs et moteurs qui évoluent progressivement, pouvant aller jusqu'au vieillissement pathologique avec l'apparition de maladie neurodégénérative, comme la maladie de Parkinson. Cette maladie est la 2^{ème} maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. La maladie de Parkinson est celle dont le nombre de cas a le plus augmenté. Entre 1990 et 2015, ce nombre a plus que doublé (GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group, 2017). Les troubles engendrés par l'avancée en âge et la maladie de Parkinson peuvent provoquer des perturbations dans la plupart des activités de la vie quotidienne, comme la marche. Les troubles de la marche sont présents chez deux tiers des personnes âgées de plus de 70 ans (Verghese et al., 2006) et sont encore plus prononcés chez les personnes présentant la maladie de Parkinson (Mirelman et al., 2019a). Ces troubles vont affecter l'autonomie de ces personnes ainsi que leur qualité de vie. Le fait de pouvoir se déplacer librement contribue au maintien de l'autonomie, de la vie sociale et donc au bien-être des individus.

Les troubles de la marche seraient en cause dans au moins 17% des chutes chez les personnes âgées (Rubenstein, 2006). Plus de 35% des personnes âgées de plus de 65 ans chutent au moins dans l'année (Blake et al., 1988) et ce pourcentage s'élèverait même à 80% dans le cas de maladie neurodégénérative (Segev-Jacobovski et al., 2011). Les conséquences d'une chute, en termes de vie sociale, de traumatismes psychologiques, de mobilité et de qualité de vie sont considérables. Le risque de décès ou de traumatismes graves dû à une chute est plus élevé chez les personnes âgées et s'accroît avec l'âge et avec l'apparition d'une pathologie neurodégénérative telle que la maladie de Parkinson. Les coûts de la chute des personnes âgées et leurs conséquences sont estimés entre 0.85% à 1.5% des dépenses totales de santé (Hamacher et al., 2015b).

La chute est un phénomène multifactoriel. Les caractéristiques démographiques et cliniques (genre, âge, état de santé), les fonctions cognitives et notamment les fonctions exécutives (Tournier et al., 2016), les troubles spécifiques au niveau des paramètres de marche (Vallée et al., 2015), les changements neurophysiologiques (Hamacher et al., 2015b) sont des facteurs qui peuvent tous contribuer à prédire des troubles de la marche et plus largement un risque de chute. Parmi ceux-ci, les changements neurophysiologiques et particulièrement l'étude de l'activité corticale pendant la marche a été encore relativement peu exploré. Pourtant, des changements au niveau de l'activité cérébrale peuvent apparaître avant même que des déficits se manifestent au niveau des tâches comportementales (*i.e.* performances de marche). Une étude récente a d'ailleurs montré que l'étude de l'activité cérébrale pendant la marche permettrait d'identifier précocement le risque de chute des personnes âgées (Verghese et al., 2017).

Le travail de cette thèse a pour objectif de mieux comprendre les changements d'activité cérébrale pendant la marche avec l'avancée en âge et la maladie de Parkinson. Ceci pourrait permettre d'identifier plus précocement des troubles de la marche et ainsi mieux détecter les personnes à risque de chute.

Afin de développer les concepts théoriques utilisés dans ce travail de thèse, ce manuscrit abordera successivement : 1) les effets du vieillissement cérébral, 2) l'interrelation de la marche et la cognition, 3) les conséquences du vieillissement et de la maladie de Parkinson sur la marche et 4) les différentes approches pour améliorer la mobilité. Puis, les objectifs seront détaillés avant de présenter quatre études qui ont tenté de répondre aux problématiques mises en évidence dans ce travail de thèse. Les différents résultats de ces études seront synthétisés et discutés au regard des données de la littérature existante.

2 LE VIEILLISSEMENT NEUROCOGNITIF

2.1 ENTRE PERTES ...

2.1.1 Altérations physiologiques

Le vieillissement se définit comme étant l'altération progressive des capacités physiques, sensorielles et cognitives, liée à des pertes de l'intégrité physiologique (López-Otín et al., 2013). Avec l'âge, la densité de la substance blanche présente dans le cerveau diminue, entraînant une atrophie cérébrale qui s'accroît avec l'avancée en âge (Raz et al., 2005). Une méta-analyse réalisée par Hedman et al. (2012) a montré que le déclin du volume cérébral passait de 0.2% par an après 35 ans à 0.5% à partir de 60 ans. Cette atrophie cérébrale va entraîner une perte d'efficacité des réseaux neuronaux (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Le vieillissement est souvent lié à un déclin cognitif dans la mesure où les régions cérébrales sous-tendant les processus cognitifs sont altérées. En accord avec la réduction du volume cérébral, le déclin cognitif va s'accélérer après 60 ans (Salthouse, 2009).

Dans la littérature, il existe plusieurs hypothèses permettant d'expliquer le déclin cognitif lié à l'âge. Pour commencer, le déclin cognitif peut être expliqué en partie par le fait que cette perte d'efficacité neurale entraîne une diminution de la vitesse de traitement (Salthouse, 1988). Il existerait un lien entre l'intégrité structurelle de la matière blanche et la vitesse de traitement (Chopra et al., 2018; Kuznetsova et al., 2016): plus la matière blanche est présente en quantité, plus le support neuronal est robuste permettant une bonne transmission de l'information. Selon l'hypothèse du bruit neuronal (en anglais *Neural Noise Hypothesis*, Li et al., 2001), ces changements structurels provoqueraient une diminution de la production dopaminergique entraînant un ralentissement du traitement du signal neuronal ainsi qu'une augmentation du bruit neuronal. Ce ralentissement aurait des répercussions sur de nombreuses fonctions cognitives et contribuerait donc au déclin cognitif lié à l'âge (Salthouse, 1996). Cette explication s'appuie sur une atrophie globale du cerveau. Or, certaines fonctions sont perturbées au cours du vieillissement alors que d'autres restent préservées (Harada et al., 2013).

En réalité, le vieillissement cérébral n'est pas uniforme et homogène. Les régions cérébrales ne sont pas affectées de la même manière au cours du vieillissement. L'atrophie cérébrale suit un gradient antéro-postérieur (Pfefferbaum et al., 2005). Par conséquent, la perte de masse cérébrale va toucher en premier lieu le cortex préfrontal (Raz, 1997). Selon la théorie du lobe frontal de West (1996), cette atteinte localisée va entraîner des altérations spécifiques des fonctions sous-tendues par cette région. Les principales fonctions sous-tendues par le cortex préfrontal, notamment au niveau dorsolatéral, sont les fonctions exécutives. Pour cet auteur, le déclin cognitif lié à l'âge serait principalement dû à des troubles exécutifs.

Ces différentes hypothèses ne sont pas à opposer mais sont à voir comme étant complémentaires. Le déclin cognitif est principalement dû à une atteinte du volume cérébral provoquant une réduction de la vitesse de traitement, combiné à une atteinte précoce du cortex préfrontal entraînant une diminution du contrôle exécutif. L'atrophie cérébrale liée à l'âge crée des lésions et par conséquent des performances déficitaires sont attendues par rapport à des jeunes adultes. Dans la mesure où le cortex frontal est le premier à être affecté par l'âge, les fonctions exécutives sont les premières fonctions cognitives à décliner.

2.1.2 Altérations des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont considérées comme l'ensemble des mécanismes qui permettent aux individus d'avoir un comportement contrôlé et adapté, dirigé vers un but ou lors de situations nouvelles (Collette & Salmon, 2014). Ces fonctions entrent en jeu lorsque nos compétences automatiques et routinières ne sont plus en mesure de produire un comportement adapté à la situation nécessitant un contrôle exécutif. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur les fonctions considérées comme exécutives. Toutefois, une définition converge sur le fait de les considérer comme étant des processus de haut niveau permettant entre autres la résolution de problème, la prise de décision, la planification, la réalisation de tâches simultanées grâce aux fonctions d'inhibition, de flexibilité, de mémoire de travail et d'attention (Calso et al., 2016; Collette & Salmon, 2014; Miyake et al., 2000). Toutefois, les différentes fonctions exécutives ne subissent pas les effets de l'âge de manière uniforme (Etienne et al., 2008).

La mémoire de travail (MDT) est un système à capacité limitée permettant de stocker temporairement de l'information de manière active et accessible afin de la manipuler. Selon Baddeley & Logie (1999), la MDT serait composée de 3 systèmes : (1) l'administrateur central qui coordonnerait et superviserait les activités, notamment celles réalisées simultanément, (2) la boucle phonologique, un système périphérique esclave qui permet de retenir l'information verbale et (3) le calepin visuo-spatial, un second système périphérique esclave qui stocke l'information visuo-spatiale. La MDT est nécessaire lorsque l'environnement implique des interférences, des distractions ou une compétition entre plusieurs réponses. Pour les auteurs, la MDT permettrait de retenir une information pour acquérir de nouvelles connaissances, de résoudre des problèmes ou d'agir en fonction d'un but précis. L'avancée en âge affecterait l'efficacité des trois composantes de la MDT (Salthouse, 1994). Plusieurs études ont montré qu'avec l'âge, les performances en MDT étaient dégradées (pour revue, voir Rajah & D'Esposito, 2005) et ce à partir de 50 ans (Mattay et al., 2006). Par conséquent, les personnes âgées vont avoir des difficultés à maintenir temporairement en mémoire une information pertinente pour un but donné.

L'inhibition est la capacité à bloquer les informations dominantes et/ou les réponses automatiques, qui pourraient interférer la tâche en cours. Les personnes âgées semblent être plus sensibles à la présence d'interférence et parviendraient moins efficacement à les inhiber. Les personnes âgées auraient également une altération affectant les processus inhibiteurs contrôlés, c'est-à-dire intentionnels, alors que les processus inhibiteurs automatiques seraient préservés (Collette & Salmon, 2014). Avec l'âge, il serait donc plus difficile d'ignorer des stimuli non pertinents pour la tâche et de les exclure pour mettre à jour les informations (De Beni & Palladino, 2004).

Concernant la flexibilité mentale, qui est la capacité à déplacer le foyer attentionnel entre deux tâches ou stimuli, les résultats divergent. Certains auteurs trouvent une dégradation de cette capacité alors que d'autres vont observer des capacités similaires entre les adultes jeunes et âgés (Calso et al., 2016; Etienne et al., 2008). Des auteurs ont suggéré que la dégradation des performances des personnes âgées dans les tests de flexibilité mentale était en réalité liée à l'atteinte de la mémoire de travail et de l'inhibition (Wasylyshyn et al., 2011). Les difficultés à maintenir, manipuler, ainsi qu'à traiter l'interférence

produite par la tâche concurrente expliqueraient davantage la dégradation de la flexibilité plutôt que l'opération d'alternance en elle-même.

De par ses altérations physiologiques, le cerveau âgé a longtemps été considéré comme équivalent à un cerveau endommagé et déficitaire. En réalité, avec l'âge, le cerveau est capable de se réorganiser différemment pour pallier les effets néfastes du vieillissement, notamment grâce à des phénomènes de neuroplasticité. Comme mentionné précédemment, le vieillissement cérébral est hétérogène mais surtout dynamique.

2.2 ... ET COMPENSATION

2.2.1 Modèle HAROLD

Selon Li et Lindenberger (1999), le déclin de la production dopaminergique dégraderait la transmission neuronale entraînant un affaiblissement de la spécificité des régions cérébrales ainsi qu'un recrutement de régions non spécifiques à un processus donné. Ceci aurait donc pour conséquence un phénomène de dédifférenciation, c'est-à-dire que les personnes âgées auraient des activations bilatérales là où les jeunes adultes présenteraient des activations latéralisées, spécifiques à une région en fonction de la tâche (voir Figure 1). Des auteurs (Madden et al., 1999) ont observé que, chez des jeunes adultes, pour une tâche de mémoire, l'hémisphère gauche était activé lors de la phase d'encodage alors que l'hémisphère droit est activé lors de la restitution. Contrairement aux jeunes adultes, les personnes âgées avaient les deux hémisphères activés aussi bien lors de l'encodage que de la restitution. Plusieurs études ont retrouvé ce pattern d'activation différencié entre des jeunes adultes et des personnes âgées dans diverses tâches cognitives (mémoire, perception, inhibition, ...) (Angel & Isingrini, 2015; Cabeza, 2002). Cette atténuation de la latéralisation serait le produit d'une difficulté propre au vieillissement à solliciter les régions cérébrales spécialisées.

Jeunes vs. Agés

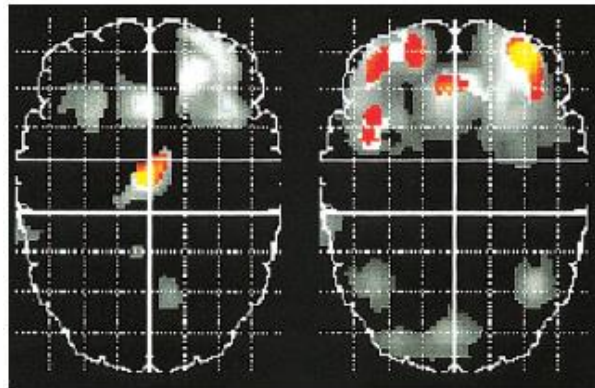


Figure 1 - Différences d'activité cérébrale entre des jeunes adultes et des adultes âgés pendant une tâche de restitution de mots, tiré de Madden et al. (1999)

Cependant, il existe une interprétation différente, proposée par Cabeza (2002), qui offre une vision plus positive de ce pattern d'activation. Il soutient l'idée que cette activité bilatérale chez les personnes âgées serait un mécanisme compensatoire. Pour lui, la dégradation physiologique est un processus lent qui permet au cerveau de s'adapter progressivement. Cabeza (2002) propose le modèle de la réduction de l'asymétrie chez les personnes âgées (en anglais, *Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults* ou HAROLD) qui suggère que l'implication des deux hémisphères chez les personnes âgées aiderait à contrer les déficits neurocognitifs liés à l'âge. Plusieurs auteurs ont constaté qu'une activité bi-hémisphérique était associée à une amélioration de la performance cognitive chez les personnes âgées (Reuter-Lorenz et al., 2000; Stebbins et al., 2002). En effet, les personnes âgées qui présentaient une activité bilatérale avaient de meilleures performances que celles qui avaient une activité unilatérale (Reuter-Lorenz et al., 2000).

En d'autres termes, pour compenser la dégradation de leur performance liée au déclin neuronal, les personnes âgées vont recruter des ressources cognitives supplémentaires dans l'hémisphère opposé. Selon l'auteur, ce pattern de dédifférenciation pourrait être le reflet d'un changement de stratégie des personnes âgées. Les personnes âgées auraient une activité cérébrale différente des jeunes adultes parce qu'elles modifieraient leur stratégie cognitive et donc de processus cognitif. Une autre hypothèse est que la réduction de la latéralisation chez les personnes âgées serait une conséquence des altérations structurelles liées à l'âge. La dédifférenciation serait expliquée par le fait que le

même processus cognitif est sous-tendu par une activité cérébrale plus bilatérale chez les personnes âgées.

2.2.2 Modèle CRUNCH

Pour compléter le modèle HAROLD, Reuter-Lorenz & Cappell (2008) proposent un modèle plus générique, celui de l'hypothèse de l'utilisation compensatoire des circuits neuronaux (en anglais, *Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis* ou CRUNCH). Ce modèle postule que le niveau d'activité cérébrale chez les personnes âgées est dépendant de la performance et de l'exigence de la tâche. Pour une même tâche, les personnes âgées vont solliciter des régions cérébrales qui ne le sont pas chez les jeunes adultes. Ce recrutement neuronal peut se faire au niveau des zones périphériques aux régions activées chez les jeunes adultes, dans l'hémisphère opposé ou encore dans le cortex préfrontal, notamment dorsolatéral (CPFDL).

Des suractivations cérébrales (*i.e.* augmentation de l'activité cérébrale par rapport à celle aux personnes jeunes) ont été observées chez les personnes âgées dans de nombreuses études impliquant des tâches de mémoire de travail, épisodique ou encore des tâches exécutives (Cabeza et al., 2004; Langenecker & Nielson, 2003; Morcom et al., 2003). Ces dernières vont devoir recruter des ressources supplémentaires à un niveau d'exigence plus faible par rapport à de jeunes adultes. Chez les jeunes adultes, la suractivation va survenir à un niveau d'exigence plus élevé. Toutefois, la suractivation est également dépendante de la capacité limitée de ressources cognitives d'un individu. Il existe donc un seuil à partir duquel il n'est plus possible de recruter davantage de ressources pour améliorer la performance (voir Figure 2). Lorsque le niveau d'exigence de la tâche est faible et à performance égale, les personnes âgées présentent une activité cérébrale plus importante que des jeunes adultes.

Dans ce cas, cette suractivation est considérée comme une compensation efficiente. Les personnes âgées ont pu améliorer leur performance en recrutant des ressources supplémentaires. A l'inverse, une personne âgée peut également présenter une suractivation cérébrale avec une performance dégradée, notamment lorsque la difficulté devient trop élevée. Ainsi, la compensation est jugée comme étant inefficente dans la mesure où l'in-

dividu n'est pas parvenu à améliorer sa performance bien que des ressources additionnelles aient été mobilisées. La personne âgée a atteint le seuil plafond, c'est-à-dire la limite de ses ressources cognitives provoquant un traitement insuffisant et donc une diminution de la performance.

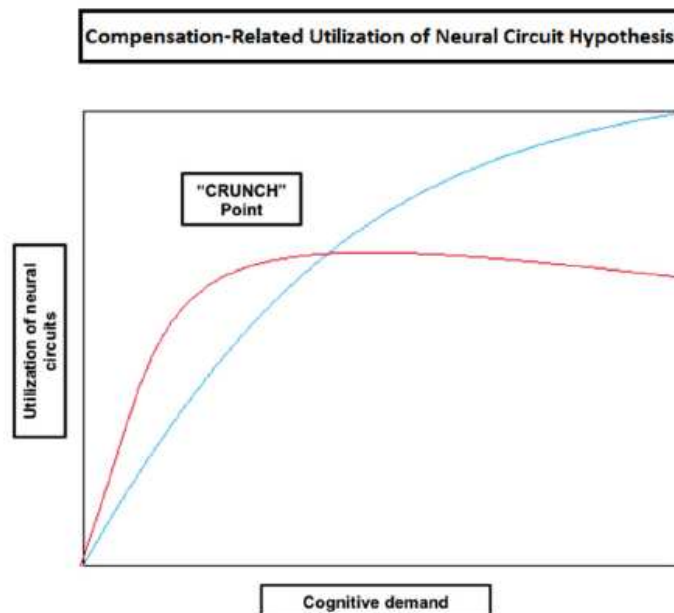


Figure 2 - Illustration du modèle Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis (Reuter-Lorenz et Cappell, 2008). Variation de l'utilisation des circuits neuronaux chez les jeunes adultes (ligne bleue) et les personnes âgées (ligne rouge). Tiré de Martins et al. (2015).

2.2.3 Modèle STAC

Ces suractivations, bilatérales ou préfrontales, sont expliquées par le modèle STAC (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition*), développé par Park & Reuter-Lorenz (2009). Le modèle STAC est un modèle conceptuel qui a pour objectif de mieux comprendre les effets de l'âge sur la cognition d'un point de vue neurofonctionnel. Pour compenser les dégradations physiologiques, les personnes âgées vont développer des réseaux neuronaux supplémentaires qui vont soutenir, tel un échafaudage (*scaffolding* en anglais), les réseaux devenus moins efficaces. Ainsi, pour réaliser une tâche et maintenir un niveau de performance assez élevé, les personnes âgées vont recourir à un nombre de réseaux neuronaux plus important ce qui se traduit par une suractivation cérébrale. Cette réorganisation fonctionnelle n'est pas un processus spécifique au vieillissement normal mais est, en réalité, une réponse à une difficulté (*challenge*, en anglais). Ici, la difficulté est interne puisqu'elle est provoquée par la dégradation physiologique des réseaux neuronaux liée à l'âge.

Ce phénomène dynamique, qui se met en place tout au long de la vie, est considéré comme de la plasticité cérébrale. Il a d'abord été utilisé pour expliquer l'acquisition de nouvelles compétences, au sens large, chez les jeunes adultes (Petersen et al., 1998). A chaque nouvel apprentissage, une structure neuronale est créée. Dans un premier temps, le réseau est diffus et large, impliquant notamment le cortex préfrontal, et la réalisation de la compétence va nécessiter une quantité importante de ressources. A mesure que la compétence est maîtrisée, les régions préfrontales sont moins sollicitées. Avec la pratique, le réseau devient de plus en plus précis jusqu'au point de devenir optimal. A ce moment-là, la compétence est considérée comme étant "surapprise" puisque sa réalisation va nécessiter peu de ressources. De manière surprenante, les zones activées en début d'apprentissage restent un minimum activé même si la compétence est maîtrisée. Cela pourrait signifier que la structure neuronale créée reste disponible pour soutenir le réseau optimal et être sollicitée dans des conditions plus difficiles. Toutefois, cette armature secondaire est moins efficace que le réseau optimal.

Cette réorganisation fonctionnelle peut également être mise en place suite à la dégradation physiologique des réseaux neuronaux. Avec l'âge, la plasticité cérébrale positive (création de nouveaux réseaux ou réorganisation) vient compenser une forme de plasticité négative (dégradation des réseaux) (Cramer et al., 2011). La dégradation des réseaux neuronaux va rendre les tâches familières et routinières plus exigeantes pour les individus. Ces dernières vont nécessiter le recours aux réseaux neuronaux secondaires déjà existants ou en créant de nouvelles structures. L'échafaudage va permettre de fournir un support additionnel pour compenser les déficits et maintenir la performance. Cependant, le phénomène de neurogénèse à l'origine d'une forme d'échafaudage a ses limites puisque le cerveau âgé aura plus de difficulté à former de nouveaux réseaux (Burke & Barnes, 2006). Le besoin de soutien supplémentaire progresse plus rapidement que la capacité de plasticité. Par conséquent, il arrivera un moment où une personne âgée ne sera plus en mesure de compenser les déficits neurophysiologiques.

La région préfrontale est généralement celle qui va sous-tendre l'échafaudage neuronal compensatoire pour justement compenser les déficits de cette zone provoquée par l'avancée en âge. Paradoxalement, le recrutement neuronal se produit dans les mêmes régions qui présentent la plus grande dégénérescence avec le vieillissement. Ceci pourrait

être expliqué par le fait qu'à chaque nouvel apprentissage, les réseaux neuronaux diffus impliquaient les régions préfrontales. Dans la mesure où ces réseaux restent un minimum activés même lorsque la compétence est acquise, ces réseaux vont être disponibles pour soutenir les réseaux neuronaux dégradés.

Toutefois, il reste des différences interindividuelles chez les adultes âgés. Certaines personnes âgées réussissent à maintenir des performances équivalentes à celles d'adultes plus jeunes alors que d'autres n'y parviennent pas. Quels facteurs peuvent expliquer cette hétérogénéité au sein des personnes âgées ?

2.3 TOUS EGAUX FACE AU VIEILLISSEMENT ?

2.3.1 Se créer des réserves

Bien que les facteurs génétiques aient leur importance, 75% du fonctionnement cognitif est expliqué par des facteurs environnementaux et comportementaux (Sánchez-Izquierdo & Fernández-Ballesteros, 2021). Ce qu'un individu effectue au cours de sa vie va influencer les effets du vieillissement cognitif. La création de réseaux neuronaux supplémentaires dépendrait des différentes activités entreprises au cours de la vie de l'individu (Phillips, 2017; Reuter-Lorenz & Park, 2014; Stern, 2002; Stern et al., 2019).

La stimulation créée par la pratique d'activités (sociales, intellectuelles, physiques, ...) favorise et enrichit le développement de structures cérébrales et l'efficacité des connexions. Différentes études ont montré que des personnes âgées actives physiquement avaient un volume cérébral plus important que les personnes âgées sédentaires (Arnardottir et al., 2016). L'activité professionnelle, qui occupe une part importante de notre vie, et notamment le fait d'avoir exercé un métier stimulant intellectuellement ou socialement est associé à un niveau plus élevé de performance cognitive à un âge plus avancé. De plus, l'exercice d'un métier stimulant au cours de sa vie va dépasser un faible niveau cognitif en début d'âge adulte. En d'autres termes, les adultes ayant de faibles performances cognitives vont les développer grâce à leur activité professionnelle (Potter et al., 2008). Contrairement à ce qui a longtemps été proposé, un niveau d'étude élevé n'est pas forcément associé à un plus faible risque de développer un déclin cognitif (Wilson et al., 2019). A la différence des activités précédemment citées, les études sont limitées dans le

temps et représentent une expérience lointaine. Une fois que le cursus scolaire est terminé, les personnes ne sont pas forcément amenées à faire perdurer la stimulation intellectuelle. Pour résumer, pour que les activités aient réellement une influence sur les effets du vieillissement, il est nécessaire de les pratiquer le plus longtemps et de s'arrêter le plus tard possible.

Ainsi, l'expérience, le niveau d'étude et les loisirs accumulés au fil des années vont en partie expliquer les différences inter-individuelles de nature cognitive que l'on observe entre les personnes âgées. L'expérience accumulée forme une réserve cérébrale qui va permettre soit une préservation de la structure cérébrale (Nyberg et al., 2012) ou la création d'un capital neuroanatomique. Ce dernier constitue un surplus de réseaux neuronaux pouvant assurer un éventuel besoin de compensation (Reuter-Lorenz & Park, 2014). Plus il y a de réseaux déjà formés, plus la quantité de compensation possible est grande. Une personne avec une plus grande réserve cognitive va être en mesure de compenser un plus grand nombre de déficits et pourra donc assurer une performance à un niveau plus élevé de difficulté qu'une personne avec une plus petite réserve. Ainsi, les personnes ayant pratiqué des activités diverses et stimulantes auront un bagage plus important pour faire face aux déficits engendrés par le vieillissement normal et pathologique (Stern, 2002). La réserve pourrait reculer l'apparition des symptômes de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Plus la réserve est grande, plus l'apparition des symptômes sera tardive. Avec un grand nombre de réseaux déjà existants, le seuil de performances déficitaires est retardé.

L'influence de l'environnement est donc primordiale dans la trajectoire du vieillissement au point de favoriser des facteurs potentiellement protecteurs. La création de réserve pour limiter les symptômes de maladie neurodégénérative est particulièrement pertinente de nos jours puisque le nombre de personnes vieillissantes est en constante augmentation.

2.3.2 Vieillesse pathologique : la maladie de Parkinson

Généralités

L'augmentation de l'espérance de vie a considérablement augmenté le risque de développer des maladies neurodégénératives. Ces maladies vont provoquer une perte neuronale plus rapide et ciblée par rapport à un vieillissement dit normal. Le nombre de personnes développant ce type de pathologie continuera d'augmenter au fil des années. L'origine de ces maladies n'est toujours pas clairement identifiée mais quelques pistes tendent vers des facteurs génétiques et/ou des facteurs externes comme l'exposition à des pesticides ou métaux lourds. En France, les maladies neurodégénératives les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer ainsi que la maladie de Parkinson. On estime, en France, qu'environ 1 million de personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer et environ 160 000 pour la maladie de Parkinson. Les maladies neurodégénératives peuvent modifier la capacité à se déplacer librement ce qui est une composante primordiale de l'autonomie. La mobilité est d'autant plus affectée chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson puisque cette dernière provoque en premier lieu des troubles moteurs.

Définition

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui est caractérisée par des troubles moteurs dus à l'atteinte progressive des neurones dopaminergiques au niveau de la *pars compacta* de la substance noire située dans les ganglions de la base. Cette région est impliquée dans l'initiation et le contrôle du mouvement mais également dans des fonctions émotionnelles et cognitives (Bartels & Leenders, 2009). Les ganglions de la base sont impliqués dans un réseau complexe de boucles afférentes et efférentes, que l'on appelle circuit moteur, permettant l'intégration de différentes régions nécessaires à la réalisation d'un mouvement (voir Figure 3 - Circuit moteur au niveau des ganglions de la base. STN = noyau subthalamique, GPi = globus pallidus interne, GPe = globus pallidus externe. Tiré de Rodriguez-Oroz et al. (2009).). Il existe deux voies dans ce circuit moteur : la voie directe et la voie indirecte. La voie directe exerce une action facilitatrice et va donc permettre la réalisation du mouvement. La voie indirecte, quant à elle, permet d'inhiber un mouvement indésirable en agissant comme un filtre bloquant. Pour inhiber le mouvement, le putamen va bloquer

l'inhibition du globus pallidus externe sur le noyau subthalamique. Ce dernier étant exciteur, il va permettre l'inhibition du globus pallidus interne sur le thalamus. Le thalamus étant inhibé, l'information motrice ne sera pas transmise au cortex.

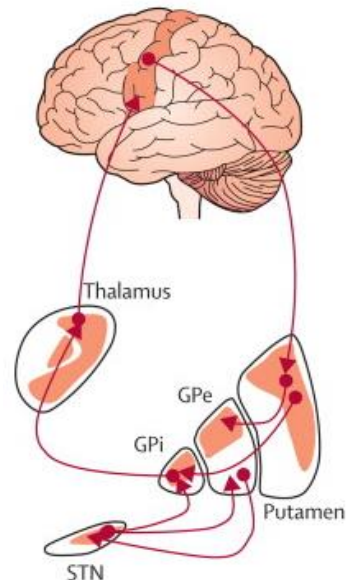


Figure 3 - Circuit moteur au niveau des ganglions de la base. STN = noyau subthalamique, GPi = globus pallidus interne, GPe = globus pallidus externe. Tiré de Rodriguez-Oroz et al. (2009).

La dopamine de la substance noire permet de faciliter le mouvement en renforçant l'excitation de la voie directe en stimulant le putamen. Elle va également permettre la réalisation d'un mouvement par la voie indirecte en bloquant l'inhibition du putamen et du globus pallidus interne sur le thalamus. Ainsi, la déplétion dopaminergique va perturber le fonctionnement des boucles motrices et modifier l'équilibre au niveau des neurotransmetteurs. La diminution de dopamine va engendrer un surplus d'acétylcholine et de glutamate et provoquer des symptômes moteurs (McKinley et al., 2019).

Symptômes

Les symptômes moteurs vont apparaître lorsque la perte dopaminergique est d'environ 60 à 80 %. Elle est composée d'une triade de symptômes moteurs : bradykinésie-akinésie, rigidité et tremblement de repos (Bartels & Leenders, 2009). La bradykinésie est le ralentissement des mouvements volontaires et l'akinésie correspond à une difficulté à initier un mouvement. Ces deux symptômes vont particulièrement affecter les séquences

de mouvement ou ceux nécessitant la coordination de plusieurs membres. La rigidité, provoquée par une tension des muscles, va contribuer à la difficulté d'exécution des mouvements. Elle peut toucher aussi bien l'ensemble du corps que des parties plus localisées (mains, colonne vertébrale, articulations, etc.). Enfin, les tremblements sont des mouvements oscillatoires de muscles agonistes et antagonistes. Ils apparaissent généralement dès que la partie du corps concernée cesse de bouger. Le plus souvent, les tremblements vont toucher des extrémités de membres (pied, main, voire doigt). Les troubles moteurs vont provoquer des troubles de la marche et de l'équilibre. Les personnes atteintes de la maladie vont avoir des pas plus courts, un balancement des bras moins ample et/ou piétiner sur place. Certaines personnes vont jusqu'à être bloquées au moment d'initier la marche (en anglais, "freezing of gait") avec la sensation d'être collés au sol. Ces blocages surviennent la plupart du temps dans des situations de stress ou nécessitant un effort mental imposé par l'environnement.

La maladie de Parkinson peut également provoquer des troubles cognitifs, pouvant aller jusqu'à la démence dans les formes avancées de la maladie. Les troubles cognitifs peuvent se manifester à des stades débutants de la maladie. Généralement, les patients vont présenter des troubles exécutifs. Ils vont montrer des difficultés dans des tâches nécessitant de la flexibilité, de la planification, de l'inhibition, de la résolution de problème (pour revue voir Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Ils vont également montrer des difficultés attentionnelles notamment dans le contrôle interne de l'attention. Les patients seront moins performants lorsqu'une tâche va nécessiter de diriger leur attention volontairement (Brown & Marsden, 1988). La capacité de double tâche sera également affectée chez les patients (Wu & Hallett, 2008). Le fait de réaliser une tâche additionnelle simultanément requiert de fournir encore plus de contrôle volontaire. Les déficits seraient principalement dus à des ressources limitées. La réalisation d'une tâche individuelle va déjà demander plus d'efforts chez les patients. De ce fait, ajouter une tâche secondaire va engendrer un dépassement des ressources exécutives. Ces troubles cognitifs, additionnés aux troubles moteurs, vont rendre les personnes atteintes de la maladie de Parkinson particulièrement vulnérables au risque de chute (Mirelman et al., 2019b).

Evolution

La maladie de Parkinson est une maladie progressive qui va provoquer un handicap fonctionnel au fur et à mesure de son évolution. L'évolution de la maladie est variable entre les individus. Généralement, la maladie de Parkinson est composée de 3 phases :

- *Lune de miel* (1-8 ans) : le traitement pharmacologique est efficace, le patient est peu gêné par les symptômes et continue de mener une vie normale
- *Fluctuations* (4-5 ans) : apparition des fluctuations motrices et de symptômes non moteurs
- *Avancée* : apparition des signes axiaux, troubles cognitifs et perte d'autonomie

La sévérité de la maladie peut être évaluée en utilisant l'échelle de Hoehn et Yahr, développé en 1967 par Margaret Hoehn et Melvin Yahr. Cette échelle est composée de 5 stades, où plus le stade est élevé, plus l'atteinte est sévère :

- *Stade 1* : les symptômes n'interfèrent pas les activités de la vie quotidienne, l'atteinte est unilatérale
- *Stade 2* : les symptômes commencent gêner les patients et l'atteinte est bilatérale, le patient reste toutefois autonome
- *Stade 3* : présence d'un handicap fonctionnel modéré avec une instabilité posturale, le patient est toujours autonome
- *Stade 4* : présence d'un handicap fonctionnel sévère mais le patient est toujours capable de se déplacer sans aide
- *Stade 5* : le patient n'est plus en capacité de se déplacer sans aide ou est alité

Traitements

Les traitements standards pour la maladie de Parkinson sont les traitements pharmacologiques. Il existe plusieurs types de traitements pharmacologiques :

- Les *précurseurs* de la dopamine qui vont accroître le taux de dopamine
- Les *agonistes* de dopamine qui vont stimuler les récepteurs dopaminergiques
- Les *inhibiteurs de monoamine oxydase* qui réduisent la dégradation de la dopamine

Toutefois, les traitements médicamenteux peuvent induire des effets secondaires (nausées, somnolence, addiction, hallucination, etc.) et provoquer des fluctuations motrices. Les effets bénéfiques s'amenuisent avec le temps et, à l'inverse, les effets secondaires s'amplifient. En moyenne, 50% des personnes atteintes de la maladie de Parkinson vont développer une fluctuation de la symptomatologie dans les 5 ans suivants le début du traitement pharmacologique.

Il est également possible de recourir à des traitements chirurgicaux comme la stimulation cérébrale profonde. Le principe est d'implanter des électrodes au niveau des noyaux sous-thalamiques ou le globus pallidus interne au niveau des ganglions de la base afin de moduler leur activité. En recevant des impulsions électriques à haute fréquence mais de faible intensité, les neurones dopaminergiques sont stimulés et par conséquent la production de dopamine l'est également. Il est important de préciser que ce traitement est limité à un certain type de patients correspondant à plusieurs critères de sélection précis. Par ailleurs, ce traitement est un acte chirurgical qui n'est pas sans risque pour les patients.

Enfin, il est possible d'avoir recours à des traitements non pharmacologiques comme l'activité physique et de rééducation. Comme mentionné précédemment, l'activité physique va stimuler la plasticité cérébrale et la production de dopamine (Petzinger et al., 2010). Il peut s'agir d'activité physique au quotidien, d'activités sportives, de rééducation fonctionnelle avec des programmes spécifiques. Le type d'activité est à adapter en fonction des symptômes et de la sévérité de la maladie.

Quel que soit le traitement utilisé, la finalité est la même : augmenter la quantité de dopamine dans les ganglions de la base pour améliorer ou atténuer les symptômes.

- Ce qu'il faut retenir -

- Le vieillissement provoque une atrophie cérébrale qui suit un gradient antéro-postérieur, provoquant notamment un déficit exécutif
- Pour compenser les déclinis physiologiques et cognitifs/exécutifs, les personnes âgées recrutent des ressources additionnelles au niveau frontal ou dans l'hémisphère opposé
- La capacité de compensation s'appuie sur des réserves de réseaux neuronaux créés au cours de la vie
- L'environnement et le parcours de vie nous rendent plus ou moins vulnérable face au vieillissement qui peut évoluer jusqu'au vieillissement pathologique
- La maladie de Parkinson entraîne une déplétion des neurones dopaminergiques provoquant des troubles moteurs et cognitifs

3 LA MARCHÉ MOBILISE-T-ELLE LA COGNITION ?

3.1 L'ACTIVITÉ DE MARCHÉ

3.1.1 Définition

La marche humaine est un acte moteur bipède qui permet de déplacer le corps vers un but. Elle est composée d'une alternance de mouvements de flexion-extension des jambes en position verticale. Ce déplacement implique de la rythmicité et de la coordination des membres inférieurs. Les jambes servent à la fois de support mais également de propulsion. Contrairement à l'action de courir, au moins un pied est constamment en contact avec le sol lors de la marche (Michael W. Whittle et al., 2012). La marche est une combinaison entre une activité spatiale et temporelle : un déplacement des différents segments du corps selon une séquence définie.

Il est possible de décomposer la marche en cycle unitaire. Un cycle est composé d'une alternance entre une phase d'appui, où le pied est en contact avec le sol représentant environ 60% du cycle, et une phase oscillation, où ce même pied est levé pour être déplacé en avant représentant les 40% restants du cycle. Le choix de l'étape marquant le début du cycle peut varier. Généralement, il porte sur le contact initial du sol par un pied. Le cycle débute alors lorsque le talon d'un pied entre en contact avec le sol et finit lorsque ce même talon touche à nouveau le sol. Un cycle de marche implique deux pas avec deux phases de double support (les deux pieds au sol) et deux phases d'appui unipodal (droit puis gauche). À partir du cycle, il va être possible d'extraire plusieurs paramètres spatio-temporaux tels que la durée du cycle exprimé en secondes, la vitesse de marche en mètres parcourus par seconde, la cadence par le nombre de pas réalisé par minute, la longueur de l'enjambée en mètres et leur variabilité à travers le coefficient de variation (voir Figure 4).

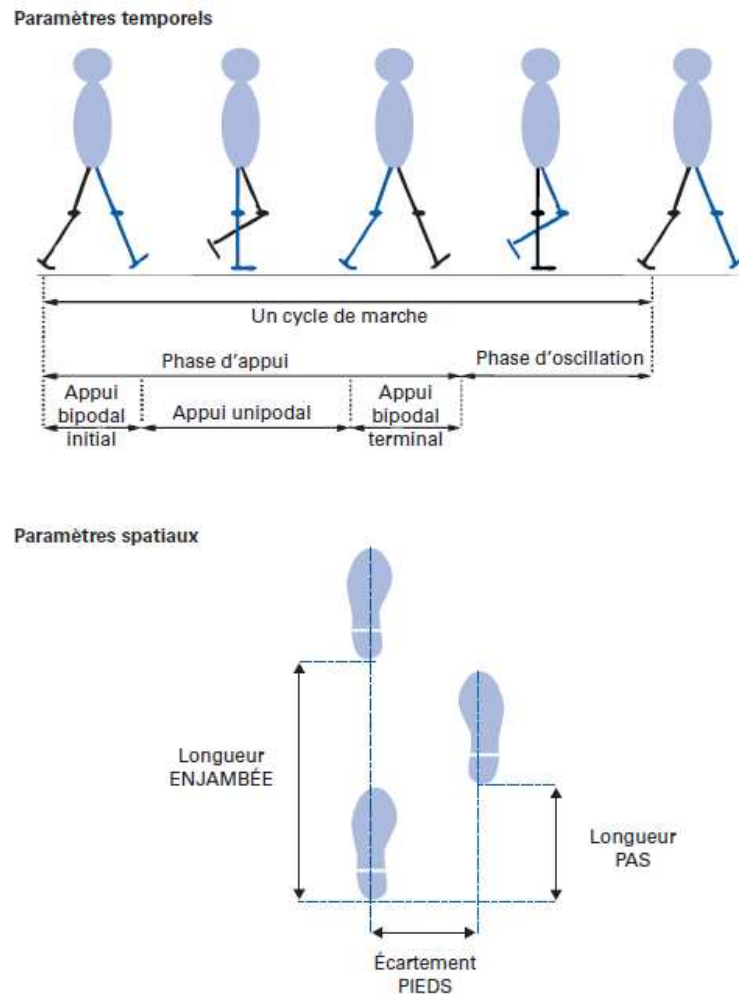


Figure 4 - Paramètres spatio-temporels de la marche. Tiré de Beauchet et Berrut (2006).

A priori, la marche est une activité facile et automatique dans la mesure où elle ne nécessite pas ou peu de ressources attentionnelles. Si elle paraît facile, c'est que la génération de la séquence motrice devient automatisée avec la maturation du système nerveux et locomoteur. Cette automatisation s'acquiert tout au long de l'enfance et c'est à partir de 8 ans que l'enfant développe une marche similaire à celle d'un adulte (Beauchet & Berrut, 2006). La production de la marche se fait par un processus automatique qui génère un ajustement de l'équilibre et une régulation du tonus musculaire assurant le contrôle postural (Takakusaki, 2017). Le schéma moteur est produit par les générateurs spinaux de la marche (GSM) situés au niveau du tronc cérébral et de la moelle spinale. Les GSM vont permettre la réalisation de ces mouvements coordonnés et en rythme (Dietz, 2003).

3.1.2 Régions cérébrales impliquées dans la marche

Au niveau cortical, les corrélats neuronaux de l'activité de marche réelle ont longtemps été inconnus, faute de technique d'imagerie adaptée. Bien que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) impose une position allongée, elle a permis d'identifier de nombreuses régions impliquées dans la marche en utilisant l'imagerie motrice. Les études en marche réelle ont montré qu'elle activait de nombreuses régions corticales et sous-corticales (pour revue voir Hamacher et al., 2015). Comparativement à la position debout, la marche imaginée en simple tâche va impliquer l'aire motrice supplémentaire (AMS), le cortex moteur primaire (M1) et prémoteur, les cortex préfrontal, occipital et pariétal, les ganglions de la base et le cervelet. La marche complexe imaginée va augmenter l'activité de l'AMS, M1 et des cortex occipital et pariétal. Par ailleurs, plus la tâche de marche imaginée est difficile, plus l'activité cérébrale sera importante.

Les résultats en marche imaginée sont néanmoins limités dans leur interprétation. L'enregistrement de l'activité cérébrale pendant la marche est dépendante des techniques d'imagerie. Depuis quelques années, ces dernières ont évolué et ont permis de réaliser des enregistrements en situation de marche réelle. Parmi elles, la tomographie par émission de positon, (en anglais *positon emission tomography*, PET) ou par émission mono-photonique (en anglais, *single photon emission computed tomography*, SPECT) qui permettent de réaliser des enregistrements en situation écologique mais sont des techniques invasives et par conséquent difficiles à mettre en place. Grâce à l'amélioration des chaînes de traitement pour la correction d'artefacts de mouvements, il est possible d'identifier les processus neuronaux pendant la marche réelle. Les techniques les plus utilisées sont notamment l'électro-encéphalographie (EEG) ou encore la spectroscopie infrarouge proche fonctionnelle. Les résultats en marche réelle montrent des résultats similaires à la marche imaginée. De manière générale, les régions impliquées sont les régions d'intégration sensorielle (cortex occipital, pariétal), les régions motrices (AMS, cortex prémoteur et moteur) ainsi que frontal et préfrontale.

La commande des mouvements volontaires part du cortex cérébral en impliquant plusieurs régions corticales. La réalisation de ces mouvements est faite par le tronc et la moelle spinale (Takakusaki, 2013). Les informations sensorielles provenant de stimuli externes et internes sont intégrées par l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur,

la colonne vertébrale et par le cortex cérébral, les ganglions de la base et les aires thalamiques. Il existerait deux voies pour l'exécution de la marche volontaire (voir Figure 5). La première impliquerait le cortex moteur primaire, le cervelet ainsi que la moelle épinière pour guider le déplacement (la Fougère et al., 2010). La seconde voie, quant à elle, implique les cortex préfrontal et prémoteur, l'aire motrice supplémentaire et les ganglions de la base et a pour but de réguler le mouvement. Les régions préfrontales entrent en jeu lors de régulation top-down et permettent de faciliter la connectivité des zones sous-corticales (Rae et al., 2015). La modification de la marche va faire appel aux programmes moteurs dans le cortex prémoteur.

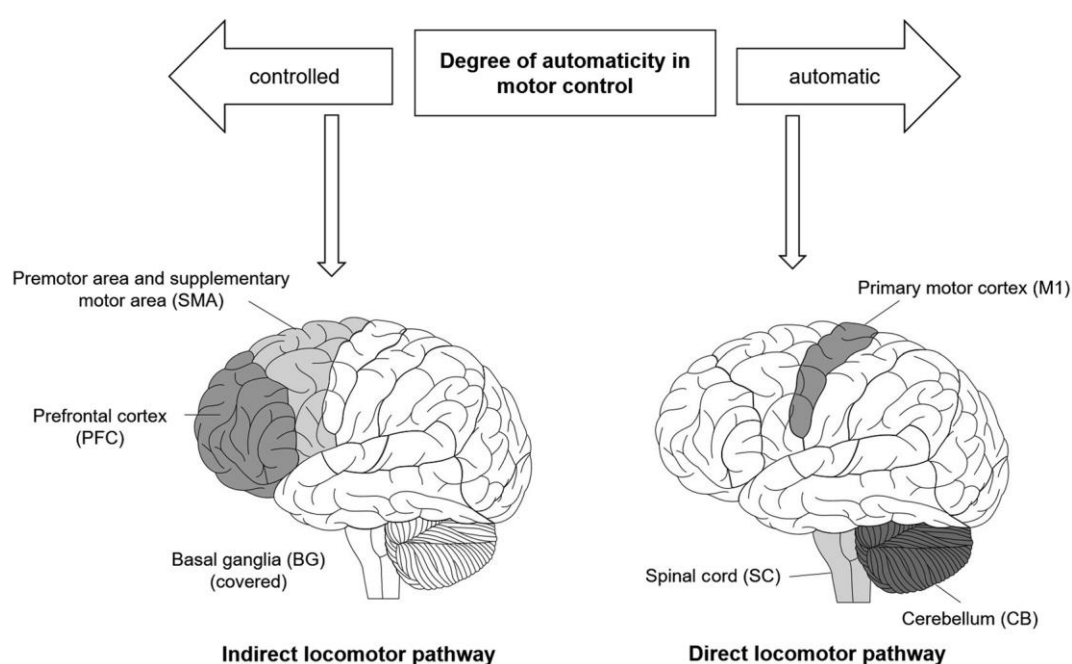


Figure 5 - Voies directe et indirecte de l'exécution de la marche en fonction du degré d'automatisme dans le contrôle moteur, tiré de Herold et al. (2017).

Bien que les séquences de mouvements soient automatiques, la marche est une tâche complexe qui nécessite de gérer simultanément plusieurs capacités et informations : propulser le corps sur l'axe horizontal, maintenir l'équilibre et s'adapter à l'environnement extérieur. Cet acte moteur doit donc intégrer les contraintes posturales, environnementales et d'équilibre afin d'assurer un déplacement en toute sécurité. La marche est aussi bien constante que flexible puisqu'elle suit une séquence de mouvement spécifique mais doit également s'adapter à l'environnement (Mirelman et al., 2018). Par ailleurs, dès lors qu'un comportement est volontaire et dirigé vers un but, il va impliquer des processus

cognitifs. Par conséquent, de par sa définition, la marche va impliquer la cognition puisqu'elle implique l'intentionnalité.

3.2 MARCHE ET COGNITION

3.2.1 De nombreux processus mis en jeu

Dirigé vers un but, la marche ne se réduit plus à l'exécution d'une succession de pas réguliers. Un contrôle de la posture de marche est essentiel pour réaliser cette activité intentionnelle. La marche est une combinaison entre des mouvements automatiques et un contrôle cognitif. Selon Takakusaki (2013, 2007), il y aurait quatre processus cognitifs dans la marche et le contrôle postural qui impliqueraient des régions cérébrales différentes (voir Figure 6) :

- La *cognition des informations corporelles*: concerne la proprioception ainsi que la localisation du corps dans l'espace. Les informations sensorielles convergent vers le tronc cérébral, le cervelet, le thalamus et le cortex cérébral. Elles vont permettre au cortex temporo-pariétal et au cervelet d'établir un schéma corporel, c'est-à-dire une connaissance de l'orientation des membres du corps
- La *transmission des informations du schéma corporel* : ces informations sont ensuite transmises aux aires motrices supplémentaires et au cortex prémoteur qui vont générer les programmes moteurs. Parallèlement, ces mêmes informations vont être transférées à l'hippocampe afin de permettre la navigation dans l'espace
- La *programmation motrice* qui se fait à travers le cortex moteur, les ganglions de la base ainsi que le cervelet
- Le *contrôle et l'ajustement postural* : les informations du schéma corporel vont permettre de maintenir la position verticale du corps à travers les projections cortico-vestibulo-spinales. Le contrôle postural peut également être ajusté de manière anticipative en se basant sur les informations de l'environnement. L'ajustement anticipatoire va passer par les formations cortico-réticulo-spinales. Les informations du cortex préfrontal concernant l'intentionna-

lité ou encore la planification du mouvement vont faciliter l'exécution des programmes moteurs au niveau des aires motrices supplémentaires et du cortex moteur. Enfin, les programmes moteurs sont envoyés au cortex moteur primaire qui lui-même envoie la commande motrice à la moelle spinale.

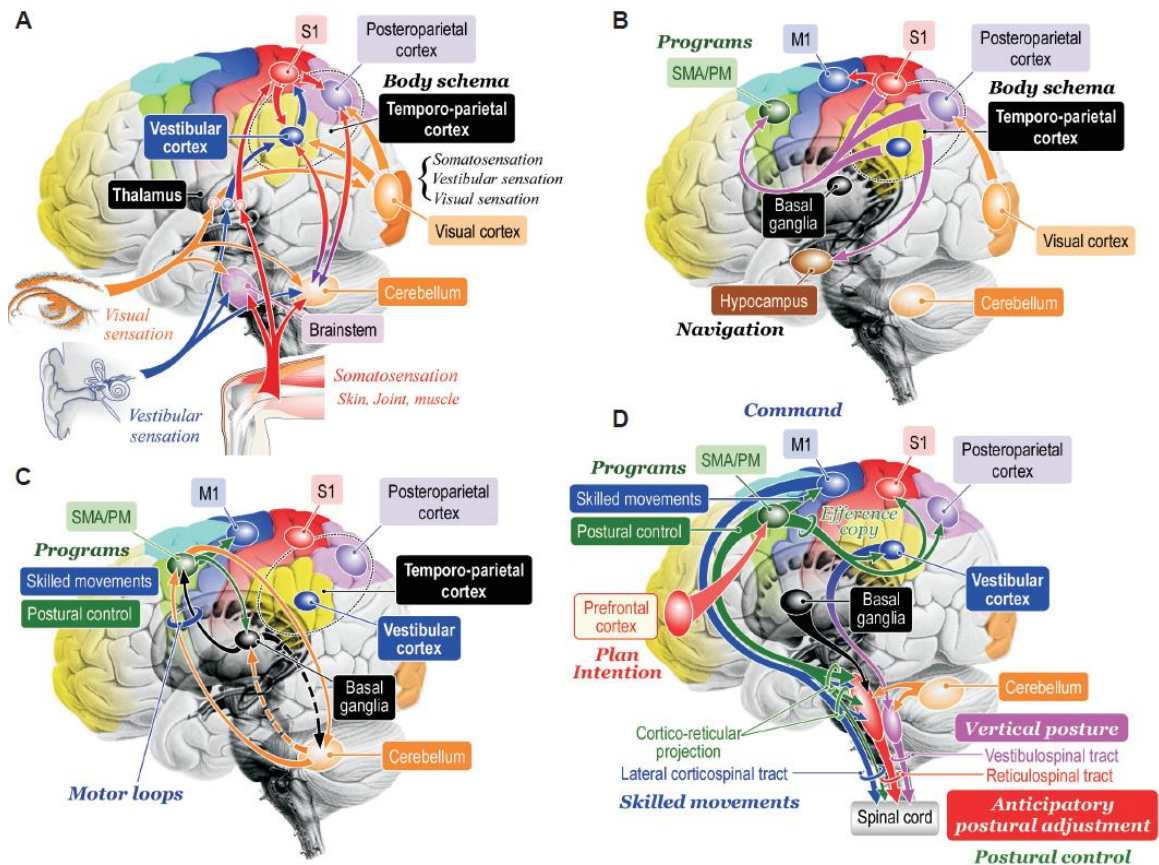


Figure 6 - Régions cérébrales impliquées dans les processus cognitifs du contrôle de la marche. A) Cognition des informations corporelles, B) Transmission du schéma corporel, C) Programmation motrice, D) Contrôle et ajustement postural. Tiré de Takakusaki (2017)

Par ailleurs, une coordination visuo-motrice est indispensable pour l'exécution de la marche. Lorsqu'une personne doit ajuster ses pas en fonction de l'environnement, elle doit mémoriser la position des différents éléments afin de ne pas les heurter. Les informations visuelles sont alors stockées en mémoire de travail afin de les associer au schéma corporel. Ce processus est sous-tendu par le cortex pariétal postérieur qui va maintenir en mémoire la relation temporo-spatiale entre l'élément et le schéma corporel. Cela va permettre d'avoir une marche contrôlée et continue grâce à un ajustement anticipé. Ces informations sont ensuite utilisées pour générer le programme moteur qui permettra le placement de la jambe à l'endroit adéquat.

Bien que ces processus impliquent la cognition, la plupart ne requièrent pas spécifiquement un contrôle intentionnel pour être exécutés. Pour une personne ne présentant pas de troubles, ces processus sont considérés comme étant automatiques. L'activation de ces circuits se fait dès lors qu'ils reçoivent une stimulation sans attention particulière. Cependant, le niveau d'implication des fonctions cognitives va dépendre du but et de la difficulté de la situation.

3.2.2 Contrôle exécutif de la marche

Dans certaines situations, pour être correctement réalisée, la marche va nécessiter des processus cognitifs contrôlés (Mirelman et al., 2018). Au quotidien, nous sommes fréquemment en situation de marche complexe. Nous parlons, nous cherchons les informations pour se diriger en marchant, nous évitons des obstacles ou des individus en marchant. Ces situations augmentent l'exigence mentale de l'activité de marche qui vont imposer un contrôle exécutif. L'individu en mouvement va devoir prendre en compte l'environnement tout en maintenant son déplacement.

Comme mentionné plus haut, les fonctions exécutives permettent de moduler les comportements de façon à les rendre flexibles et adaptés à la situation. Marcher dans un environnement réel va impliquer une adaptation et un contrôle de son comportement en fonction de la situation (Yogev-Seligmann et al., 2008). Un individu va devoir planifier le trajet qu'il va devoir suivre tout en inhibant les distracteurs environnants. Il va également devoir faire face aux imprévus et faire preuve de flexibilité pour modifier les actions initialement prévues. Par ailleurs, la personne va devoir diviser son attention puisque souvent, nous sommes en situation de double tâche (marcher tout en réalisant une autre tâche simultanément). Plusieurs études ont montré que les fonctions exécutives étaient corrélées à la performance de marche pendant une condition de marche en double tâche chez les personnes âgées (Ble et al., 2005; Holtzer et al., 2006). Plus les performances exécutives, mesurées à l'aide de tests neuropsychologiques, étaient bonnes, plus la vitesse de marche en double tâche était élevée.

Les zones préfrontales, associées aux fonctions exécutives, sont davantage activées lors de situations de marche plus contrôlées comme lors de situations complexes ou dirigées vers un but (van der Meulen et al., 2014). Le cortex préfrontal dorsolatéral va, entre

autres, encoder le but de l'action et la séquence de mouvements choisis pour réguler et contrôler le mouvement (Mirelman et al., 2018). Le contrôle exécutif pour la marche entre en jeu lorsque les processus automatiques ne sont plus suffisants pour maintenir un déplacement en toute sécurité. Il va également être nécessaire lorsque qu'il va y avoir un changement dans les informations sensorielles entrantes (apparition d'un obstacle, surface du sol instable, diminution de la visibilité, ...) ou pour compenser une composante déficitaire impliquée dans la marche.

Les situations de marche de la vie quotidienne vont le plus souvent impliquer une tâche concomitante à la marche. Le fait de devoir diviser son attention pour réaliser deux tâches simultanément va imposer un contrôle exécutif de la part de l'individu. Ainsi, la double tâche permet d'étudier l'interaction entre les fonctions exécutives et la marche. Ainsi, la plupart des études qui s'intéressent aux processus exécutifs pendant la marche utilisent des paradigmes dit de double tâche.

3.2.3 Paradigme de double tâche

Principe

L'utilisation du paradigme du double tâche (DT) prend de l'ampleur lorsque Lundin-Olsson et al. (1997) ont observé le phénomène de « *stop talking while walking* » chez certaines personnes âgées. Ces dernières étaient dans l'impossibilité de maintenir une conversation tout en continuant de marcher. Pour les auteurs, cela s'expliquerait par le fait que les personnes âgées sont dans l'obligation d'arrêter l'une des deux tâches pour poursuivre la seconde dans la mesure où les ressources cognitives sont plus limitées.

Ainsi, le paradigme de DT consiste à réaliser en parallèle deux tâches concurrentes et va imposer de diviser l'attention entre elles. Diriger notre attention sur une information permet de mieux la traiter. Pour Treisman (1964), l'attention est un filtre qui va permettre de sélectionner les éléments pertinents et d'atténuer ceux qui ne le sont pas. Elle participe à l'élaboration de nos comportements. La sélection d'informations pertinentes permet d'améliorer la performance mais se fait également parce que les ressources attentionnelles sont limitées. Tant qu'il y a des ressources disponibles, il est possible de réaliser plusieurs tâches simultanément. L'attention sera alors répartie entre les différents stimuli

ou tâches. Toutefois, si la charge cognitive induite par les deux tâches excède les ressources cognitives de l'individu, la réalisation d'une tâche va se faire au détriment d'une autre (Kahneman, 1973). De ce fait, si deux tâches sont automatiques et qu'elles sont réalisées en même temps, la performance ne devrait pas être affectée. Au contraire, si elles ont recours aux mêmes ressources, la réalisation simultanée de ces dernières provoquera une compétition au niveau des ressources attentionnelles. La performance à l'une des tâches, voire les deux, sera dégradée comparativement à si elle était réalisée séparément. Par conséquent, si la tâche de marche et/ou la tâche secondaire sont perturbées au moment où elles sont réalisées simultanément, cela met en évidence l'implication de la cognition dans la marche.

Mesure de la charge cognitive

Ces situations complexes de DT vont créer une charge cognitive de travail élevée. Selon Paas & Van Merriënboer (1994), la charge cognitive de travail est une combinaison de deux composantes : l'effort mental et la charge mentale. L'effort mental correspond à la quantité de ressources allouées pour la réalisation de la tâche par rapport à la quantité totale de ressources disponibles. La charge mentale, quant à elle, représente les caractéristiques intrinsèques de la tâche, comme la difficulté ou encore les modalités de présentation des informations. Une tâche considérée difficile peut demander peu de ressources pour sa réalisation. Par exemple, une tâche de calcul mental va demander moins de ressources à une personne à l'aise en mathématique qu'à une personne qui ne l'est pas. La difficulté de la tâche peut être perçue différemment en fonction de l'expertise de l'individu. La performance de l'individu va dépendre de sa quantité de ressources disponibles et de la difficulté de la tâche. La charge cognitive de travail pendant des situations de marche en DT varierait en fonction du type de tâche secondaire utilisé. Ainsi, plus la charge cognitive de travail est importante, plus les ressources attentionnelles sont sollicitées.

De nombreux paradigmes de DT ont été utilisés avec plusieurs types de tâches secondaires. Ces dernières sont les plus souvent d'ordre cognitive. Ces situations vont créer une interférence cognitivo-motrice. Les tâches cognitives les plus fréquemment utilisées sont : la fluence verbale et le calcul mental. Une méta-analyse réalisée par Al-Yahya et al. (2011) a montré que les DT avait un effet délétère sur les performances de marche, quelle que

soit le type de tâche secondaire utilisée. L'exécution d'une tâche cognitive pendant la marche diminuait la vitesse, la cadence, la longueur de cycle de marche et augmentait la durée d'un cycle ainsi que sa variabilité. Cela valide le fait que l'addition d'une tâche cognitive pendant la marche crée un dépassement des ressources attentionnelles disponibles ce qui peut avoir pour conséquence une dégradation de la performance.

L'intégrité des fonctions exécutives est alors essentielle pour marcher en sécurité, notamment lors de situations de marche rencontrées au quotidien. Dans la mesure où l'atrophie cérébrale liée à l'âge suit un gradient antéro-postérieur et provoque un déclin des fonctions exécutives, la marche peut également être dégradée avec le vieillissement. Le chapitre suivant abordera la question de l'impact du vieillissement et de la maladie de Parkinson sur la marche.

- Ce qu'il faut retenir -

- La marche implique de nombreuses régions corticales et sous-corticales
- Dans la vie quotidienne, la marche est souvent réalisée en double tâche et nécessite un contrôle exécutif
- Le paradigme de double tâche est utilisé pour étudier l'implication de la cognition dans la marche

4 QUELS SONT LES EFFETS DU VIEILLISSEMENT COGNITIF SUR LA MARCHÉ ?

4.1 DEGRADATION DE LA PERFORMANCE DE MARCHÉ

4.1.1 Dans le vieillissement normal

Les fonctions exécutives et attentionnelles sont donc primordiales pour maintenir une bonne performance de marche. Or, ce sont justement ces fonctions qui sont dégradées en premier lieu au cours du vieillissement. Les personnes âgées peuvent donc avoir des difficultés à réaliser une activité secondaire pendant la marche. Effectivement, plusieurs études ont constaté qu'en DT, la performance de marche des personnes âgées était davantage altérée comparativement à celle de jeunes adultes (pour revue voir Beurskens & Bock, 2012), et ce même à des stades débutants du vieillissement (Pothier et al., 2015). Ces effets ont été observés au cours de plusieurs tâches telles que la fluence verbale, le calcul mental ou en situation d'évitement d'obstacles. Pendant la marche en DT, les personnes âgées avaient, en général, une vitesse de marche et une cadence plus lentes, une longueur d'enjambée plus courte et une plus grande instabilité posturale que des jeunes adultes (Al-Yahya et al., 2011). La vitesse est le paramètre de marche le plus utilisé car il est facilement mesurable, robuste et considéré comme « l'expression commune finale » de la marche (Morris et al., 2016). Ce paramètre est d'ailleurs considéré comme étant le « 6e signe vital » d'une personne (Fritz & Lusardi, 2009).

Rosano et al., (2011) ont montré que l'atrophie cérébrale au niveau du cortex pré-frontal était liée à la réduction de la vitesse de marche. Les auteurs expliquent que ce ralentissement serait lié à l'atteinte de la vitesse de traitement de l'information. Beursken et Bock (2012) précisent que c'est notamment la vitesse de traitement visuel qui contribuerait à la réduction de la performance de marche. En effet, lors de la marche, qu'elle soit en simple tâche (ST) ou en DT, il est nécessaire d'intégrer les propriétés du terrain et les obstacles dans l'espace environnant. La diminution de la quantité de matière grise va ralentir la transmission des informations de l'environnement ce qui va provoquer un ralentissement chez les personnes âgées lors de la marche.

La marche en DT est d'autant plus perturbée que les personnes ont déjà chuté. Ces dernières sont caractérisées en tant que « chuteuses » si elles ont été victimes d'au moins une chute dont la cause n'est pas connue. La dégradation de la marche en situation de DT serait plus importante chez des individus chuteurs que non chuteurs (Springer et al., 2006). Ainsi, il serait possible de discriminer des personnes à risque de chute de celles qui le sont moins en étudiant la performance de marche en DT (Beauchet et al., 2008; Kressig et al., 2008). La chute pourrait être la conséquence d'une réduction des capacités attentionnelles et exécutives. Les personnes chuteuses auraient des difficultés de compensation et donc une incapacité à redistribuer les ressources exécutives pour adapter leur marche en fonction de l'environnement (Montero-Odasso et al., 2012). La charge cognitive liée à la DT augmenterait le risque de chute. Par ailleurs, une revue de la littérature réalisée par Ambrose et al. (2013) confirme que la dégradation de la marche, associée à une dégradation de l'équilibre contribue au risque de chute. Le déclin cognitif, notamment au niveau de l'attention et des fonctions exécutives augmenterait le risque de chute.

Toutefois, certaines études n'observent pas de dégradation plus importante de la performance de marche chez les personnes âgées comparativement à des jeunes adultes (Springer et al., 2006). Cette absence de différence pourrait être liée à la manière dont les instructions ont été transmises au début de la tâche. Sans consigne claire, il se pourrait que les individus priorisent l'une des deux tâches bien que cela ne soit pas explicitement demandé. L'interférence cognitivo-motrice provoquée par la DT dépend de la priorité donnée à l'une des tâches. Certaines personnes vont adopter une stratégie de « posture prioritaire » et vont donc volontairement concentrer leur attention sur la stabilité pendant la marche au détriment de la tâche secondaire (Yogev-Seligmann et al., 2012). Ainsi, les personnes vont minimiser le potentiel danger lié à la dégradation de la marche. En adoptant cette stratégie, les personnes ne vont donc pas avoir de dégradation de la performance de marche mais une baisse des performances au niveau de la tâche cognitive secondaire. A l'inverse, d'autres personnes vont prioriser la tâche secondaire et adopter une stratégie de « posture secondaire ». Elles auront alors une performance de marche dégradée mais leur performance cognitive sera préservée. En l'absence de consigne de priorisation, le choix de l'une ou l'autre stratégie dépend de la complexité de la tâche, du niveau d'expertise de l'individu mais surtout de la réserve posturale. Cette réserve est

constituée des capacités physiques permettant de faire face à un danger dans le but de modifier sa posture et éviter la chute.

De manière surprenante, la majorité des études montre que les personnes âgées opteraient pour une stratégie de « posture secondaire ». Elles vont donc se concentrer davantage sur leur performance cognitive plutôt que sur leur performance de marche justifiant une détérioration de la performance de marche plutôt que cognitive. Deux explications sont possibles pour ce constat : les personnes âgées pourraient être conscientes de leurs déficits au niveau cognitif et chercheraient donc à compenser en se focalisant au maximum sur la tâche cognitive secondaire. Une autre explication serait qu'en situation expérimentale de laboratoire, les personnes âgées estimeraient qu'il est plus important d'avoir une bonne performance cognitive, sous-estimant la valeur de la performance de marche dans la mesure où une demande explicite de priorisation de la marche peut entraîner une amélioration de la performance (V. E. Kelly et al., 2010). Les personnes atteintes de la MP vont également privilégier la stratégie de « posture secondaire » exacerbant encore plus leurs déficits moteurs.

4.1.2 Dans la maladie de Parkinson

La MP va perturber la production de dopamine et provoquer des troubles moteurs. Cette déplétion dopaminergique va impacter le cortex préfrontal et diminuer les ressources exécutives. Les personnes atteintes de la MP ont un déclin plus prononcé des fonctions exécutives (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Emre, 2003). Outre le fait de devoir compenser les déficits exécutifs, elles vont également devoir compenser les déficits moteurs. Comparativement aux personnes âgées saines, les individus parkinsoniens vont avoir encore plus de difficultés à compenser leurs déficits, moteurs et cognitifs (Yogev-Seligmann et al., 2008).

En situation de marche en ST, les personnes parkinsoniennes ont des performances de marche détériorées comparativement à des personnes âgées appariées. Ainsi, le choix de la stratégie de « posture secondaire » devrait avoir pour conséquence une dégradation encore plus importante de la performance de marche que chez des personnes âgées sans pathologie. En effet, certaines études ont montré que l'effet délétère d'une marche en DT était plus marqué chez des personnes atteintes de la MP que chez des personnes âgées

contrôles (Christofoletti et al., 2014; O'Shea et al., 2002; Salazar et al., 2017; Yogev et al., 2007; Zirek et al., 2018). Néanmoins, d'autres auteurs n'ont pas observé de différence significative entre les deux groupes. Cette absence de différence pourrait être justifiée par la durée de la maladie. Rochester et al., (2014) n'ont pas observé de détérioration plus importante chez les personnes en stade débutant (c'est-à-dire jusqu'à 4 mois après le diagnostic) par rapport à des personnes âgées contrôles. La plupart des études incluent des patients ayant des durées de maladie plus longues.

En ce sens, les personnes parkinsoniennes à des stades plus avancés de la maladie vont avoir une dégradation encore plus importante au niveau de leur marche en DT par rapport à des personnes âgées. Les personnes atteintes de « freezing of gait » ont des longueurs d'enjambée plus courtes associées à une diminution de la vitesse de marche que des personnes qui ne n'en sont pas atteintes (Camicioli et al., 1998; de Souza Fortaleza et al., 2017; Hackney & Earhart, 2010). Il semblerait que plus les déficits cognitifs sont importants, plus les perturbations au niveau de la marche sont importantes.

L'interférence cognitivo-motrice liée à la marche en DT peut varier d'une tâche secondaire à l'autre ou d'un type de population à l'autre. Pour observer des perturbations de la performance de marche, la DT doit créer une charge cognitive suffisamment élevée afin de créer un dépassement des ressources attentionnelles et cognitives. La charge cognitive est dépendante de la difficulté de la tâche mais également de la quantité de ressources allouées pour la réaliser. Les modifications de la performance de marche ne permettent pas de renseigner sur la quantité de ressources allouées pour exécuter cette activité locomotrice. Seul le recueil de mesures physiologiques, comme la mesure de l'activité corticale pendant la tâche de marche, permettrait de renseigner la quantité de ressources nécessaire pour réaliser la tâche.

4.2 BESOIN ACCRU EN RESSOURCES EXECUTIVES

4.2.1 Dans le vieillissement normal

Les dégradations physiologiques liées au vieillissement vont avoir des répercussions sur les performances de marche. L'avancée en âge va provoquer une atteinte du processus d'intégration sensori-motrice (Bhandari et al., 2016), processus en partie automatique

et fondamental à l'activité de marche. Il est nécessaire de pouvoir traiter les informations sensorielles périphériques au niveau du cortex moteur afin d'interagir avec l'environnement extérieur et générer un comportement moteur approprié. La dégradation du processus d'intégration sensori-motrice va être compensée par une plus grande implication des fonctions cognitives de haut niveau (Beurskens & Bock, 2012). Les personnes âgées vont devoir fournir plus d'effort cognitif pour réaliser l'activité de marche (Woollacott & Shumway-Cook, 2002; Maidan et al., 2019).

Ce processus de compensation fait appel aux fonctions exécutives et donc au cortex préfrontal. Si les personnes âgées doivent fournir un effort plus important pour contrôler la marche, cela devrait se refléter sur l'activité cérébrale du cortex préfrontal. Conformément aux modèles CRUNCH, les personnes âgées devraient avoir une activité cérébrale plus importante que celle de jeunes adultes lors d'une activité de marche en DT. C'est en effet ce que certaines études ont observé chez des personnes âgées au cours d'une marche en DT comparativement à des jeunes adultes (Mirelman et al., 2017; Nóbrega-Sousa et al., 2020), et même chez des jeunes âgés, dès l'âge de 50 ans (Nóbrega-Sousa et al., 2020). Des études ont également montré que les personnes âgées avaient une activité préfrontale plus importante même en marche ST (Hawkins et al., 2018; Mirelman et al., 2017; Nóbrega-Sousa et al., 2020).

Une activité préfrontale élevée pendant une marche en DT serait associée à un risque de chute plus important (Verghese et al., 2017). Pour les auteurs, la mesure de l'activité cérébrale au niveau du cortex préfrontal pendant la marche permettrait de détecter précocement des perturbations locomotrices. L'étude de l'activité préfrontale serait particulièrement intéressante pour les personnes âgées avec un fonctionnement cognitif préservé qui ne présentent pas de troubles de la marche ou de problèmes de mobilité. Ces dernières n'auraient pas de perturbations de la performance de marche particulièrement visible alors qu'elles pourraient présenter des modifications au niveau cortical. Ainsi, les études exclusivement comportementales ne seraient pas assez sensibles pour détecter des déficits plus subtils dans cette population.

Effectivement, les performances de marche ne sont pas toujours dégradées chez les personnes âgées. Selon Nóbrega-Sousa et al. (2020), elles varieraient en fonction de l'âge. A partir de 50 ans, les personnes âgées auraient une suractivation du cortex préfrontal

avec une performance de marche équivalente à celles des jeunes adultes. Au-delà de 70 ans, les personnes vont toujours avoir une suractivation préfrontale associée à une dégradation de la performance de marche. Ces suractivations préfrontales témoigneraient donc d'un recours plus important aux ressources exécutives et attentionnelles dans le but de compenser les déficits liés à l'âge. En accord avec le modèle CRUNCH, la suractivation chez les personnes âgées peut être interpréter différemment en fonction de la performance de marche : 1) compensation efficace car les personnes âgées parviennent à maintenir une performance de marche satisfaisante et 2) compensation inefficace car leur performance de marche est dégradée. Il semblerait donc que les mécanismes de compensation deviennent moins efficaces lors de marche en DT à partir de 70 ans (voir Figure 7).

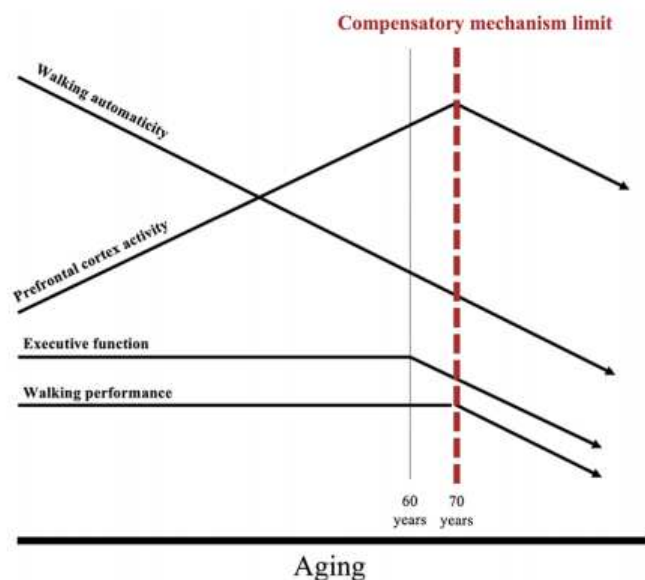


Figure 7 – Illustration de l'évolution des mécanismes de compensation à travers l'âge, tirée de Nóbrega-Sousa et al. (2020)

Toutefois, contrairement aux précédents travaux qui montrent une augmentation systématique de l'activité corticale pendant la marche, certaines études n'observent aucune différence entre les deux groupes d'âge lors d'une marche en DT (Fraser et al., 2016; Stuart, Alcock, et al., 2019a; Takeuchi et al., 2016) voire même une sous-activation du cortex préfrontal (Beurskens et al., 2014; Holtzer et al., 2011). Les auteurs interprètent ce résultat en proposant que les personnes âgées sous-utiliseraient leur cortex préfrontal pour contrôler et coordonner les ressources attentionnelles et exécutives, ce qui entraînerait une dégradation de la marche et en conséquence un risque de chute accru. Toutefois, une

performance de marche moins bonne chez les personnes âgées n'est pas systématiquement observée (Nóbrega-Sousa et al., 2020; Stuart, Alcock, et al., 2019a). Tout comme pour les études comportementales, il n'y aurait pas de consensus quant au niveau d'activité préfrontale nécessaire chez les personnes âgées lors d'une marche en DT.

De manière surprenante, peu d'études sur la marche se sont intéressées à la latéralisation hémisphérique de la suractivation (Beurskens & Bock, 2012; Fraser et al., 2016; Nóbrega-Sousa et al., 2020; Stuart, Alcock, et al., 2019a). Selon les modèles neurophysiologiques du vieillissement cognitif, les personnes âgées peuvent compenser leur déficit en recrutant des ressources additionnelles au niveau de l'hémisphère controlatérale comparativement aux jeunes. A notre connaissance, seuls Takeuchi et al. (2016) ont observé une diminution de la latéralisation chez des individus âgés en comparaison à des individus jeunes dans une tâche de marche en DT.

4.2.2 Dans la maladie de Parkinson

A ce jour, il existe peu d'études comparatives s'intéressant à l'activité cérébrale pendant la marche chez les patients parkinsoniens et les personnes âgées contrôles (Al-Yahya et al., 2019; Hamacher et al., 2015a; Maidan et al., 2019; Maidan, Nieuwhof, et al., 2016; Maidan, Rosenberg-Katz, et al., 2016; Stuart, Belluscio, et al., 2019; Stuart et al., 2018). En marche imaginée, les personnes atteintes de la maladie de Parkinson présentent des sous-activations cérébrales en marche en ST et une suractivation pendant des tâches de marche complexe imaginées (pour revue voir Hamacher et al., 2015). Une étude en EEG, réalisée par Maidan et al. (2019) a montré que les patients avaient une réduction de l'amplitude de l'onde P300 pendant la marche en DT, comparativement à celle des adultes jeunes et des âgés. L'amplitude P300 reflète la quantité de ressources attentionnelles fournies pour une tâche donnée. Ainsi, une réduction de celle-ci signifierait que les personnes parkinsoniennes mobiliseraient moins de ressources pour la marche en DT. Plusieurs études n'observent aucune différence entre les deux groupes au cours d'une marche en DT (Al-Yahya et al., 2019; Maidan, Nieuwhof, et al., 2016; Orcioli-Silva et al., 2020). Les patients ont généralement une activité préfrontale plus importante pendant des tâches d'évitement d'obstacles ce qui n'est pas le cas en marche en DT (Maidan, Nieuwhof, et al., 2016; Maidan, Rosenberg-Katz, et al., 2016).

Néanmoins, plusieurs études s'accordent pour montrer une suractivation préfrontale chez les personnes atteintes de la MP en marche en ST (Maidan et al., 2016; Maidan et al., 2016; Stuart et al., 2019). Il semblerait donc que les personnes atteintes de la MP aient besoin de recruter des ressources exécutives dès la marche en ST. Ceci expliquerait pourquoi aucune différence significative n'ait été observée entre les patients et les âgés contrôles en situation de DT. Les patients déploieraient déjà des ressources exécutives de manière importante pendant la marche en ST et ne seraient plus en mesure d'augmenter encore leur activité cérébrale lors de situation plus complexe comme en DT. En effet, Maidan et al. (2016) n'ont pas trouvé de différence significative au niveau de l'activité préfrontale chez les patients entre la marche en ST et DT.

- Ce qu'il faut retenir -

- La dégradation des performances de marche en double tâche est due aux déficits exécutifs
- Plus les déficits exécutifs sont élevés, plus la dégradation de la marche est importante
- Une chute serait liée à une difficulté à redistribuer les ressources exécutives à l'activité de marche
- La marche en double tâche nécessite davantage de ressources cognitives chez les personnes âgées par rapport à des jeunes adultes
- La marche en simple tâche nécessite plus de ressources cognitives chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson par rapport à des personnes âgées contrôles

5 AMELIORER LA MOBILITE

5.1 PRINCIPES DE LA NEUROPLASTICITE

Les entraînements et rééducations se basent sur le postulat que le cerveau est plastique. Comme vu précédemment, le cerveau est capable de créer et surtout de modifier ses structures pour s'adapter aux changements d'environnement. Ces modifications sont dépendantes des activités qu'un individu va entreprendre au cours de sa vie. La neuroplasticité est le processus neuronal qui permet d'apprendre de nouveaux comportements et également de réapprendre des comportements perdus suite à une atteinte cérébrale. Il est donc possible de modifier ces structures volontairement en effectuant des activités ciblées. En effet, si une fonction n'est pas sollicitée, elle sera perdue. Lorsque les circuits neuronaux ne sont pas engagés dans une tâche pendant une certaine période, ils seront dégradés (Kleim & Jones, 2008). L'énergie dédiée à cette région sera éventuellement transférée sur une autre région plus sollicitée.

Les changements structurels et fonctionnels sont interprétés comme une mesure de la plasticité cérébrale (Smith, 2013; Zatorre et al., 2012). De manière générale, quel que soit l'âge, il est possible d'observer une augmentation du volume de la substance grise qui se traduit par de la neurogénèse et de la synaptogénèse. Une meilleure connectivité de la matière blanche peut également être visible en termes d'augmentation du nombre d'axones, de leur diamètre ou encore de la myélinisation. Le flux sanguin cérébral ou le métabolisme du glucose peuvent être modifiés, contribuant à la modification de l'activité cérébrale au cours d'une tâche.

Par ailleurs, pour qu'un changement de réseaux neuronaux puisse se faire de façon durable, il est nécessaire d'imposer de la répétition. Réaliser de manière ponctuelle une activité n'est pas suffisant pour induire des changements neuronaux durables. Une revue de littérature a permis d'estimer le temps nécessaire pour observer des changements neuronaux suite à un entraînement cognitif chez les personnes âgées (Nguyen et al., 2019). Les auteurs ont conclu qu'au moins 12 heures de pratique étaient nécessaires pour observer une augmentation du volume de la substance grise et une centaine d'heures pour améliorer la connectivité structurelle des réseaux. L'intensité de la pratique va jouer

un rôle considérable dans les changements structuraux. La stimulation générée par la répétition va renforcer les connexions synaptiques sollicitées pendant la tâche et par conséquent améliorer la performance.

Conformément aux modèles STAC et STAC-r (Reuter-Lorenz & Park, 2010, 2014), les activités (physiques ou cognitives) modulent et réorganisent le fonctionnement cérébral à travers les réseaux d'échafaudage compensatoires, c'est-à-dire par le recrutement de circuits additionnels afin de contrer les effets négatifs du vieillissement. Ainsi, les entraînements proposés pour limiter ces effets vont cibler les fonctions affaiblies afin de renforcer les circuits neuronaux associés. Dans le cadre de programmes visant à améliorer les performances de marche et donc le risque de chute, l'entraînement portera sur les fonctions exécutives et/ou motrices basé sur l'activité physique. Les situations de marche en DT seront privilégiées.

5.2 ENTRAINEMENT COGNITIF

5.2.1 Dans le vieillissement normal

Un entraînement cognitif va donc cibler une ou plusieurs fonctions cognitives spécifiques afin de les améliorer. Les personnes âgées chuteraient car elles seraient dans l'incapacité de redistribuer leurs ressources exécutives pour adapter de façon appropriée leur marche et leur posture à l'environnement. Les personnes à faibles ressources exécutives seraient en surcharge et n'auraient plus suffisamment de ressources pour intégrer et traiter de nouvelles informations de l'environnement telles qu'un changement de surface de sol. Dans la mesure où les fonctions exécutives sont impliquées dans la marche et que ces fonctions sont touchées précocement dans le vieillissement, il convient de chercher à les renforcer afin d'améliorer indirectement les performances de marche, notamment en DT.

Les entraînements cognitifs sont généralement composés de plusieurs exercices à réaliser de manière répétitive avec des difficultés croissantes. L'entraînement se fait généralement sur ordinateur dans un laboratoire ou à domicile. Les entraînements exécutifs vont donc se concentrer sur l'inhibition, la mémoire de travail, la flexibilité, l'attention divisée et/ou la résolution de problèmes.

Plusieurs études ont montré qu'une amélioration des fonctions exécutives chez des personnes âgées était possible grâce à un entraînement cognitif (pour revue voir, Nguyen et al., 2019). Mais l'intérêt d'entraîner les fonctions cognitives est de permettre une amélioration des comportements de la vie quotidienne. La question d'un possible transfert de l'amélioration des performances à de nouvelles tâches non entraînées est essentielle. Pour qu'un transfert se produise, il est impératif que les tâches partagent des circuits neuronaux similaires (Dahlin et al., 2008). Ainsi, dans la mesure où la marche, notamment en DT, mobilise les fonctions exécutives, un entraînement ciblant ces fonctions devraient avoir des effets positifs sur les performances de marche.

Effectivement, des études ont montré qu'un entraînement des fonction exécutives avait un impact bénéfique sur la vitesse de marche en ST et DT des personnes âgées (Smith-Ray et al., 2014; Verghese et al., 2010). Selon une méta-analyse réalisée par Marusic et al. (2018), bien que les entraînements cognitifs améliorent la vitesse de marche, les effets seraient relativement faibles. L'amélioration serait significative uniquement pour la marche en DT et seulement tendancielle pour la marche en ST. Ceci paraît cohérent, dans la mesure où la sollicitation des fonctions exécutives se fait pendant des situations de marche complexes, comme en contexte de DT. Par ailleurs, cette méta-analyse corrobore l'idée que la pratique répétée induit des modifications plus durables et positives. Plus les programmes d'entraînement sont longs, plus les effets positifs seraient importants.

Après un entraînement, des modifications positives sont attendues, à savoir : une augmentation de l'activité cérébrale associée à une augmentation de la performance ou une diminution de l'activité cérébrale pour une performance équivalente. Plusieurs études ont montré des modifications au niveau des régions frontales, associées à de meilleures performances pendant des tâches exécutives après un entraînement cognitif (pour revue voir Nguyen et al., 2019). A notre connaissance, à ce jour, aucune étude n'a évalué l'impact d'un programme d'entraînement cognitif sur l'activité cérébrale pendant la marche chez des personnes âgées saines, sans pathologie. Pourtant, ces résultats pourraient donner davantage d'informations sur les effets des programmes d'entraînement. L'absence de modification comportementale n'implique pas forcément une absence de changement au niveau neuronal. Il se peut que les circuits neuronaux aient été améliorés

mais que l'entraînement n'ait pas duré suffisamment longtemps pour pouvoir observer une amélioration des performances de marche.

5.2.2 Dans la maladie de Parkinson

Des études ont montré les effets bénéfiques d'un programme d'entraînement cognitif chez des personnes atteintes de la MP (Alzahrani & Venneri, 2018; Milman et al., 2014; Sammer et al., 2006). Un transfert des performances cognitives à la performance de marche a été observé par une seule étude, réalisée par Mirelman et al. en 2014. Dans cette étude, les performances de marche ont été mesurées avec le test du Timed Up and Go (TUG), qui représente une mesure fiable de la mobilité fonctionnelle (Podsiadlo & Richardson, 1991). Dans ce test, il est demandé aux personnes de se lever d'une chaise, de marcher sur 3 mètres en ligne droite puis de faire demi-tour pour revenir s'asseoir sur la chaise. Le temps mis pour effectuer la tâche de marche permet d'avoir une estimation de la performance de marche. Plus la personne met de temps à réaliser le TUG, plus la performance est mauvaise. Après le programme d'entraînement exécutif, Mirelman et al. (2014) montrent que le temps mis pour réaliser le TUG avait significativement diminué.

A notre connaissance, aucune étude n'a étudié les effets d'un entraînement cognitif sur l'activité cérébrale pendant la marche chez des patients parkinsoniens.

Un autre axe d'entraînement serait d'améliorer directement les performances motrices afin de renforcer la réserve posturale et donc de diminuer le risque de chute. A ce jour, l'entraînement physique, ou moteur, est le plus proposé pour réduire le risque de chute.

5.3 ENTRAINEMENT PHYSIQUE

5.3.1 Dans le vieillissement normal

Outre la dégradation physique et musculaire, avec l'âge, la marche devient de moins en moins un processus automatisé et de plus en plus contrôlée. En renforçant les capacités motrices, il serait possible de pallier ce déclin. Toujours en se basant sur la neuroplasticité, les entraînements physiques favoriseraient les apprentissages moteurs et fortifie-

raient les schémas moteurs. Ces derniers nécessiteront moins d'effort cognitif dans la mesure où une certaine automatisation sera retrouvée (Clark, 2015). Contrairement aux entraînements cognitifs, les entraînements physiques disposent d'un plus grand large choix et peuvent être abordés sous différents angles. Il est possible de travailler la résistance, l'endurance, la coordination, l'équilibre voire même une combinaison de plusieurs exercices au travers d'un sport.

Plusieurs études ont montré que les programmes d'entraînement permettaient d'améliorer les performances de marche en ST (Plummer et al., 2016; Zhuang et al., 2014) et de diminuer le risque de chute chez les personnes âgées (Cadore et al., 2013; Sherrington et al., 2017). L'amélioration de la performance de marche est principalement due à l'augmentation de la force musculaire des membres inférieurs (Zhuang et al., 2014). Ce gain de force va permettre d'émettre une plus grande vitesse de propulsion au moment de la phase d'appui augmentant la cadence, la vitesse de marche et la longueur d'enjambée (Cao et al., 2007; Rubenstein et al., 2000). Les entraînements vont également augmenter la vitesse de marche des personnes âgées en situation de DT (Plummer et al., 2016). Il semblerait que les entraînements combinant plusieurs types d'exercices (résistance, endurance et équilibre) soient les plus bénéfiques pour renforcer les performances de marche et réduire de risque de chute des personnes âgées (Cadore et al., 2013). Comme pour les entraînements cognitifs, les entraînements physiques les plus intenses en termes d'heures sont ceux qui induisent de plus grandes améliorations (Sherrington et al., 2017).

L'exercice physique aurait non seulement une action favorable sur la réserve posturale mais elle aurait également une influence sur les performances cognitives, notamment exécutives (Liu-Ambrose et al., 2010; Predovan et al., 2019). De nombreuses études ont observé que les personnes actives physiquement étaient moins susceptibles de développer un déclin cognitif avec l'avancée en âge (Colcombe & Kramer, 2003; Langlois et al., 2013). Les effets bénéfiques de l'activité physique ne sont pas réservés aux personnes actives de longue date mais sont également observables chez des personnes âgées sédentaires (Northey et al., 2018; Shubert et al., 2010). L'influence indirecte de l'activité physique sur les fonctions exécutives provient du fait que celle-ci modifie les structures cérébrales du cortex préfrontal dorsolatéral (Colcombe et al., 2006; Northey et al., 2020;

Weinstein et al., 2012). En effet, le volume cérébral au niveau de cette région est associé au niveau d'activité physique. La pratique d'une activité physique, notamment d'intensité modérée, est associée positivement au volume du cortex préfrontal dorsolatéral. Plus la durée de la pratique sportive est longue, plus le volume cortical est préservé (Northey et al., 2020).

L'entraînement physique va provoquer des changements au niveau de l'activité cérébrale pendant la marche. Shimada et al. (2017) ont observé une augmentation de l'activité au niveau du cortex enthorinal et temporal associée à une amélioration de la performance de marche chez des personnes âgées après un entraînement combinant différents exercices (aérobie, endurance, kinésithérapie). Eggenberger et al. (2016) ont également mis en évidence une réduction de l'activité préfrontale pendant la marche en ST après un entraînement physique ciblant l'équilibre à travers l'utilisation de jeux-vidéos. Des entraînements travaillant la marche ou la coordination induisent également une réduction de l'activité préfrontale pendant la marche imaginée (Godde & Voelcker-Rehage, 2017). Une diminution de l'activité préfrontale permettrait de libérer des ressources cognitives afin de traiter d'autres informations pendant la marche.

5.3.2 Dans la maladie de Parkinson

De nos jours, l'activité physique est considérée comme une thérapie adjuvante au traitement pharmacologique dans la MP. De nombreuses activités physiques (aérobie, marche nordique, danse, tai chi, etc.) sont pratiquées par les patients dans la mesure où elles sont adaptées à leurs capacités physiques. Tout comme pour les personnes âgées sans pathologie, les entraînements physiques ont prouvé leur efficacité sur les capacités physiques des personnes atteintes de la MP (Ahlskog, 2018; Roche et al., 2017; Schootemeijer et al., 2020). Les bénéfices des entraînements physiques sont tels que les patients peuvent atteindre un niveau de capacité physique similaire à celui de personnes âgées sans pathologie (Duchesne et al., 2015).

Plusieurs études ont montré que l'entraînement physique améliorerait les performances de marche chez les personnes atteintes de la MP (Fisher et al., 2008; Herman et al., 2007; Lamotte et al., 2015). De manière générale, une plus grande vitesse de marche

et longueur d'enjambée ont été observées en situation de ST après l'entraînement. Toutefois, les résultats en DT sont contradictoires : certains observent des améliorations (Sipilä et al., 2021) et d'autres n'en observent pas (Silsupadol et al., 2009). Un entraînement sur tapis de marche permet de mobiliser l'apprentissage implicite en imposant un rythme et donc d'améliorer l'automatisation du contrôle moteur. La marche deviendra plus stable, diminuant le risque de chute. Il est important de travailler plusieurs composantes impliquées dans la marche pour avoir des effets bénéfiques sur les performances de marche et d'équilibre (Lamotte et al., 2015).

Les bénéfices de l'activité physique sur les fonctions cognitives chez les personnes atteintes de la MP sont plus controversés. Certaines études trouvent des effets bénéfiques sur des fonctions exécutives alors que d'autres n'en observent pas (pour revue, voir Schootemeijer et al., 2020). Les troubles moteurs et cognitifs dans la MP sont intrinsèquement liés puisqu'ils trouvent leur origine au niveau du circuit cortico-striatal (Fama & Sullivan, 2002). Les individus parkinsoniens avec de faibles performances motrices tendent également à avoir de faibles performances cognitives. Les bénéfices de l'entraînement ne seront pas les mêmes en fonction du niveau moteur et cognitif initial des patients. A faible niveau de performance moteur et cognitif, le versant moteur sera davantage amélioré. A l'inverse, si les niveaux moteurs et cognitifs sont déjà élevés, le versant cognitif bénéficiera des effets de l'entraînement (Duchesne et al., 2015). Ainsi, les résultats divergents entre les études pourraient être expliqués par le fait que les patients ne soient pas au même niveau d'évolution de la maladie.

Des études ont observé des modifications positives de l'activité cérébrale après un programme d'entraînement physique. Un entraînement sur tapis de marche a diminué l'activité préfrontale des patients parkinsoniens pendant la marche en ST (Maidan et al., 2018). Les auteurs interprètent ce résultat comme étant une augmentation de l'automatisme de la marche dans la mesure où les patients ont moins recours aux ressources exécutives. Les patients auraient une meilleure utilisation de leurs ressources exécutives ce qui permettrait d'avoir plus de ressources pour gérer des situations de marche plus complexes. En effet, une augmentation de l'activité préfrontale a été observée pendant des situations de d'évitement d'obstacles ou de marche en DT après un programme sur tapis

de marche (Maidan et al., 2018). Une autre étude, réalisée par les mêmes auteurs (Maidan et al., 2017), a mis en évidence une réduction de l'activité du cervelet et du gyrus temporal moyen toujours suite à un entraînement sur tapis de marche. Outre l'amélioration de l'automatisation de la marche, l'entraînement sur tapis de marche permet également d'améliorer l'intégration sensorielle ainsi que la coordination motrice.

Les entraînements cognitif et physique vont améliorer différents aspects de la marche et doivent donc être perçus comme étant complémentaires. L'entraînement cognitif a va impacter les performances de marche en DT en augmentant les ressources exécutives disponibles pour réaliser la tâche. L'entraînement physique va, quant à lui, avoir une influence sur les situations de marche, ST et DT, en améliorant la réserve posturale. L'approche la plus complète serait alors de cibler directement les capacités de DT afin de maximiser les bénéfices de ces deux types d'entraînement. De nombreuses études proposent des entraînements combinant cognition et activité physique afin de diminuer l'impact de la double tâche pendant la marche et donc de minimiser l'interférence cognitivo-motrice.

5.4 ENTRAINEMENT COMBINE

5.4.1 Dans le vieillissement normal

Effectivement, des études semblent indiquer que les entraînements combinés semblent être plus efficaces que les entraînements spécifiques sur la marche en DT (Raichlen et al., 2020; Schättin et al., 2016; Theill et al., 2013). Les performances de marche et de soustraction pendant la DT sont encore plus élevées après l'entraînement combiné qu'un entraînement isolé. Un entraînement combiné améliorerait davantage les performances en DT alors qu'un entraînement physique seul impacterait la marche en ST. Par ailleurs, les bénéfices de l'entraînement combiné étaient perceptibles après 6 semaines d'entraînement alors qu'ils l'étaient après 12 semaines avec un entraînement uniquement cognitif ou physique. Toutefois, il est difficile de déterminer si les effets combinés sont additifs ou synergiques. Plusieurs études attestent que ce type d'entraînement ne seraient pas plus efficace que les entraînements isolés (Desjardins-Crépeau et al., 2016; Eggenberger et al., 2016; Fraser et al., 2017; Plummer-D'Amato et al., 2012). Effectuer un entraînement cognitif associé à un entraînement moteur ne semble pas apporter plus d'effets positifs

sur les performances de marche en ST ou DT qu'un entraînement uniquement cognitif ou uniquement physique.

Sipilä et al. (2021) précise qu'un entraînement physique combiné à un entraînement cognitif n'apportait pas de plus-value à l'amélioration de la vitesse de marche en ST. Mais, un entraînement cognitif combiné à un entraînement physique apporte des bénéfices additionnels à l'amélioration des fonctions exécutives. Ce résultat rejoint ceux précédemment cités qui ont montré le faible intérêt de l'entraînement cognitif sur la marche en ST mais de la pertinence de l'activité physique pour l'amélioration des performances cognitives. A l'heure actuelle, il est difficile d'affirmer que les entraînements combinés sont plus efficaces que les entraînements isolés. Néanmoins, il semblerait que ce type d'entraînement n'impacte pas les fonctions physiques et cognitives de la même manière.

Eggenberger et al. (2016) ont observé une réduction de l'activité préfrontale pendant la marche en ST chez des personnes âgées après un entraînement combiné sur jeu-vidéo. Cette réduction était encore plus importante qu'après un entraînement physique isolé.

5.4.2 Dans la maladie Parkinson

De nombreuses études ont testé les effets d'un programme combiné sur les performances de marche chez les personnes atteintes de la MP. Une récente méta-analyse réalisée par Li et al. (2020) atteste que les entraînements combinés ont des effets bénéfiques sur les performances de marche ainsi que l'équilibre des patients. Toutefois, à notre connaissance, peu d'études ont comparé les effets d'un entraînement combiné par rapport à un entraînement isolé chez les patients diagnostiqués avec la MP. Pour le moment, une seule étude a montré qu'un entraînement combiné ne semblait pas être plus avantageux qu'un entraînement isolé sur les performances de marche (Pourkhani et al., 2020).

A notre connaissance, la seule étude ayant évalué des changements d'activité cérébrale après un entraînement combiné est celle de Maidan et al. (2018). Les auteurs ont observé une diminution plus importante de l'activité préfrontale pendant la marche après un entraînement combiné par rapport à un entraînement isolé. Cette différence était particulièrement visible en situation de marche en DT.

Le sujet des entraînements combinés pour les personnes diagnostiquées avec la MP nécessite encore des études supplémentaires afin de confirmer les résultats des précédentes études et de permettre des conclusions solides sur l'intérêt de ce type d'entraînement que ce soit chez les personnes âgées sans pathologie ou diagnostiquées avec la MP.

- Ce qu'il faut retenir -

- Les entraînements se basent sur le principe de neuroplasticité.
- Afin d'améliorer les performances de marche, il est possible de recourir à des entraînements physique et/ou cognitif.
- Les entraînements cognitifs améliorent les performances de marche en double tâche.
- Les entraînements physiques améliorent les performances marche en simple et double tâche.

6 PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE LA THESE

Avec le vieillissement de la population, la chute des personnes âgées représente un problème de santé publique important et devient un sujet majeur dans nos sociétés. Le risque de chute accru des personnes âgées serait en partie lié à la perte d'automatisme de la marche associée à une diminution des ressources cognitives, notamment exécutives. L'apport de la neuro-imagerie permettrait de recueillir davantage d'informations concernant les changements neurophysiologiques au cours du vieillissement et avec la survenue d'une pathologie neurodégénérative. Ces modifications fonctionnelles pourraient précéder l'apparition des modifications comportementales.

Dans le contexte de la marche, l'activité préfrontale, et plus particulièrement dorso-latérale, permettrait d'estimer la quantité de ressources exécutives allouée à la tâche. Les études s'intéressant à l'activité préfrontale pendant la marche ont trouvé des résultats divergents entre les personnes âgées et les jeunes adultes. Certains observent une augmentation de l'activité cérébrale alors que d'autres observent une sous-activation chez les personnes âgées, voire aucune différence entre les groupes. Par ailleurs, les effets du vieillissement sont fortement modulés par les activités qu'un individu entreprend. Très peu d'études se sont intéressées à l'influence du niveau d'activité physique ou cognitif sur la marche. Ce domaine d'étude, encore en émergence, nécessite des études complémentaires qui permettraient de mieux comprendre les effets du vieillissement cérébral sur les performances de marche.

Ce travail de thèse s'articule autour de deux objectifs. Le premier est d'observer les changements au niveau de l'activité préfrontale pendant la marche au cours du vieillissement normal et pathologique. L'idée est de comparer l'activité préfrontale en se situant sur un continuum allant des personnes jeunes aux personnes âgées avec un vieillissement normal ou pathologique dans le cas de la maladie de Parkinson. Pour se faire, plusieurs groupes de personnes selon différentes tranches d'âge ou d'état de santé ont été inclus dans un protocole expérimental identique pour toutes les études.

Une première étude portant sur des adultes jeunes nous a cherché à mieux comprendre les changements au niveau de l'activité préfrontale chez les personnes jeunes

pendant différentes conditions de marche variant en complexité. Cette étude visait à confirmer le fait que les tâches de marche sélectionnées créaient une charge cognitive suffisante pour générer une interférence cognitivo-motrice.

Une deuxième étude s'est focalisée sur deux groupes de personnes âgées, l'un qualifié de jeunes-âgés (55-65 ans) et l'autre d'âgés (65 ans et plus), sans pathologie, afin d'étudier les changements de l'activité préfrontale avec l'avancée en âge au cours de différentes situations de marche.

Une troisième étude a comparé une population de personnes âgées sans pathologie avec une population de personnes atteintes de la maladie de Parkinson afin d'étudier les effets d'un vieillissement pathologique sur l'activité préfrontale pendant la marche.

Le second objectif de cette thèse a consisté à étudier l'influence de l'exercice physique sur le niveau d'activité préfrontale pendant la marche dans le vieillissement normal ou dans la maladie de Parkinson. Pour cela, la quatrième étude a évalué les effets d'un programme de rééducation intensif, basé sur l'exercice physique, sur les performances de marche et sur l'activité préfrontale chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Mieux comprendre l'évolution des performances de marche avec l'âge et la pathologie permettrait à terme de détecter les personnes à risque de chute avant que cet événement ne survienne mais également de proposer des programmes de prévention ou de prises en charge adaptés aux différentes populations.

II. Contribution expérimentale

Dans ce travail de thèse, quatre études expérimentales ont été réalisées, chacune d'elle suivant un objectif précis. Pour les personnes âgées, une visite médicale d'inclusion était réalisée par un médecin généraliste (M.F. Boyer). Pour les personnes avec la maladie de Parkinson, une visite médicale d'inclusion était réalisée par un neurologue (T. Danaila) ou un médecin physique et de réadaptation (M. Cheminon). Le même protocole expérimental a été utilisé dans les différentes études auprès de chaque participant quel que soit leur groupe d'âge et leur statut cognitif. Il comprenait une tâche de marche, une évaluation neuropsychologique ainsi que des questionnaires (pour plus de détails, voir annexe 1). Ces différentes études seront présentées successivement.

ETUDE 1 : LA CHARGE COGNITIVE PENDANT DES TACHES DE MARCHE

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS

La charge cognitive peut être définie comme la quantité de ressources cognitives nécessaire pour réaliser une tâche. Elle fait souvent appel aux fonctions cognitives, notamment exécutives. Une des approches pour mesurer la charge cognitive pendant la marche est d'utiliser le paradigme de marche en double tâche (DT). Ce paradigme de marche en DT étudie également la capacité de l'individu à répartir son attention entre 2 tâches. Il est souvent utilisé pour mieux comprendre l'influence de la cognition sur la marche. L'objectif de cette étude était de mieux comprendre les changements au niveau de la charge cognitive au cours de différentes conditions de marche qui variaient en complexité chez des jeunes adultes.

Dans cette étude, deux types d'indicateurs ont été utilisés pour mesurer la charge cognitive pendant la marche chez des jeunes adultes : un indicateur physiologique (*i.e.* activité corticale) dit objectif et un autre indicateur subjectif (*i.e.* effort mental ressenti). L'utilisation de ces deux types de mesure permettrait d'avoir une évaluation complète de la charge cognitive. Si les deux mesures allaient dans le même sens, cela permettrait de s'assurer que les indicateurs utilisés étaient suffisamment fiables pour mesurer la charge cognitive pendant la marche. Nous avons fait l'hypothèse que la charge cognitive augmenterait avec la difficulté de la tâche. Nous nous attendions à ce que l'augmentation de la charge cognitive soit visible aussi bien à travers l'indicateur objectif que subjectif. Cette première étude permet également de valider le protocole qui sera appliqué aux autres études.

2. METHODOLOGIE

2.1. Population

Vingt-cinq jeunes adultes ont participé à l'étude (âge = 24 ans \pm 5). Les participants ne présentaient aucune pathologie neurologique ou troubles de la marche pouvant affecter leur performance.

2.2. Tâche de marche

La tâche de marche comportait quatre conditions différentes dont l'ordre d'exécution a été randomisé au sein de chaque groupe :

- Soustraction en position debout : soustraire 7 à partir d'un nombre à trois chiffres de manière continue, à voix haute et en restant immobile en position debout
- Marche en simple tâche (ST) : marcher à une vitesse confortable (habituelle)
- Marche en DT facile : marcher en ajoutant 1 à partir d'un nombre à trois chiffres à voix haute
- Marche en DT difficile : marcher à une vitesse confortable tout en soustrayant 7 à partir d'un nombre à trois chiffres

Pour les conditions de DT, aucune instruction de priorisation n'a été donnée aux participants. Le parcours de marche était de forme ovale composé de deux lignes droites de 4 mètres ainsi que deux demi-cercles de 2.3 mètres de rayon (voir Figure 8).

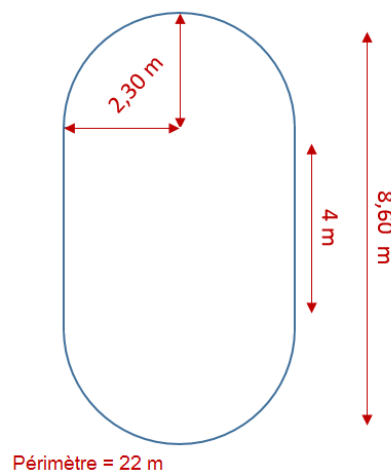


Figure 8 - Parcours de marche

Le design expérimental est de type bloc où chaque condition comprenait cinq répétitions de 30 secondes de tâche et 30 ± 5 secondes de repos. Les phases de repos variaient de plus ou moins 5 secondes afin de limiter les effets d'anticipation de la part des participants mais également d'éviter que le signal hémodynamique ne se superpose au signal physiologique systémique. Chaque condition était précédée de 45 secondes de repos afin que l'activité cérébrale revienne à son niveau de base à la suite des consignes données par l'expérimentateur. Au total, chacune des conditions durait au total 5 minutes 45 secondes.

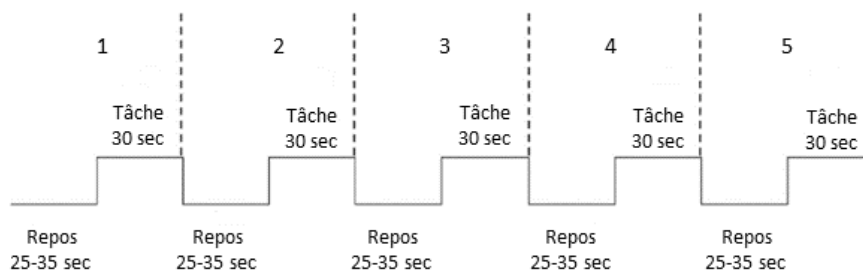


Figure 9 - Illustration d'un design en blocs

La mesure objective de la charge cognitive a été faite en utilisant l'activité préfrontale mesurée par la fNIRS. La mesure subjective a été réalisée en utilisant la sous dimension « effort mental » du questionnaire de la National Aeronautics and Space Administration Task Load Index (NASA-TLX) (Cegarra & Morgado, 2009). Ce questionnaire permet de mesurer la charge mentale ressentie liée à une tâche sur 6 dimensions. Les participants indiquaient leur ressenti sur le plan de l'effort mental, physique, de la pression temporelle, de la performance, du niveau de frustration et de l'effort global. Ils devaient estimer l'intensité du ressenti en positionnant une croix sur un continuum, allant de 0 à 100, où 0 correspond à une faible intensité et 10 à une forte intensité. Ce questionnaire de la NASA-TLX était administré au participant après chaque condition. Pour cette étude, seule la dimension « effort mental » a été considérée.

2.3. Equipements

2.3.1. Capteurs Physilog

Les paramètres spatio-temporaux de la marche ont été mesurés à l'aide de deux capteurs Physilog[®]5 (Gait Up, S.A.). Les capteurs étaient placés sur chaque chaussure du participant (voir Figure 10). Les Physilog sont composés de capteur d'inertie (accéléromètre 3D jusqu'à 16 grammes, de gyroscope 3D jusqu'à 2000°/seconde), de capteur de pression barométrique. Ils permettent de mesurer 25 paramètres spatio-temporels de la marche. Ils sont connectés et synchronisés entre eux en utilisant le Bluetooth[®] et ont une fréquence d'acquisition de 200 Hz. Les paramètres de marche analysés pour l'étude étaient la durée d'un cycle de marche, la vitesse, la longueur d'enjambée ainsi que le coefficient de variation respectif.



Figure 10 - Capteurs Physilog®5

2.3.2. Spectroscopie proche infrarouge fonctionnelle

Une description du fonctionnement de la spectroscopie proche infrarouge fonctionnelle est disponible en annexe 2. L'équipement utilisé était la NIRSport, développée par la société NIRx Medical Technologies, LLC. La particularité de ce modèle repose sur le fait qu'il soit de petite taille le rendant portable. Les longueurs d'ondes utilisées sont 760 nm et 850 nm à une fréquence d'acquisition de 7.81 Hz. Les changements de concentration en HbO₂ au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral ont été enregistrés. Afin de s'adapter à chaque participant, trois bonnets de taille différente (54, 56 et 58 cm) composés de 8 sources et 8 détecteurs ont été utilisés selon un montage conçu par le fournisseur (voir Figure 11). La distance interoptode est en moyenne de 3 cm. Deux canaux longue distance ont été sacrifiés afin de les transformer en canaux courte distance. La distance interoptode des canaux courte distance est de 1.5 cm.

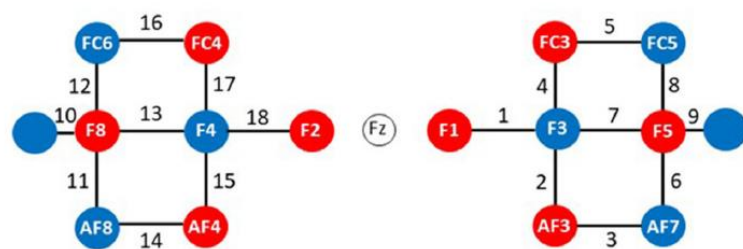
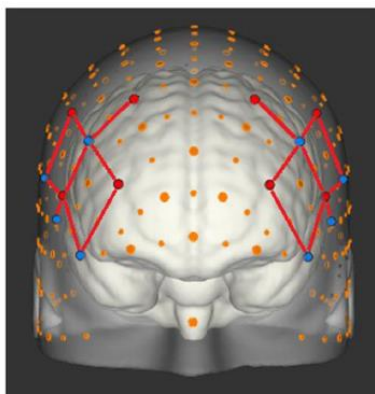


Figure 11 - Configuration des optodes. Les ronds rouges représentent les sources et les ronds bleus re-présentent les détecteurs. Les canaux 9 et 10 correspondent aux canaux courte distance.

L'acquisition des données était réalisée avec le logiciel NIRStar (version 15.1 et 15.2, NIRx medical technologies) sur une tablette branchée au boîtier de la NIRSport. Afin que le participant soit libre de ses mouvements, la tablette était contrôlée à distance par un ordinateur à

l'aide du logiciel Team Viewer (*TeamViewer GmbH*). Le boîtier et la tablette étaient placés dans un sac à dos que le participant portait pendant l'expérimentation (voir Figure 12). Les consignes de début et de fin de tâche ainsi que les nombres pour les tâches de soustraction étaient pré-enregistrés pour être diffusés automatiquement pendant les conditions. Pour les tâches de soustraction et de comptage, le nombre initial était différent à chaque répétition, de manière à éviter tout effet d'apprentissage. Le logiciel NIRStim (NIRx, Medical Technologies) a été utilisé pour créer les stimuli associés à chaque condition et les synchroniser avec le logiciel d'acquisition des données.



Figure 12 - Mise en place de la fNIRS

Traitement du signal fNIRS

L'analyse du signal des données fNIRS a été réalisée avec le package Homer 2 sur Matlab (R2019a, The MathWorks Inc). La chaîne de traitement utilisée se base sur des recommandations récentes (Menant et al., 2020).

1. Remplacement des données manquantes

Au cours des expérimentations, il arrivait que les détecteurs soient saturés en lumière. Dans ce cas, les mesures fournies par les détecteurs étaient automatiquement converties en

« *Not a Number*, NaN » par le logiciel d'acquisition. La présence de NaN dans un canal complique son analyse et, par défaut, Homer 2 l'excluait alors de la chaîne de traitement. Or, les périodes de saturation qui pouvaient survenir pendant l'expérimentation étaient très brèves, représentant un faible pourcentage dans les données. Un taux de saturation maximale a été défini afin de s'assurer que la proportion de données saturées ne représente pas une part trop importante de l'ensemble des données du participant. Si le nombre de NaN était inférieur à 4% des données du participant, les données étaient remplacées par interpolation linéaire à partir de la dernière valeur disponible avant la période de saturation et la première valeur disponible après celle-ci. Si la proportion de NaN dépassait le seuil, les NaN étaient conservés et le canal supprimé dans les analyses.

2. Conversion en densité optique

Cette deuxième étape permet de convertir les données brutes, c'est-à-dire l'intensité électrique reçue par les détecteurs, en densité optique avec la fonction *hmrIntensity2OD*. Aucun paramètre n'est nécessaire pour cette fonction.

3. Filtre passe-bande

Une autre source de bruit est les oscillations physiologiques. La fréquence du rythme cardiaque est entre 0.5 et 2 Hz, celle de la respiration est entre 0.2 et 0.4 Hz et la fréquence des ondes de Mayers¹ est située entre 0.07 et 0.13 Hz (Herold et al., 2018). Il est donc nécessaire de filtrer les données afin d'atténuer les bruits physiologiques. Par ailleurs, la fréquence de la réponse hémodynamique attendue provoquée par la tâche a été estimée à environ 0.017 Hz. En effet, les différentes conditions sont des successions de 30 secondes de tâche et approximativement 30 secondes de repos, soit $\frac{1}{(30+30)} \approx 0.017$. Un filtre passe bande paramétré de telle sorte à ce qu'il se comporte comme un filtre passe bas (fréquence de coupure à 0.1 Hz) a donc été utilisé afin d'atténuer les fréquences supérieures à cette valeur.

hpf [0]

lpf [0.1]

¹ Les ondes de Mayers sont des fluctuations intermittentes provoquées par la vasomotricité cérébrale. La vasomotricité est une autorégulation spontanée de la pression artérielle qui a pour but de la maintenir le plus possible au repos.

4. *Correction des artéfacts*

Bien que deux méthodes de correction d'artéfacts aient été incluses dans la chaîne de traitement, seule une a réellement été appliquée. Une étape de détection des artéfacts était indispensable à l'utilisation d'une des deux méthodes. Ainsi, la méthode appliquée est la correction par ondelettes avec la fonction `hmrMotionCorrectWavelet`. Cette méthode est utilisée pour des expérimentations impliquant de la parole ainsi que des mouvements (Brigadoi et al., 2014). Elle se base sur le fait qu'un signal est une superposition d'ondelettes et que les artéfacts et le signal physiologique fNIRS diffèrent en termes de durée et d'amplitude. Le signal est d'abord décomposé en ondelettes comprenant des paramètres de dilatation et de translation ainsi qu'un coefficient d'ondelette. Le signal physiologique est généralement plus lisse et plus lent que les artéfacts. Par conséquent, les coefficients d'ondelette seraient autour de zéro avec peu de variance. À l'inverse, ces derniers seront des valeurs extrêmes pour les artéfacts. Il est alors possible de modifier les coefficients d'ondelette en les paramétrant à zéro. Une fois les artéfacts corrigés, le signal peut être reconstruit. Le paramètre de cette fonction est l'intervalle interquartile qui permet de définir le seuil à partir duquel un coefficient d'ondelette est considéré comme une valeur extrême. La valeur du paramètre représente un multiplicateur qui va déterminer le seuil en fonction de l'intervalle interquartile des données. Plus la valeur est élevée, moins d'artéfacts sont corrigés. Ici, il a été paramétré à 1.5, c'est-à-dire que les coefficients supérieurs à 1.5 fois l'intervalle interquartile seront considérés en valeur extrême. Cette valeur est communément utilisée pour détecter les artéfacts (Molavi & Dumont, 2012).

iqr [1.5]

5. *Conversion en concentrations*

Une fois les données en densité optique nettoyées, elles sont converties en concentrations relatives en oxy- et dé-oxyhémoglobines en utilisant la loi de Beer-Lambert modifiée. La valeur par défaut du facteur de longueur de trajet différentiel dépendant de l'âge (en anglais, differential path length, DPF) est de 6 pour chaque longueur d'onde (Herold et al., 2017).

ppf [6 6]

6. *Considération des canaux courtes distances et moyennage des canaux*

La dernière étape consiste à retirer la contribution des canaux courtes distances² par déconvolution en utilisant la fonction `hmrDeconvTB_SS3rd`. La déconvolution est un procédé algorithmique qui a pour but d'inverser les effets de la convolution. La convolution est la combinaison, ou produit, de deux signaux pour en générer un troisième. Le signal mesuré est une combinaison de ce que l'on souhaite réellement mesurer et de bruit. Lors d'un enregistrement de données, toute perturbation du signal ou bruit est une convolution. La lumière de la fNIRS envoyée par les sources va traverser les différentes couches de la tête avant d'atteindre le cortex cérébral. Le signal de sortie va donc être composé de données intracérébrales, effectivement recherché, mais également de données extra-cérébrales, non voulues. Ici, la convolution correspond donc au bruit physiologique extra-cérébrale enregistré par les canaux courte distance. La déconvolution va diviser le signal des canaux longue distance et ajouter une convolution qui sera l'opposée de la convolution mesurée par les canaux courte distance. Les deux convolutions vont s'annuler et donc le bruit sera supprimé.

Une fois le signal des canaux courte distance retiré de tous les canaux longue distance, le signal de chaque répétition est moyenné pour chaque canal. Dans la mesure où les données sont relatives, il est nécessaire de définir une valeur de référence qui permettra de rendre comparable les différentes répétitions. Pour se faire, une moyenne de la variation de concentrations sur les cinq dernières secondes avant le début de la tâche de chaque répétition est réalisée, puis soustrait à l'ensemble du signal de la répétition. Les moyennes de chaque canal sont réalisées sur les 30 secondes après le début de la tâche.

`trange [-5.0 – 30.0]`

`rhoSD_ssTrech [1.5]`

7. Moyennage par région d'intérêt

Une fois les données corrigées et converties, les valeurs extrêmes de chaque canal étaient remplacées par le moyenne de celle-ci sur l'ensemble des participants. Les valeurs extrêmes étaient une valeur en dessous de la valeur de $Q1 - 1.5 \times$ la distance interquartile ou au-dessus de la valeur $Q3 + 1.5 \times$ la distance interquartile. Ensuite, pour chaque participant, les canaux

² Le fonctionnement des canaux courte distance est expliqué dans l'annexe XX

étaient moyennés par région d'intérêt. Pour cette étude, tous les canaux ont été moyennés afin d'avoir une mesure de l'ensemble du cortex préfrontal dorsolatéral.

La chaîne de traitement appliquée sur Homer 2 est présentée dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 - Résumé de la chaîne de traitement fNIRS de l'étude 1

Etape	Paramètres
hmIntensity2OD	Aucun
Filtre basse bande	lpf = 0.10
Correction d'artéfact	iqr = 1.5
Conversion en concentration	ppf = 6
Considération des canaux courtes distances et moyennage	trange = -5.0 30.0
	gstd = 1.0
	gms = 1.0
	rhoSD_ssThresh = 1.5

3. SYNTHÈSE DES RESULTATS ET DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de mieux comprendre la variation de la charge cognitive au cours de différentes conditions de marche variant en complexité chez des jeunes adultes. Les principaux résultats ont montré que l'activité préfrontale était significativement plus élevée pendant les deux conditions de marche en DT et la condition de soustraction debout, comparativement à la marche en ST. Aucune différence significative au niveau de l'activité préfrontale n'a été observée entre ces différentes conditions. L'effort mental ressenti, mesuré à partir de la sous-dimension « effort mental », augmente progressivement, allant de la marche en ST, suivie de la marche en double-tâche facile puis de la marche en DT difficile. Aucune différence significative n'a été trouvée entre la marche en DT facile et la condition de soustraction en position debout.

Par ailleurs, en termes de performance, une dégradation de la marche a été constatée lorsqu'une DT était rajoutée à la tâche de marche. Le temps d'un cycle de marche était significativement plus long, la vitesse et la longueur d'enjambée étaient réduites pendant les deux conditions de marche en DT comparativement à la marche en ST. Néanmoins, la dégradation de la marche était plus importante lors de la condition de marche en DT difficile par rapport à la DT facile. La vitesse de marche, la cadence ainsi que la longueur d'enjambée étaient significativement plus détériorées. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre les deux conditions de marche en DT au niveau des coefficients de variation des paramètres de marche. Concernant la performance de soustraction, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les conditions debout et la condition de marche en DT difficile.

Il semblerait que les tâches secondaires des situations de DT aient généré une charge cognitive suffisamment élevée pour engendrer une dégradation de la performance de marche. Les mesures objective (activité préfrontale) et subjective (effort mental ressenti) ont permis de discerner une augmentation de la charge cognitive en situation de marche en DT comparativement à la ST. Cependant, seule la mesure subjective a discriminé la marche en DT difficile de la marche en DT facile. Par ailleurs, pour les jeunes adultes, réaliser la tâche de soustraction en marchant ne semble pas impliquer une charge cognitive plus importante que lorsqu'elle est effectuée en position debout. Il apparaît donc que l'augmentation de la charge cognitive pendant la condition de marche en DT difficile soit principalement due à la tâche de soustraction.

Contrairement à la mesure subjective de l'effort mental, la mesure objective de l'activité préfrontale n'a pas permis de distinguer les conditions de DT facile et difficile. Plusieurs explications peuvent être à l'origine de cette absence de différence :

- Les deux tâches impliquent le même niveau de ressources cognitives.
- L'activité préfrontale mesurée par la fNIRS n'est pas suffisamment sensible pour détecter de faible variation de la charge cognitive.
- La tâche secondaire de comptage de la condition de DT facile implique un débit de parole beaucoup plus rapide et continu que les soustractions. L'augmentation de l'activité cérébrale serait alors le reflet d'artefact de parole.

Il semblerait que les mesures objective et subjective apportent des informations complémentaires sur la charge cognitive pendant une tâche de marche. La distinction faite par Paas

et Merriënboer (1994) sur la notion de charge cognitive pourrait aider à interpréter les résultats de la présente étude. Selon ces auteurs, la charge cognitive comprend deux composantes. La première serait l'effort mental correspondant à la quantité de ressources cognitives allouées à la tâche. La seconde composante serait la charge mentale correspondant à la difficulté de la tâche. Il se pourrait donc que l'activité préfrontale fournisse des informations concernant l'effort mental alors que le score d'effort mental ressenti serait une évaluation des deux composantes à la fois. Telle que formulée, la question de la NASA « *A quel point la tâche était exigeante mentalement ?* » évaluant l'effort mental ne permet peut-être pas de distinguer clairement les notions de « quantité » versus « difficulté ». Certains participants auraient peut-être fourni une réponse sur l'effort mental alors que d'autres auraient plutôt répondu par rapport à la difficulté de la tâche.

Au terme de cette étude, il apparaît que la mesure de l'activité préfrontale soit un indicateur fiable pour mesurer les variations de charge cognitive pendant des tâches de marche. Toutefois, on peut se poser la question de savoir si elle est adaptée pour discriminer des variations subtiles de charge cognitive chez des jeunes adultes. La conclusion de cette étude est que l'utilisation de tâches secondaires de soustraction paraît adaptée pour étudier l'augmentation de la charge cognitive pendant la marche. Cette étude a servi de point de départ pour les études à venir. Ainsi, le protocole paraît satisfaisant d'un point de vue méthodologique et sera réutilisé dans les études suivantes.

ARTICLE 1 : HOANG, I., RANCHET, M., DEROLLEPOT, R., MOREAU, F., & PAIRE-FICOUT, L. (2020). MEASURING THE COGNITIVE WORKLOAD DURING DUAL-TASK WALKING IN YOUNG ADULTS: A COMBINATION OF NEUROPHYSIOLOGICAL AND SUBJECTIVE MEASURES. *FRONTIERS IN HUMAN NEUROSCIENCE*, 14, 511.

Measuring the cognitive workload during dual-task walking in young adults: a combination of neurophysiological and subjective measures

Abstract

Background: Walking while performing a secondary task (dual-task (DT) walking) increases cognitive workload in young adults. To date, few studies have used neurophysiological measures in combination to subjective measures to assess cognitive workload during a walking task.

Research question: The objective was to examine cognitive workload in young adults during walking conditions varying in complexity.

Methods: Twenty-five young adults (mean = 24.4 ± 5.4) performed four conditions: (1) usual walking, (2) simple walking, (3) complex walking and (4) standing while subtracting. During the walking task, mean speed, cadence, stride time, stride length, and their respective coefficient of variation (CV) were recorded. Cognitive workload will be measured through changes in oxy- and deoxy-hemoglobin (ΔHbO_2 and ΔHbR) during walking in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and perceived mental effort score from NASA-TLX questionnaire.

Results: In young adults, ΔHbO_2 in the DLPFC increased from usual walking to both DT walking conditions and standing while subtracting condition. Subjective mental demand gradually increased with walking task complexity. Furthermore, ΔHbO_2 and mental demand did not differ between complex DT walking and standing while subtracting condition. As expected, all mean values of gait parameters were altered according to task complexity. CV of speed, cadence and stride time were significantly higher during DT walking conditions than during usual walking whereas CV of stride length was only higher during complex DT walking than during usual walking.

Significance: Young adults had greater cognitive workload in the two DT walking conditions compared to usual walking. However, only the mental demand score from NASA-TLX questionnaire discriminated simple from complex DT walking. Subjective mental demand provides more accurate information on changes in cognitive workload during challenging walking tasks in young adults. These results may be useful to investigate cognitive workload in older individuals, especially those at risk of falling.

Key words: Cognitive workload; Dual-task walking; Young adults; fNIRS; NASA-TLX

1 1. Background

2 Walking is a complex human activity that requires coordinated and controlled movement,
3 dynamic stability, motor and cognitive functions for safe ambulation. Walking while perform-
4 ing a secondary task, as speaking, searching for an itinerary, or avoiding obstacles creates a
5 complex situation which requires high attentional control (Al-Yahya et al., 2011). In these com-
6 plex situations, the cognitive workload, i.e. the amount of cognitive resources (Kahneman,
7 1973), may exceed the individual's information processing capacity which may lead to a de-
8 crease of gait performance in young adults (Al-Yahya et al., 2011). Younger adults showed
9 decreased gait speed during walking while counting forward, subtracting or texting on a mo-
10 bile phone (Mirelman et al., 2014; Plummer et al., 2015; Schabrun et al., 2014). Decreased gait
11 speed was also observed when priority was given to the cognitive task, such as a verbal fluency
12 task (Yogev-Seligmann et al., 2012). Yet, in context of DT walking, gait variability in young
13 adults seems to be task dependent. It appeared that walking while texting was the most chal-
14 lenging DT, leading to greater gait variability in young adults. However, stride time variability
15 did not increase from usual walking to walking while counting backward or walking while sub-
16 tracting (Mirelman et al., 2014).

17 It is essential to have a good knowledge of the normal processes involved in walking and
18 to properly assess the level of cognitive with appropriate tools. Several measures can be used
19 to assess cognitive workload during a walking task. Among neurophysiological measures, the
20 functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) is the most promising imaging technique to as-
21 sess cortical activity. fNIRS measures changes in regional cerebral blood flow, cortical oxygen-
22 ated hemoglobin (ΔHbO_2) and deoxygenated hemoglobin (ΔHbR) induced by neuronal activa-
23 tion. Previous research showed that younger adults had an increase of oxygenated hemoglo-
24 bin level in the prefrontal cortex during walking under DT conditions as compared to normal
25 walking (Holtzer et al., 2011; Lu et al., 2015; Mirelman et al., 2014, 2017). For instance, differ-
26 ent cognitive tasks were used such as n-back (Lin & Lin, 2016), talking (Holtzer et al., 2011),
27 counting (Mirelman et al., 2014, 2017), or subtraction tasks (Hill et al., 2013; Lu et al., 2015;
28 Meester et al., 2014; Mirelman et al., 2014, 2017).

29 Another way to assess the level of cognitive workload is to ask people directly how they
30 feel after performing DT walking through a questionnaire which provides a subjective meas-

31 ure. Compared to neurophysiological tools, a questionnaire is cost-effective and easy to ad-
32 minister. Knaepen et al. (Knaepen et al., 2015) found that the subjective score on the mental
33 demand subscale of the NASA-RTLX was very sensitive to an increase of cognitive workload
34 during walking in young adults. To date, only a few studies have used subjective measures to
35 assess cognitive workload during a walking task (Knaepen et al., 2015; Lin & Huang, 2017; Lin
36 & Lin, 2016; Pigeon et al., 2019; Popova-Dlugosch et al., 2013; Shaw et al., 2018) and even less
37 used both physiological and subjective measures (Knaepen et al., 2015; Lin & Lin, 2016; Shaw
38 et al., 2018). Among neurophysiological measures, Shaw et al. (2018) showed that the elec-
39 troencephalogram was more sensitive to changes in cognitive workload than the NASA-TLX
40 questionnaire. However, Lin and Lin (2016) found the opposite with the fNIRS: perceived
41 workload discriminated more task difficulty than cerebral activity. An explanation could be
42 that they found a decrease of cerebral activity in DT walking compared to normal walking.
43 Thus, it remains unclear if a fNIRS measure is more sensitive to changes in cognitive workload
44 than a subjective one.

45 The objective of this study was therefore to examine cognitive workload in young adults
46 during walking conditions varying in complexity. Cognitive workload will be measured through
47 changes in cortical activity during walking and mental demand score from NASA-TLX question-
48 naire. Usual walking, simple and complex DT walking conditions are used to examine changes
49 in cognitive workload. We hypothesize that cognitive workload in young adults will increase
50 with the complexity of the walking task. We also expected that cortical activity in the DLPFC
51 would be more able to discriminate changes in cognitive workload during walking compared
52 to subjective mental demand.

53 2. Materials and methods

54 2.1. *Participants*

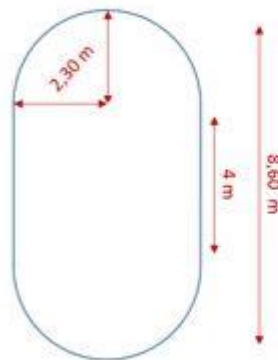
55 Twenty-five healthy young adults (mean = 24.36 ± 5.38 ; 9 females, years of education:
56 14.6 ± 2.1) were included in this study. Participants were recruited through advertisements in
57 University of Lyon 2 and the French Institute of Science and Technology for Transport, Devel-
58 opment and Networks. The study took place between June 18, 2018 and November 29, 2018.

59 Young adults were included if they had no underlying neurological diseases or gait abnormal-
60 ities that might interfere with walking. This study was approved by the local French Ethical
61 Committee in March 9, 2018. All participants provided informed written consent.

62 2.2. Protocol

63 Participants were equipped with the fNIRS system and two sensors on their shoes. They
64 performed four counterbalanced conditions: (1) usual walking: walking in a self-selected com-
65 fortable speed; (2) simple DT: walking while counting forward from a three-digit number
66 which was included to add a level of complexity; (3) complex DT: walking while subtracting 7
67 from a three-digit number, and (4) standing while subtracting 7 to determine whether HbO₂
68 changes during walking while subtracting are mainly due to the demands of the subtraction
69 task. For the DT conditions, no instructions of prioritization were given. During the standing
70 while subtracting condition as well as the two DT walking conditions, the number of correct
71 responses (cognitive performance) was also measured. The walking path dimensions are de-
72 picted in Figure 1. Each condition included 5 trials of 30 seconds. The duration of the rest
73 period between trials varied from 25 to 35 seconds to diminish possible resonance effects
74 (Herold et al., 2018). All conditions began with 45 seconds of quiet standing. The total duration
75 of each condition was 6 minutes.

Fig. 1. Walking path configuration



76

77 2.3. Gait assessment

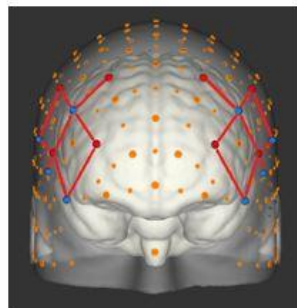
78 Gait parameters were recorded with two inertial foot-sensors (Physilog®5, Gait Up, Swit-
79 zerland) including 3D accelerometer (up to 16g), 3D gyroscope (up to 2000°/s), a memory, a
80 battery and a microcontroller. The two sensors were connected by Bluetooth and were fixed

81 on the shoes with a rubber clip. Mean speed (meter per second), stride length (meter) and
82 cadence (number of step/minute), as well as their respective coefficient of variation (CV) were
83 measured.

84 2.4. *Functional near infrared spectroscopy*

85 Changes in HbO₂ and HbR concentration ($\mu\text{mol/L}$) in the DLPFC were measured using a
86 wireless continuous waves fNIRS device (NIRSport, NIRx Medical Technologies) with 16 chan-
87 nels. An increase of ΔHbO_2 associated with a slight decrease of ΔHbR reflects a functional
88 activation for the task (Villringer & Chance, 1997). Optodes (8 sources and 8 detectors) were
89 separated by approximately 30 mm and were placed on the DLPFC according to the modified
90 international EEG 10-10 system (Chatrian et al., 1985) (see figure 2). Two short separation
91 channels with an interoptode distance of 15 mm were used in order to remove hemodynamic
92 changes in superficial tissue layers. The near infrared light was emitted by sources with wave-
93 lengths of 760 and 850 nm at a sampling rate of 7.81 Hz. An overcap was used to prevent
94 ambient-light contamination. Raw intensities were recorded using the software provided by
95 the manufacturer (NIRStar, version 15.1 and 15.2).

Fig. 2. fNIRS montage measuring the DLPFC



Red circles represent the sources and blue circles represent the detectors

96

97 2.5. *Subjective assessment*

98 The National Aeronautics and Space Administration Task Load Index (NASA-TLX) was used
99 to assess participants' subjective level of workload (Cegarra & Morgado, 2009; Hart &
100 Staveland, 1988). After each condition, participants were asked to rate five of its six subscales
101 (mental demand, physical demand, effort, performance, and frustration) on a scale ranging
102 from 0 (very low) to 100 (very high) (10-point scale). Temporal demand subscale was not con-
103 sidered because it is not appropriate in the context of the present walking experiment. For

104 the purpose of this study, only the mental demand subscale, which best assesses the cognitive
105 workload was analyzed (Hart, 2016; Young et al., 2008). Participants were asked to assess the
106 mental demand required to perform each condition. The weighting process was not applied
107 (the Raw-TLX version) but remains as sensitive as the NASA-TLX questionnaire (Byers, 1989).

108 2.6. Data processing

109 The data recorded from fNIRS were analyzed using the open-source software Homer 2.
110 Homer 2 is a set of Matlab scripts used to analyze fNIRS data (version 2.8) (R2018b, Math-
111 Works). A processing chain was applied to each dataset to recover data free of artifacts or
112 noise. The first processing step was to convert raw data into optical density. Then, a low pass
113 filter with a cut-off frequency of 0.1 Hz was applied to attenuate respiration and cardiac activ-
114 ity and high frequency noise. The next step was a motion artifact correction using wavelet-
115 based filters (iqr = 1.5) and principal component analysis (nSV = 0.8). After motion correction,
116 optical density was converted into relative concentration changes using the modified Beer-
117 Lambert law with an age-dependent differential path length factors (DPF) value of six (Herold
118 et al., 2018). Finally, contribution of short separation channels was removed from the signal
119 using a Kalman filter dynamic estimator (Gagnon et al., 2011). Changes in HbO₂ and HbR con-
120 centrations were obtained using the last 5 seconds of the resting state before each condition
121 were used as a baseline for concentration changes. All trials were averaged per condition.
122 Channels were also averaged by side (i.e. left and right) to analyze the potential effect of lat-
123 erality.

124 2.7. Statistical analysis

125 Kolmogorov-Smirnov tests were used to determine the normality of variables. Repeated
126 measures analyses of variance (ANOVAs) with condition (usual walking, simple DT walking,
127 complex DT walking) as within-subject factor were performed on gait parameters. Repeated
128 measures ANOVAs with condition (usual walking, simple DT walking, complex DT walking,
129 standing while subtracting) were also performed on fNIRS data (Δ HbO₂ and Δ HbR) and mental
130 demand score. Repeated measures ANOVAs with condition (simple DT walking, complex DT
131 walking, standing while subtracting) was also performed on cognitive performance. For each
132 ANOVA, effect sizes (η^2) were reported and were interpreted as small (0.02), medium (0.13),
133 and large (0.26) (Bakeman, 2005). Bonferroni correction for multiple comparisons was applied

134 during the post-hoc analyses. Pearson or Spearman rank correlations were conducted to in-
135 vestigate associations between measures of cognitive workload (ΔHbO_2 and mental demand
136 score) and behavioral performance (gait and cognitive performance) within condition. Corre-
137 lations (ρ or r) were considered weak below 0.10, moderate between 0.10 and 0.49 and strong
138 between 0.50 and 1.00 (Cohen, 1992). P values < 0.05 were considered significant. All statisti-
139 cal analyses were conducted using SPSS software, version 26.

140 3. Results

141 3.1. *Gait performance*

142 There was a main effect of condition on stride time ($F_{2,48} = 22.685$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.486$),
143 gait speed ($F_{2,48} = 35.583$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.597$), cadence ($F_{2,48} = 28.492$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.543$),
144 and stride length ($F_{2,48} = 29.014$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.547$). Post-hoc tests showed that stride time
145 was longer during DT walking conditions (simple and complex). Gait speed and cadence were
146 slower and stride length was shorter during DT walking conditions than during usual walking
147 (see Table 1). Stride time was longer in complex DT walking compared to simple DT walking.
148 Gait speed, cadence and stride length were significantly altered in complex DT walking com-
149 pared to simple DT walking.

150 There was also a main effect of condition on CV of stride time ($F_{2,48} = 9.608$, $p < 0.001$, η^2
151 $= 0.486$), CV of gait speed ($F_{2,48} = 8.255$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.256$), CV of cadence ($F_{2,48} = 10.463$,
152 $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.286$) and CV of stride length ($F_{2,48} = 10.072$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.296$). CV of stride
153 time, CV of gait speed and CV of cadence were higher during DT walking conditions (simple
154 and complex) than during usual walking. CV of stride length was only significantly higher dur-
155 ing complex DT walking than during usual walking. For all CV of gait parameters, no significant
156 differences between complex DT and simple DT walking conditions were found.

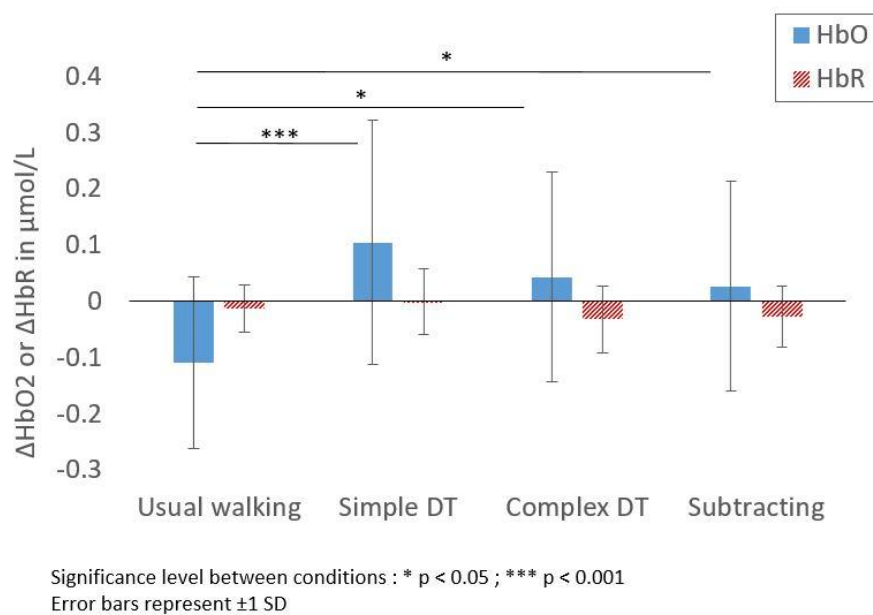
157 3.2. *Cognitive performance*

158 Main effect of condition was found on cognitive performance ($F_{2,48} = 173.32$, $p < 0.001$,
159 $\eta^2 = 0.88$). Pairwise comparisons showed no significant differences in the number of correct
160 responses during subtraction task between standing and walking conditions (see Table 2).
161 However, the number of correct responses were significant higher during simple DT walking
162 than the two other conditions.

163 3.3. *Cerebral activity*

164 Since no significant differences in ΔHbO_2 and ΔHbR were observed between left and right
165 hemispheres of the DLPFC ($p = 0.133$, $p = 0.709$, respectively), ΔHbO_2 and ΔHbR for each chan-
166 nel were then averaged for the whole DLPFC. A main effect of condition on ΔHbO_2 was found
167 ($F_{3, 72} = 12.51$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.289$) (Figure 3). Compared to usual walking, ΔHbO_2 were signifi-
168 cantly higher during simple and complex DT walking conditions and during standing while sub-
169 tracting. No main effect of condition on ΔHbR was found ($F_{3, 72} = 2.701$, $p > 0.05$, $\eta^2 = 0.101$).

Figure 3 : Mean values for ΔHbO_2 and ΔHbR in the dorsolateral prefrontal cortex

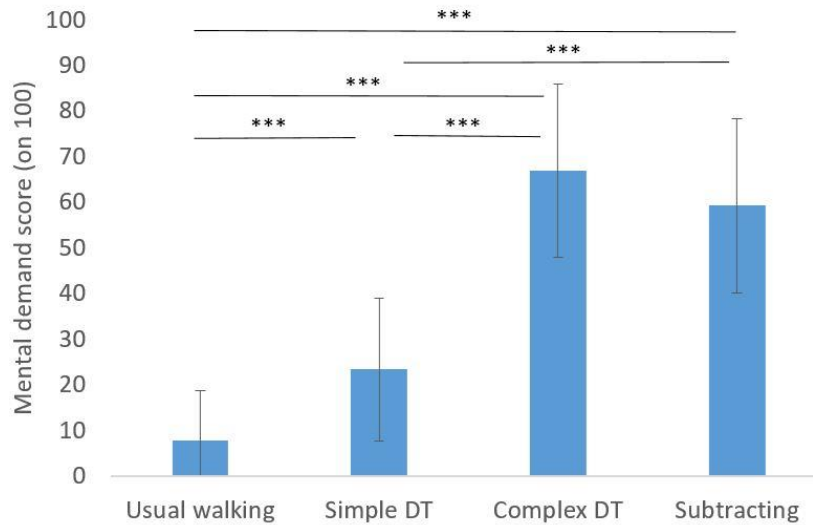


170

171 3.4. *Subjective measure of mental demand*

172 A main effect of condition on mental demand score was found ($F_{3, 69} = 122.412$, $p < 0.001$,
173 $\eta^2 = 0.842$). Mental demand scores were significantly greater after simple and complex DT
174 walking conditions, and after standing while subtracting as compared to usual walking (Figure
175 4). Also, the mental demand scores felt after the standing while subtracting condition was
176 significantly greater than after usual walking and simple DT walking. However, no significant
177 differences were found in the mental demand score between complex DT walking and stand-
178 ing while subtracting ($p > 0.05$).

Figure 4 : Mean values of the mental demand subitem of the NASA-TLX questionnaire



Significance level between conditions : *** $p < 0.001$
 Error bars represent ± 1 SD

179

3.5. Associations between cognitive workload measures and behavioral performance

180

181

No significant correlations between cognitive workload measures and behavioral performance during usual walking, simple DT, and complex DT walking conditions were found.

182

4. Discussion

183

Main findings showed that young adults had greater cognitive workload during both simple and complex DT walking conditions than during usual walking. Cognitive workload was assessed using cortical activity in the DLPFC and mental demand score from the NASA-TLX questionnaire. The novelty of this study is that we showed that subjective mental demand score better discriminates changes in cognitive workload between simple and complex DT walking. Indeed, young adults declared a higher mental demand after the complex DT walking compared to the simple DT walking whereas changes in cortical activity in the DLPFC did not differ between these two conditions. Moreover, walking performance of young adults decreased as the task becomes complex.

184

185

186

187

188

189

190

191

192

In this study, the increase in DLPFC activity during both simple and complex DT walking conditions compared to usual walking, is in accordance with previous findings in young adults (Beurskens et al., 2016; Doi et al., 2013; Fraser et al., 2016; Holtzer et al., 2011; Lin & Lin, 2016; Metzger et al., 2017; Mirelman et al., 2014). This suggests that individuals needed to recruit a

193

194

195

196

197 greater amount of cognitive resources to perform simultaneously the walking and the cogni-
198 tive tasks (Lin & Lin, 2016; Mirelman et al., 2014; Shaw et al., 2018). However, cortical activity,
199 performance and mental demand did not differ between the walking and standing conditions
200 in which participants performed the subtraction tasks. Consequently, the increase of cognitive
201 workload during complex DT walking as compared to usual walking is mainly due to the addi-
202 tion of the subtraction task.

203 Surprisingly, contrary to our hypothesis, cortical activity in the DLPFC did not differ be-
204 tween the two levels of complexity of DT walking. It is possible that the nature of cognitive
205 task (counting forward) during walking affected our findings on cerebral activity. Walking
206 while counting forward involved more rapid and continuous talking than the subtracting task
207 creating artifact in the measure. This may therefore influence HbO₂ levels within the cortex
208 and partly represent speech demands inherent to the walking while counting forward condi-
209 tion (Schecklmann et al., 2017; Scholkmann et al., 2013). Furthermore, fNIRS results are not
210 consistent with those observed with the mental demand score since young adults declared
211 feeling a greater mental demand after complex DT walking than after simple DT walking con-
212 dition. This result suggests that in young adults, the mental demand score is more sensitive to
213 changes in cognitive workload during DT walking conditions varying in complexity than the
214 measure of cortical activity in the DLPFC. Mental demand score can not be affected by this
215 type of artefact, inherent to the task. Further studies in young adults should therefore con-
216 sider the use of this mental demand score of the NASA-TLX questionnaire to improve detec-
217 tion of cognitive workload during walking under different levels of complexity. Further studies
218 should consider the use of this questionnaire in future walking studies in young adults to bet-
219 ter understand the role of subjective workload in DT walking.

220 As the complexity of the walking task increased, speed, cadence and stride length de-
221 creased in young adults, which is consistent with previous studies (Beurskens et al., 2016;
222 Mirelman et al., 2014). Conversely, Hill et al. (2013) did not find the same results: no differ-
223 ences in mean gait speed were observed between simple and complex DT walking. Diver-
224 gences between the two studies may be explained by the differences in methodologies. In Hill
225 et al. study, half of the participants completed the simple task and the other half the complex
226 one, whereas all participants completed both tasks in the present study.

227 Young adults also showed a higher gait variability during both simple and complex DT
228 walking conditions than during usual walking, suggesting that the DT, regardless of its nature,
229 influence walking stability. Results were different from those of Mirelman's study (Mirelman
230 et al., 2014) using a similar methodology in which gait variability, indexed by CV of stride time
231 did not differ between the walking conditions. It is possible that our path configuration was
232 more complex than the straight line used in their study. During each walking conditions, we
233 observe that our participants had a greater stride time variability than in Mirelman's study
234 (e.g. during usual walking: 2.35 ± 0.50 (Mirelman et al., 2014) vs 3.68 ± 1.29).

235 To summarize, young adults maintained good subtraction performance and have poorer
236 gait performance during complex DT walking. Although no associations were found between
237 cognitive workload measures and behavioral performance, this result suggests that young
238 adults may prioritize the subtraction task at the expense of the walking task, as shown in pre-
239 vious studies (Plummer et al., 2015; Raffegeau et al., 2018; Yogev-Seligmann et al., 2012).
240 Yogev-Seligmann et al. (2012) suggested that young adults may have sufficient postural re-
241 serve to focus on the cognitive task.

242 This study has some limitations. The small sample size limits the generalizability of the
243 results. One methodological limitation is the lack of one control condition i.e. standing while
244 counting condition, to determine whether the increase of ΔHbO_2 in simple DT walking is due
245 to muscle movements provoked by counting aloud (Schecklmann et al., 2017). Another limi-
246 tation of the present study is that only the activity of DLPFC cortex is recorded. Further studies
247 should assess other cortical regions (e.g; occipital) while walking to provide a greater under-
248 standing of the contribution of brain areas to walking and dual tasking (Stuart, Alcock, et al.,
249 2019b).

250 This study showed that the mental demand score provides the most accurate information
251 on changes in cognitive workload during walking in young adults. Subjective measure should
252 be used in combination to objective measure. It may allow researchers and clinicians to better
253 address the possible difficulties of gait impairments. Identify the level of cognitive workload
254 during a task would allow the detection of older adults at risk of falling and help to optimize
255 learning capacities in a rehabilitation program (Wickens et al., 2013). Future studies investi-
256 gating walking in the population of older adults are warranted.

257 Conflict of Interest

258 The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial
259 or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

260 Author Contributions

261 IH, MR and LPF conceived the study design. IH performed conducted the experiment, sta-
262 tistical analyses and drafted the manuscript. IH, RD and FM processed the data. IH, MR and
263 LPF contributed to data interpretation and the manuscript writing.

264 Funding

265 This work was financially supported by the National Research Agency under the Future
266 Investment Program, managed by the French state.

267 Acknowledgments

268 We are grateful to Biomechanics and Impact Mechanics Laboratory for the material pro-
269 vided. Also, we would like to thank Stephane Perrey (University of Montpellier) for his advice
270 regarding the fNIRS analysis. Lastly, we would like to thank all the participants of this study.

271 Reference

272 Al-Yahya, E., Dawes, H., Smith, L., Dennis, A., Howells, K., & Cockburn, J. (2011). Cognitive mo-
273 tor interference while walking : A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience &*
274 *Biobehavioral Reviews*, 35(3), 715-728. [https://doi.org/10.1016/j.neubio-](https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2010.08.008)
275 [rev.2010.08.008](https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2010.08.008)

276 Bakeman, R. (2005). Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Be-*
277 *havior Research Methods*, 37(3), 379-384. <https://doi.org/10.3758/BF03192707>

278 Beurskens, R., Steinberg, F., Antoniewicz, F., Wolff, W., & Granacher, U. (2016). *Neural Corre-*
279 *lates of Dual-Task Walking : Effects of Cognitive versus Motor Interference in Young*
280 *Adults* [Research article]. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2016/8032180>

281 Byers, J. C. (1989). Traditional and Raw Task Load Index (TLX) Correlations : Are paired com-
282 parisons necessary? *Advances in Industrial Erfonomics and Safety I: Taylor and Francis*.
283 <https://ci.nii.ac.jp/naid/10006466582/>

- 284 Cegarra, J., & Morgado, N. (2009). Étude des propriétés de la version francophone du NASA-
285 TLX. *Communication présentée à la cinquième édition du colloque de psychologie ergo-*
286 *nomique (Epique).*
- 287 Chatrian, G. E., Lettich, E., & Nelson, P. L. (1985). Ten Percent Electrode System for Topo-
288 graphic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities. *American Journal of EEG*
289 *Technology, 25(2), 83-92.* <https://doi.org/10.1080/00029238.1985.11080163>
- 290 Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin, 112(1), 155-159.*
291 <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>
- 292 Doi, T., Makizako, H., Shimada, H., Park, H., Tsutsumimoto, K., Uemura, K., & Suzuki, T. (2013).
293 Brain activation during dual-task walking and executive function among older adults
294 with mild cognitive impairment : A fNIRS study. *Aging Clinical and Experimental Re-*
295 *search, 25(5), 539-544.* <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0119-5>
- 296 Fraser, S. A., Dupuy, O., Pouliot, P., Lesage, F., & Bherer, L. (2016). Comparable cerebral oxy-
297 genation patterns in younger and older adults during dual-task walking with increasing
298 load. *Frontiers in aging neuroscience, 8.*
- 299 Gagnon, L., Perdue, K., Greve, D. N., Goldenholz, D., Kaskhedikar, G., & Boas, D. A. (2011).
300 Improved recovery of the hemodynamic response in diffuse optical imaging using short
301 optode separations and state-space modeling. *NeuroImage, 56(3), 1362-1371.*
302 <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.001>
- 303 Hart, S. G. (2016). Nasa-Task Load Index (NASA-TLX); 20 Years Later: *Proceedings of the Human*
304 *Factors and Ergonomics Society Annual Meeting.*
305 <https://doi.org/10.1177/154193120605000909>
- 306 Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). Development of NASA-TLX (Task Load Index) : Results of
307 empirical and theoretical research. In *Advances in psychology* (Vol. 52, p. 139–183). Else-
308 vier.
- 309 Herold, F., Wiegel, P., Scholkmann, F., & Müller, N. G. (2018). Applications of Functional Near-
310 Infrared Spectroscopy (fNIRS) Neuroimaging in Exercise–Cognition Science : A System-
311 atic, Methodology-Focused Review. *Journal of Clinical Medicine, 7(12), 466.*
312 <https://doi.org/10.3390/jcm7120466>

- 313 Hill, A., Bohil, C., Lewis, J., & Neider, M. (2013). Prefrontal Cortex Activity During Walking While
314 Multitasking : An fNIR Study. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society*
315 *Annual Meeting*, 57(1), 1224-1228. <https://doi.org/10.1177/1541931213571272>
- 316 Holtzer, R., Mahoney, J. R., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Verghese, J. (2011). FNIRS
317 study of walking and walking while talking in young and old individuals. *Journals of Ger-*
318 *ontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 66(8), 879–887.
- 319 Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. Prentice-Hall.
- 320 Knaepen, K., Marusic, U., Crea, S., Rodríguez Guerrero, C. D., Vitiello, N., Pattyn, N., Mairesse,
321 O., Lefeber, D., & Meeusen, R. (2015). Psychophysiological response to cognitive work-
322 load during symmetrical, asymmetrical and dual-task walking. *Human Movement Sci-*
323 *ence*, 40, 248-263. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2015.01.001>
- 324 Lin, Ming-I. B., & Lin, K.-H. (2016). Walking while Performing Working Memory Tasks Changes
325 the Prefrontal Cortex Hemodynamic Activations and Gait Kinematics. *Frontiers in Behav-*
326 *ioral Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00092>
- 327 Lin, Ming-I Brandon, & Huang, Y.-P. (2017). The impact of walking while using a smartphone
328 on pedestrians' awareness of roadside events. *Accident Analysis & Prevention*, 101,
329 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2017.02.005>
- 330 Lu, C.-F., Liu, Y.-C., Yang, Y.-R., Wu, Y.-T., & Wang, R.-Y. (2015). Maintaining Gait Performance
331 by Cortical Activation during Dual-Task Interference : A Functional Near-Infrared Spec-
332 troscopy Study. *PLOS ONE*, 10(6), e0129390. [https://doi.org/10.1371/jour-](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129390)
333 [nal.pone.0129390](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129390)
- 334 Meester, D., Al-Yahya, E., Dawes, H., Martin-Fagg, P., & Piñon, C. (2014). Associations between
335 prefrontal cortex activation and H-reflex modulation during dual task gait. *Frontiers in*
336 *Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00078>
- 337 Metzger, F. G., Ehlis, A.-C., Haeussinger, F. B., Schneeweiss, P., Hudak, J., Fallgatter, A. J., &
338 Schneider, S. (2017). Functional brain imaging of walking while talking—An fNIRS study.
339 *Neuroscience*, 343, 85–93.

- 340 Mirelman, A., Maidan, I., Bernad-Elazari, H., Nieuwhof, F., Reelick, M., Giladi, N., & Hausdorff,
341 J. M. (2014). Increased frontal brain activation during walking while dual tasking : An
342 fNIRS study in healthy young adults. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*,
343 *11*(1), 85.
- 344 Mirelman, A., Maidan, I., Bernad-Elazari, H., Shustack, S., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2017).
345 Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions.
346 *Brain and cognition*, *115*, 41–46.
- 347 Pigeon, C., Li, T., Moreau, F., Pradel, G., & Marin-Lamellet, C. (2019). Cognitive load of walking
348 in people who are blind : Subjective and objective measures for assessment. *Gait & Pos-*
349 *ture*, *67*, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.09.018>
- 350 Plummer, P., Apple, S., Dowd, C., & Keith, E. (2015). Texting and walking : Effect of environ-
351 mental setting and task prioritization on dual-task interference in healthy young adults.
352 *Gait & Posture*, *41*(1), 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.08.007>
- 353 Popova-Dlugosch, S., Breuninger, J., Lemme, B., & Bengler, K. (2013). Is Walking Bad for Tablet
354 Use or is Tablet Use Bad for Walking? An Experimental Study on the Effect of Walking
355 on Tablet Use. *IFAC Proceedings Volumes*, *46*(15), 52-57.
356 <https://doi.org/10.3182/20130811-5-US-2037.00076>
- 357 Raffegeau, T. E., Haddad, J. M., Huber, J. E., & Rietdyk, S. (2018). Walking while talking : Young
358 adults flexibly allocate resources between speech and gait. *Gait & Posture*, *64*, 59-62.
359 <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.05.029>
- 360 Schabrun, S. M., Hoorn, W. van den, Moorcroft, A., Greenland, C., & Hodges, P. W. (2014).
361 Texting and Walking : Strategies for Postural Control and Implications for Safety. *PLOS*
362 *ONE*, *9*(1), e84312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084312>
- 363 Schecklmann, M., Mann, A., Langguth, B., Ehlis, A.-C., Fallgatter, A. J., & Haeussinger, F. B.
364 (2017). The temporal muscle of the head can cause artifacts in optical imaging studies
365 with functional near-infrared spectroscopy. *Frontiers in human neuroscience*, *11*, 456.
- 366 Scholkmann, F., Gerber, U., Wolf, M., & Wolf, U. (2013). End-tidal CO₂ : An important param-
367 eter for a correct interpretation in functional brain studies using speech tasks. *Neu-*
368 *rolmage*, *66*, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.025>

- 369 Shaw, E. P., Rietschel, J. C., Hendershot, B. D., Pruziner, A. L., Miller, M. W., Hatfield, B. D., &
370 Gentili, R. J. (2018). Measurement of attentional reserve and mental effort for cognitive
371 workload assessment under various task demands during dual-task walking. *Biological*
372 *Psychology*, 134, 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.009>
- 373 Stuart, S., Alcock, L., Rochester, L., Vitorio, R., & Pantall, A. (2019). Monitoring multiple cortical
374 regions during walking in young and older adults : Dual-task response and comparison
375 challenges. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the Interna-*
376 *tional Organization of Psychophysiology*, 135, 63-72. [https://doi.org/10.1016/j.ijpsy-](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.11.006)
377 [cho.2018.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.11.006)
- 378 Villringer, A., & Chance, B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human
379 brain function. *Trends in Neurosciences*, 20(10), 435-442.
380 [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01132-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01132-6)
- 381 Wickens, C. D., Hutchins, S., Carolan, T., & Cumming, J. (2013). Effectiveness of Part-Task Train-
382 ing and Increasing-Difficulty Training Strategies : A Meta-Analysis Approach. *Human Fac-*
383 *tors*, 55(2), 461-470. <https://doi.org/10.1177/0018720812451994>
- 384 Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2012). Do we always prioritize balance
385 when walking? Towards an integrated model of task prioritization. *Movement Disorders*,
386 27(6), 765-770. <https://doi.org/10.1002/mds.24963>
- 387 Young, G., Zavelina, L., & Hooper, V. (2008). Assessment of Workload Using NASA Task Load
388 Index in Perianesthesia Nursing. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 23(2), 102-110.
389 <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2008.01.008>

390

391

392

ETUDE 2 : EVOLUTION DE L'ACTIVITÉ PRÉFRONTALE AVEC L'AVANCÉE EN ÂGE PENDANT LA MARCHÉ

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS

La précédente étude a permis de valider que les conditions de marche en DT facile et difficile génèrent une charge cognitive suffisamment importante pour engendrer une dégradation des performances de marche chez les jeunes adultes. Nous avons donc repris le même protocole expérimental pour cette deuxième étude dont l'objectif était d'évaluer les changements d'activité préfrontale avec l'avancée en âge au cours de la marche. L'étude de l'activité cérébrale pendant la marche est un domaine émergent et nécessite encore des études afin de corroborer certains résultats. Il existe en effet des résultats contradictoires au sujet de l'activité préfrontale pendant la marche en DT chez les personnes âgées. Certaines études ont trouvé une suractivation au niveau de l'activité préfrontale chez les personnes âgées, interprétée comme un besoin de ressources plus important chez les âgés alors que d'autres études ont observé une absence de différence voire une sous-activation que les auteurs interprètent comme une sous-utilisation des ressources. Les liens entre le niveau d'activité préfrontale et la performance de marche méritent également d'être approfondi. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'évolution de cette activité préfrontale au cours du vieillissement. Etudier des populations à des stades plus précoces dans le vieillissement pourrait permettre d'apporter de nouvelles informations sur la progression des changements subtiles qui peuvent apparaître au niveau de l'activité préfrontale avec l'âge, avant même que des changements au niveau des performances de marche se manifestent.

Cette étude s'est donc intéressée à deux groupes de personnes âgées : des adultes jeunes-âgés au stade débutant du vieillissement (entre 55 ans et 65 ans) et des personnes à des stades plus avancés (> 67 ans). Nous avons fait l'hypothèse que l'activité préfrontale augmenterait en fonction de l'âge durant une marche en DT. Plus particulièrement, nous nous attendions à observer une augmentation de l'activité préfrontale des adultes jeunes-âgés associées à des performances de marche similaires à celles des jeunes adultes en situation de

DT. Nous avons aussi fait l'hypothèse que les personnes âgées auraient une activité préfrontale plus importante que les jeunes adultes, associée à une dégradation des performances de marche en marche en DT.

2. METHODOLOGIE

2.1. Participants

Au total, 75 personnes ont participé à l'étude et ont été réparties en trois groupes selon leur âge :

- 25 jeunes adultes âgés de 18 à 37 ans
- 25 adultes jeunes-âgés de 55 à 65 ans
- 25 adultes âgés de 67 à 87 ans

Toutes les personnes âgées ont été reçues par un médecin pour une visite médicale afin d'évaluer les critères d'inclusion et d'exclusion. Tous les participants avaient un score au Montreal Cognitive Assessment (MoCA) supérieur à 26, ne présentaient pas de trouble neurologique ou de troubles musculo-squelettiques pouvant impacter la marche et étaient capables de marcher plus de 20 minutes.

2.2. Tâche de marche

Les différentes conditions de marche étaient les mêmes que l'étude précédente. La condition de marche en DT facile a été retirée dans la mesure où la fNIRS n'était pas en mesure de discriminer cette condition à la marche en DT difficile. Le choix s'est porté sur la condition considérée la plus difficile par les participants jeunes afin d'assurer une charge cognitive élevée pendant la tâche. Pour rappel, les conditions étaient les suivantes :

- Soustraction en position debout
- Marche en ST
- Marche en DT difficile

2.3. Equipements

Les équipements étaient les mêmes que pour l'étude précédente :

- Les capteurs Physilog pour mesurer les paramètres spatio-temporaux de la marche

- La NIRSport pour mesurer l'activité préfrontale à travers les changements de concentration en HbO₂ et HbR

Traitement du signal fNIRS

L'analyse du signal NIRS a été modifiée légèrement par rapport à celle de l'étude précédente. La chaîne de traitement a été améliorée afin d'éliminer les canaux de mauvaise qualité et de permettre une meilleure prise en compte des artefacts de mouvement.

1. Remplacement des données manquantes

Cette étape était identique à celle de l'étude 1.

2. Identification et élimination des canaux de mauvaise qualité

La première étape du traitement sur Homer2 était de rejeter les canaux de mauvaises qualité grâce à la fonction *enPruneChannels* pour ne pas les prendre en compte dans l'analyse. Ces canaux sont considérés mauvais si l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont remplies :

- L'amplitude du signal moyen d'intensité électrique est en dehors d'une tranche de valeurs prédéfinie. Ici, les limites ont été établies de 10^{-4} à 10^4 .

$$\text{dRange } [10^{-4} - 10^4]$$

- Le rapport signal sur bruit est trop élevée, c'est-à-dire que le coefficient de variation ($[\text{écart-type/moyenne}] * 100$) est supérieur à 15% soit

$$\text{SNRthresh } [6]$$

- La distance entre une source et un détecteur est supérieur à 4.1 cm. La distance la plus grande parmi les canaux du montage utilisé est de 4.1 centimètre. Par conséquent, les canaux ayant une distance supérieure à celle-ci seront à l'exclusion de l'analyse. Le minimum a été paramétré à 0 afin de ne pas exclure les canaux courte distance.

$$\text{SDRange } [0.0 - 4.1]$$

3. Conversion en densité optique

Cette étape était identique à celle de l'étude 1.

4. Identification des artéfacts de mouvement

Une fois que les canaux sont triés et que les données sont converties en densité optique, il est nécessaire d'identifier les artéfacts liés au mouvement pendant l'enregistrement afin de les corriger. La fonction *hmrMotionArtifactByChannel* qui évalue individuellement chaque canal afin de considérer un artéfact si le changement du signal est supérieur à un certain seuil (basé sur l'écart-type ou l'amplitude) sur une durée déterminée. Plus précisément :

- De manière générale, un artéfact provoqué par un mouvement est très bref. Ainsi, la fenêtre de temps dans laquelle un artéfact peut être considéré a été établie à 0.5 seconde.

tMotion [0.5]

- Une fois la portion des données a été identifiée en artéfact, il est nécessaire de corriger les données avant et après l'artéfact. Il faut alors déterminer la durée à associer à l'artéfact. La fenêtre de temps à corriger est d'une seconde avant et une seconde après l'artéfact. Au total, une portion de 1.5 secondes est marquée comme un artéfact à corriger.

tMask [1.0]

- Les données sont considérées comme artéfact si le changement du signal est supérieur à trois fois l'écart-type du canal. L'écart-type de la variation du signal entre deux points consécutifs (t et t+1) est calculé individuellement pour chaque canal. Avec une fréquence d'acquisition à environ 8 Hz et une fenêtre de temps pour un artéfact à 0.5 seconde, quatre échantillonnages peuvent être au maximum à plus ou moins trois écart-types de la moyenne sur la variation entre. La valeur est donc paramétrée à 12, soit 4 x 3.

STDEVthresh [12.0]

- Ou bien, si les changements du signal sont supérieurs à 0.5 sur l'intervalle de temps définie.

AMPthresh [0.5]

5. Correction des artéfacts

Pour cette étude, deux méthodes de correction d'artéfacts ont effectivement été utilisées. La première est l'analyse en composantes principales avec la fonction *hmrMotionCorrectPCA*. Ce type d'analyse est utilisé dans le cas où le mouvement est la principale source de variance dans le protocole expérimental (Wilcox et al., 2005). Elle a pour but d'identifier les composantes qui contribuent à la variance et sont ordonnées en fonction de leur impact sur les données. Généralement, les artéfacts ont une amplitude plus importante que le signal physiologique fNIRS. L'idée est que les artéfacts génèrent la plus grande proportion de variance des données et sont donc les premières composantes principales. Supprimer les premières composantes principales reviendrait à corriger les artéfacts. Afin d'optimiser les performances de l'analyse en composantes principales, il est nécessaire de définir la proportion de variance à retirer. Afin de s'assurer que la réponse hémodynamique ne soit pas affectée, 80% de la variance peut être retirée. Cette valeur est une valeur standard dans la littérature.

NsV [0.80]

La deuxième méthode appliquée est la correction par ondelettes avec la fonction *hmrMotionCorrectWavelet*, identique à l'étude précédente.

iqr [1.5]

6. Filtre passe-bande

Cette étape était identique à celle de l'étude 1.

7. Conversion en concentration

Une fois les données en densité optique nettoyées, elles sont converties en concentration relative en oxy- et dé-oxyhémoglobine en utilisant la loi de Beer-Lambert modifiée. Le facteur de longueur de trajet différentiel (en anglais, *differential path length*, DPF) dépendant de l'âge a été calculée pour chaque longueur d'onde et chaque participant (Izzetoglu & Holtzer, 2020). Ces valeurs ont ensuite été moyennées afin d'obtenir une valeur moyenne par groupe (voir Tableau 2).

Tableau 2 - Facteur de longueur de trajet différentiel pour chaque groupe d'âge

Wavelength (nm)	760	850
Jeunes adultes	6.13	5.07
Jeunes-âgés	7.15	6.08
Agés	7.42	6.35

8. Considération des canaux courtes distances et moyennage des canaux

Cette étape était identique à celle de l'étude 1, à l'exception de la fenêtre de temps qui a été réduite à 20 secondes.

trange [-5.0 – 20.0]

rhoSD_ssTrech [1.5]

9. Moyennage par région d'intérêt

Une fois les données corrigées et converties, les valeurs extrêmes de chaque canal étaient remplacées par le moyenne de celle-ci sur l'ensemble des participants. Les valeurs extrêmes étaient une valeur en dessous de la valeur de $Q1 - 1.5 \times$ la distance interquartile ou au-dessus de la valeur $Q3 + 1.5 \times$ la distance interquartile. Ensuite, pour chaque participant, les canaux étaient moyennés par région d'intérêt. Pour cette étude, tous les canaux ont été moyennés ensemble mais également par hémisphère.

La chaîne de traitement appliquée sur Homer 2 est présentée dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 - Résumé de la chaîne de traitement des données fNIRS de l'étude 2

Etape	Paramètres
Identification et exclusion des canaux de mauvaise qualité	SNRthresh = 6
	dRange = $[10^{-4} - 10^4]$
	SNRthresh = 6
	SDRange = $[0.0 - 4.1]$
Conversion en densité optique	None
Identification des artéfacts	tMotion = 0.5
	tMask = 1.0
	STDEVthresh = 12
	AMPthresh = 0.50
Correction des artéfacts par analyse de composantes principales	NsV = 0.80
4bis. Correction des artéfacts par ondelette	iqr = 1.5
Filtre passe bas	lpf = 0.10
Conversion en concentrations	ppf = see Table XX
Considération des canaux courte distance et moyennage	trange = -5.0 20.0
	gstd = 1.0
	gms = 1.0
	rhoSD_ssThresh = 1.5

3. SYNTHÈSE DES RESULTATS ET DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de mesurer les changements de l'activité préfrontale avec l'avancée en âge pendant la marche en ST et DT. Les résultats principaux ont montré que les adultes jeunes-âgés et âgés avaient une activité préfrontale plus importante que celle des jeunes adultes pendant la marche en ST. Cette suractivation préfrontale était principalement au niveau de l'hémisphère droit chez les adultes jeunes-âgés alors que cette suractivation était bilatérale chez les adultes âgés. Ces résultats suggèrent que l'activité préfrontale suit une progression linéaire conforme au déclin progressif lié à l'âge. Conformément au modèle CRUNCH, il semblerait donc que les personnes, à partir de 55 ans, aient besoin de compenser les déficits liés à l'âge au cours de la marche, même en condition de marche en ST. Cette suractivation témoignerait d'un besoin accru en ressources exécutives lors de la marche en ST. Selon ce modèle, les dégradations neuronales provoquées par l'âge peuvent rendre des tâches familières plus exigeantes, demandant plus d'efforts cognitifs (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée au niveau des performances de marche lors de la marche en ST. En d'autres termes, la suractivation neuronale observée chez les personnes jeunes-âgés et âgées correspondait ainsi à une forme de compensation permettant des performances de marche équivalentes à celles des jeunes. Les mécanismes de compensation ne se sont pas avérés efficaces.

Contrairement à ce qui était attendu, les adultes jeunes-âgés n'ont pas présenté d'activité préfrontale accrue lors de la marche en DT. Lorsque les hémisphères sont moyennés, les personnes âgées n'ont pas eu d'activité préfrontale plus importante par rapport aux jeunes adultes lors de la marche en DT. Toutefois, une fois les hémisphères analysés séparément, les résultats ont montré que seule l'activité préfrontale de l'hémisphère droit des personnes âgées était significativement plus importante que celle des jeunes adultes. L'hémisphère droit est généralement impliqué dans le traitement d'information visuo-spatiale (Gazzaniga, 2000). Le cortex préfrontal dorsolatéral droit en particulier a un rôle dans la mémoire de travail visuelle ainsi que l'adaptation visuo-motrice (Anguera et al., 2010). Ainsi, une suractivation de cette zone pourrait indiquer qu'avec l'âge, les personnes âgées vont compenser des déficits visuo-moteurs. Par ailleurs, les personnes âgées ont eu des performances de marche dégradées au niveau du coefficient de variation du temps d'un cycle de marche. Bien que cette dégradation soit subtile, elle peut être le premier indicateur d'une perturbation de la marche

liée à un dépassement des ressources exécutives disponibles. Ces résultats corroborent ceux de Nóbrega-Sousa et al. (2020) qui montrent qu'à partir de 70 ans, les personnes âgées atteignent le niveau plafond de leurs ressources cognitives. N'ayant plus de ressources suffisantes pour réaliser les deux tâches simultanément, les performances de marche sont alors dégradées. Il semblerait que les personnes âgées ne sont pas - ou moins - en mesure de mettre en place des processus de compensation en situation de marche en DT.

Contrairement à ce qui était attendu, la condition de marche en ST est celle qui a montré des différences significatives au niveau de l'activité préfrontale plus importantes chez les deux groupes de personnes âgées comparativement aux jeunes adultes. Ces résultats mettent en avant l'intérêt d'investiguer la marche en ST. Le paradigme de DT est utilisé afin de tester l'implication des fonctions exécutives dans la marche mais il peut également refléter la capacité à gérer plusieurs tâches simultanément, indépendamment de la marche. Par conséquent, l'activité préfrontale pendant une marche en DT peut être le reflet de la quantité de ressources nécessaires pour gérer deux tâches en parallèle et celle pour marcher. La pertinence d'utiliser une condition de marche en ST se justifie par le fait que l'activité préfrontale exprimerait uniquement le recours aux fonctions exécutives pendant la marche. Cela pourrait donner des informations sur le niveau d'automatisme de cette activité locomotrice. Par ailleurs, identifier des premiers signes de faiblesse des personnes permettrait de proposer des programmes adaptés. Si une personne semble présenter des troubles d'automatisme, identifiés en marche normale, il sera plus approprié de proposer des programmes d'entraînement physique basé sur la répétition de mouvements afin de renforcer les connexions synaptiques et diminuer le besoin de contrôle exécutif volontaire. A l'inverse, si une personne semble avoir des difficultés en DT, il sera plus pertinent de proposer un programme cognitif et moteur combiné pour renforcer conjointement ces deux versants.

Résultats complémentaires pour identifier le rôle des facteurs cognitifs et physiques sur l'activité préfrontale

Des analyses complémentaires ont cherché à tester la contribution des facteurs cognitif et physique sur l'activité préfrontale chez les personnes âgées. L'objectif était de chercher à comprendre dans quelle mesure le niveau cognitif et plus précisément le niveau exécutif ou le niveau d'activité physique pouvait expliquer l'activité préfrontale pendant la marche en ST ou DT. Nous avons fait l'hypothèse que le niveau d'activité physique contribuerait à l'activité

préfrontale pendant la marche en ST et le niveau exécutif à l'activité préfrontale pendant la marche en DT. Pour cela, les performances cognitives à différents tests neuropsychologiques ainsi qu'une auto-évaluation du niveau d'activité physique hebdomadaire mesurée à partir du test Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) ont été analysées en lien avec le niveau d'activité préfrontale pendant la tâche de marche.

Contrairement à nos attentes, les résultats issus d'un modèle de régression linéaire montrent que le niveau d'activité physique ne contribue pas significativement à l'activité préfrontale pendant la marche en ST. Il apparaît que l'âge soit le seul facteur prédictif du niveau d'activité préfrontale pendant la marche en ST. A lui seul, l'âge explique 22% de la variance de l'activité préfrontale (voir Tableau 4). Le sens de la relation entre ces deux variables est positif : plus l'âge est élevé, plus l'activité préfrontale le sera pendant la marche en ST ($B = 0.003$, $p < 0.001$). Néanmoins, le niveau exécutif et l'âge semble expliquer 15% de la variance de l'activité préfrontale pendant la marche en DT. Plus l'âge et le niveau exécutif sont élevés, plus l'activité préfrontale sera importante ($B_{\text{age}} = 0.003$, $p = 0.004$; $B_{\text{exécutif}} = 0.102$, $p = 0.035$).

Tableau 4 - Récapitulatif des modèles de régression pour l'activité préfrontale pendant la marche en ST et DT

Modèle	R	R-deux	R-deux ajusté	Erreur standard de l'estimation
ST	0.464	0.215	0.204	0.14
DT	0.387	0.150	0.124	0.16

Ces résultats pour la condition de marche en ST ne semblent pas être en accord avec une étude montrant que le niveau d'activité physique engendrait plus d'automatisation et moins de contrôle cognitif pour l'exécution de tâches locomotrices (Godde & Voelcker-Rehage, 2010). Ceci peut être en partie expliqué par le type de mesure du niveau d'activité physique. Dans la mesure où le questionnaire est une auto-évaluation, les personnes ont pu sous- ou surévaluer le temps accordé à une activité physique.

La contribution du niveau exécutif à l'activité préfrontale pendant la marche en DT corrobore l'implication des fonctions exécutives dans ce type de situation de marche (Yogev-Seligmann et al., 2008). Il semblerait que plus les personnes âgées ont des performances exécutives élevées, plus elles sont en mesure de compenser les déficits liés à l'âge en recrutant

davantage de ressources exécutives pendant la marche en DT. Bien que le pourcentage de variance soit relativement faible, ce résultat apporte une première piste sur les facteurs expliquant les suractivations cérébrales pendant la marche en DT. Quelle que soit la condition, l'âge paraît être le facteur qui contribue le plus au niveau d'activité préfrontale pendant la marche.

En résumé, les résultats montrent que l'activité préfrontale semble suivre une trajectoire linéaire avec une augmentation progressive avec le vieillissement pendant la marche en ST. Les performances de marche sont similaires entre les trois groupes d'âge pour cette condition signifiant que la suractivation préfrontale observée chez les adultes jeunes-âgés et âgés peut être considérée comme une compensation efficace. Toutefois, lors d'une situation de marche en DT, les personnes âgées ne sont plus capables de compenser les déficits, même en recrutant plus de ressources exécutives. De ce fait, la compensation peut être considérée comme inefficace. Par ailleurs, il semblerait que l'âge soit le facteur le plus significatif au niveau de l'activité cérébrale, que ce soit en marche ST ou en DT. Cette étude a permis d'apporter des informations sur l'évolution de l'activité préfrontale pendant la marche en ST et DT avec l'avancée en âge. Toutefois, ces résultats sont à considérer avec prudence. Bien que les interactions ne soient pas significatives, nous avons fait le choix d'explorer les comparaisons appariées. La prochaine étude vise à explorer les changements d'activité préfrontale chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

ARTICLE 2 : HOANG, I., PAIRE-FICOUT, L., DEROLLEPOT, R., PERREY, S., DEVOS, H., RANCHET, M. (EN REVISION). INCREASED PREFRONTAL ACTIVITY DURING WALKING IN THE EARLY STAGES OF AGING. INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY.

Increased prefrontal activity during walking in the early stages of aging

Abstract

Executive functions are important for successful accomplishment of walking tasks, particularly during a dual-task. Over the past few years, several studies investigated prefrontal cortex (PFC) activity under different walking conditions in older adults with functional near infrared spectroscopy (fNIRS). However, little is known about changes in dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) activity during walking in the early stages of aging. The main objective of this study was to compare changes in DLPFC activity during simple task (ST) and dual task (DT) walking across three different age groups. Twenty-five young (age range = 18-37), twenty-five youngest-old (age range = 55-65), and twenty-five older adults (age range = 67-87) participated in the study. Main results showed that, during ST walking, youngest-old and older adults had increased DLPFC activity with equivalent walking performance. Youngest-old adults engaged the right hemisphere whereas older adults engaged both left and right hemispheres. During DT walking, only older adults had increased right DLPFC activity accompanied by impaired walking performance compared to young adults. This result supports the idea that compensation mechanisms, due to loss of automaticity of walking, appear already in early stages in aging. However, this compensation appears no longer efficient when the task becomes more demanding in older adults. Measuring cortical activity with fNIRS during a ST walking might be used as valuable indicator for identifying individuals at risk of falling.

Key words: fNIRS; prefrontal activity; walking; gait; aging

1 1. Introduction

2 Executive functions are important for successful accomplishment of many balance and
3 walking tasks, particularly when walking is combined with another concurrent task (dual-task
4 or DT walking) (Mirelman et al., 2018). Lower executive functioning was shown to be associ-
5 ated with greater gait impairment in DT walking in older adults (Herman et al., 2010; Yogev-
6 Seligmann et al., 2008). Indeed, older adults (65 years and above) usually have lower gait
7 speed, smaller stride length, and higher gait variability under DT walking conditions (Amboni
8 et al., 2013). These changes may lead to an increased risk of falling and a decreased quality of
9 life in this population (Hausdorff, 2005).

10 Executive functions involve multiple neural systems located in cortical and subcortical ar-
11 eas. Among them, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) has been demonstrated to be a
12 key brain structure (Funahashi & Andreau, 2013). Several studies investigated PFC activity un-
13 der different walking conditions in older adults, using functional near infrared spectroscopy
14 (fNIRS) (for a review, see Pelicioni et al., 2019). The fNIRS is a non-invasive technique used to
15 record brain activity by measuring changes in concentration level of oxy- (HbO₂) and deoxy-
16 (HbR) hemoglobin. When using fNIRS, near infrared light is emitted by sources positioned on
17 brain regions and passes through the scalp and skull. A part of the light is absorbed by HbO₂
18 and HbR and is recaptured by detectors in order to measure the intensity of the exiting light.
19 Using the modified Beer-Lambert law, light attenuation at multiple wavelengths can be con-
20 verted into the relative changes in hemoglobin concentration (Kocsis et al., 2006).

21 Studies that investigated the effect of aging on PFC activity during DT walking found con-
22 tradictory results. One study found increased PFC activity in older adults (Mirelman et al.,
23 2017), whereas others observed no difference in PFC activity between young and older adults
24 (Fraser et al., 2016; Stuart, Alcock, et al., 2019a; Takeuchi et al., 2016). On the contrary, some
25 studies found lower PFC activity in older adults (Beurskens et al., 2014; Holtzer et al., 2011).
26 Discrepancies between these studies may be explained by different methodologies (e.g. type
27 of the DT, number of fNIRS channels used over the frontal lobe, etc.). Furthermore, the Com-
28 pensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis (CRUNCH) model can help to bet-
29 ter understand and interpret these findings. This model suggests that older adults tend to
30 recruit additional neural resources in order to maintain the same level of performance than
31 young adults (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Thus, older adults will show increased cerebral

32 activity compared to young adults with the same behavioral performance which is considered
33 as a “successful compensation”. Older adults may also exhibit greater cerebral activity with
34 poorer behavioral performance compared to young adults. This latter pattern is considered as
35 an “unsuccessful compensation”. The CRUNCH model postulates that older adults may have
36 both lower cerebral activity and lower performance when the demand of the task is too high.
37 In this case, older adults are over-loaded, their resource ceiling is reached and insufficient
38 processing occurs. To sum up, cerebral activity is load-dependent (Grady, 2012).

39 Another compensatory activation pattern observed in older adults is a dedifferentiation
40 between hemispheres. Dedifferentiation is defined as a process by which structures that were
41 specialized for a given function lose their specialization. The Hemispheric Asymmetry Reduc-
42 tion in Older Adults (HAROLD) model (Cabeza, 2002) supports the notion that older adults
43 have less lateralized activity than young adults. Older adults recruit supplementary resources
44 localized in the opposite hemisphere and will exhibit bilateral activity whereas young adults
45 will have unilateral activity. To our knowledge, few studies investigated hemispheric differ-
46 ences in prefrontal cortical activity in older adults during walking conditions, as compared to
47 young adults (Beurskens et al., 2014; Fraser et al., 2016; Nóbrega-Sousa et al., 2020; Stuart,
48 Alcock, et al., 2019a). In usual walking, older adults (older than 60 years-old) showed higher
49 prefrontal cortex activity in the left hemisphere than young adults. In DT walking, adults older
50 than 50 years-old showed higher prefrontal cortical activity in both hemispheres than young
51 adults (Nóbrega-Sousa et al., 2020). However, other studies did not show hemispheric differ-
52 ences between groups during walking conditions (Beurskens et al., 2014; Fraser et al., 2016;
53 Stuart, Alcock, et al., 2019a). The dedifferentiation pattern of the DLPFC remains unclear dur-
54 ing different walking conditions in the early stages of aging, i.e. between 55 and 65 years-old.

55 Several studies investigated changes in DLPFC activity during walking in older adults with
56 an average age older of 65 years and older (Beurskens et al., 2014; Fraser et al., 2016; Holtzer
57 et al., 2011; Mirelman et al., 2017; Stuart, Alcock, et al., 2019a; Takeuchi et al., 2016). How-
58 ever, only one study investigated six different age cohorts, ranging from 20 to 75 years-old to
59 investigate the effect of aging on PFC activity during walking. Authors showed that prefrontal
60 activity gradually increased with aging and that this neural compensatory mechanism may
61 reach the resources ceiling after 70 years-old (Nóbrega-Sousa et al., 2020). Exploring a group

62 of youngest-old adults (55-65 years-old) could provide new insights into subtle changes in
63 DLPFC activity, even before deficits appear in gait performance.

64 The first objective of this study was to compare changes in DLPFC activity during ST and
65 DT walking across aging in three age groups (young adults, youngest-old adults and older
66 adults). We hypothesize that DLPFC activity will increase across aging during single and dual
67 task walking. A second objective was to examine the relationships between cortical activity in
68 the DLPFC and walking performance within each age group. We expect that an increase in
69 DLPFC activity will be linearly associated with decreased walking performance, especially in
70 older adults. Finally, a third objective was to explore the hemispheric differences on prefrontal
71 cortical activity during walking in older adults, as compared to youngest-old and young adults.
72 We assume that older adults will have a greater DLPFC activity in both hemispheres than
73 youngest-old adults and younger adults, particularly during DT walking.

74 2. Methods

75 2.1. *Participants*

76 Twenty-five healthy young adults (age range = 18-37), 25 youngest-old adults (age range
77 = 55-65) and 25 healthy older adults (age range = 67-87) were included in this study, which
78 took place between January 18, 2018 and July 3, 2019. Inclusion criteria were: (1) a Montreal
79 Cognitive Assessment (MoCA) score higher than 26, (2) being able to walk more than 20
80 minutes and (3) no neurological diseases or gait abnormalities that might interfere with walk-
81 ing. This study was approved by the local Ethical Committee (2018-01 N° ID RCB: 2017-
82 A03187-46). All participants provided informed written consent after a description of the
83 study procedures and associated risks.

84 2.2. *Protocol*

85 Participants performed three counterbalanced conditions, used in a previously described
86 study (Hoang et al., 2020):

- 87 - Single-task (ST) walking: walk at a suitable self-selected speed
- 88 - Subtraction: serially subtract 7 aloud while standing from a three-digit number
- 89 - Dual-task (DT) walking: walk and subtract 7 aloud from a three-digit number

90 Each condition included 5 trials of 30 seconds. Random jitters were used to vary the du-
91 ration of the rest period between trials in order to diminish possible resonance effects (Herold

92 et al., 2018). The duration of these periods varied from 25 to 35 seconds. All tasks began with
93 45 seconds of quiet standing. The total duration of each condition was 6 minutes. The walking
94 path configuration was an oval shape whose dimensions are depicted in Figure 1. Participants
95 started to walk at the beginning of a straight line in a counter clockwise direction. For the DT
96 walking, no instructions about task prioritization were given. For subtraction and DT walking
97 conditions, the beginning number changed at each repetition in order to avoid practice effect.
98 For these two conditions, the number of correct responses was recorded and considered as
99 the subtraction performance.

100 2.3. *Gait assessment*

101 Gait parameters were recorded with two inertial foot-sensors (Physilog®5, Gait Up, Swit-
102 zerland) connected by Bluetooth, and were fixed on the shoes with a rubber clip. Mean stride
103 time (second) and speed (meter per second), as well as their respective coefficient of variation
104 (CV) were measured. CV was calculated as (standard deviation/mean)*100. For the walking
105 tasks, data were averaged between feet and over the 5 trials.

106 2.4. *Functional near infrared spectroscopy*

107 Relative changes in HbO₂ concentration (ΔHbO_2 in $\mu\text{mol/L}$) in the DLPFC were measured
108 using a wireless continuous waves fNIRS device (NIRSport, NIRx Medical Technologies) with
109 16 channels. Optodes (8 sources and 6 detectors) were separated by approximately 30 mm
110 and placed on the two DLPFCs according to the modified international EEG 10-10 system (see
111 Figure 1). Two short separation channels (channels 9 and 10) with an interoptode distance of
112 15 mm were used in order to remove hemodynamic changes in superficial tissue layers. The
113 near infrared light was emitted by sources with wavelengths of 760 and 850 nanometers (nm)
114 at a sampling rate of 7.81 Hz. Adapted cap sizes were used for each participant and an overcap
115 was used to prevent ambient-light contamination. Raw light intensities of fNIRS values were
116 recorded using the software provided by the manufacturer (NIRStar, version 15.1 and 15.2).

117 2.5. *Data processing*

118 The processing of the fNIRS data was performed with HOMER2 (v2.2). Recommendations
119 and good practices were followed according to recent guidelines (Herold et al., 2017; Menant
120 et al., 2020a). Table 1 represents the processing stream used in the present study. The pro-
121 cessing was conducted as followed:

- 122 - Identification and exclusion of bad channels: channels were considered as bad and ex-
123 cluded from the analysis if CV $((\text{standard deviation}/\text{mean}) * 100)$ of raw data was above
124 15%
- 125 - Optical density conversion: conversion of raw data into optical density
- 126 - Identification of motion artifacts: time sections were considered as motion artifact if,
127 over 0.5 seconds, the standard deviation is above 3 or if the amplitude is above 0.5
- 128 - Motion artifact correction: sections marked as motion artifact are corrected by using
129 principal component analysis as movement is the principal source of variance (Wilcox
130 et al., 2005). Then, the signal was corrected using wavelet-based filter for a real speech
131 and motor experiment (Brigadoi et al., 2014)
- 132 - Filtering: attenuation of respiration and cardiac activity and high frequency noise (Hup-
133 pert, 2016)
- 134 - Concentration conversion: conversion of corrected optical density data into relative
135 concentration changes using the modified Beer-Lambert law. The age-dependent dif-
136 ferential path length factor (DPF) value was calculated for each participant according
137 to the formula proposed by Duncan et al. (1996). Values of DPF for each wavelength
138 (760 and 850 nm) were averaged for each age group (see Table 2) (Izzetoglu & Holtzer,
139 2020).
- 140 - Short channels contribution: removing of contribution of short separation channels
141 using deconvolution (Gagnon et al., 2012).

142 Relative changes in HbO₂ and HbR concentrations were obtained using the last 5 seconds
143 of the resting state before each task as a baseline and were averaged over the 5 trials and over
144 the first 20-sec time period. Channels were averaged by side (channels 1-8 for the left hemi-
145 sphere and channels 11-18 for the right hemisphere) to analyze the laterality effect.

146

147 Table 1: Steps of processing stream with the functions and their corresponding inputs
 148 parameters

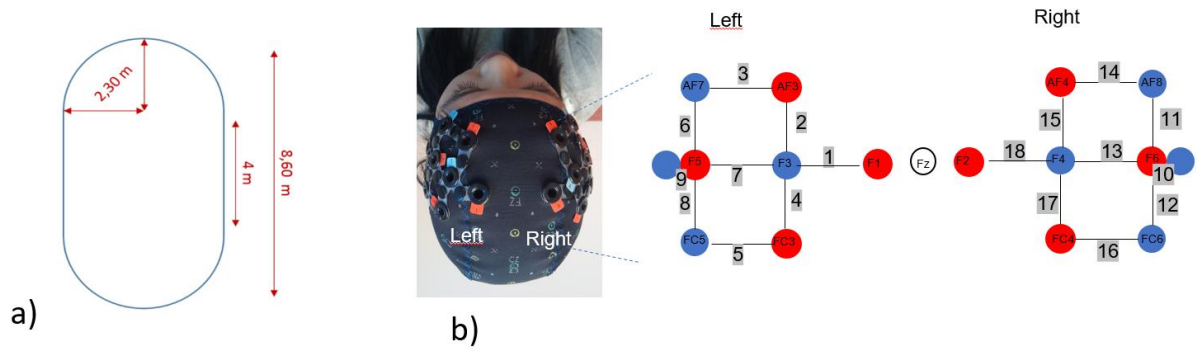
Name function	Inputs Parameters
1. enPruneChannels	SNRthresh = 6
2. hmrIntensity2OD	None
3. hmrMotionArti- factByChannel	tMotion = 0.5
	tMask = 1.0
	STDEVthresh = 12
	AMPthresh = 0.50
4. hmrMotionCorrect- PCA	NsV = 0.80
4bis.hmrMotionCor- rectWavelet	iqr = 1.5
5. hmrBandpassFilt	lpf = 0.10
6. hmrOD2Conc	ppf = see Table 2
7. hmrDeconvTB_SS3rd	trange = -5.0 20.0
	gstd = 1.0
	gms = 1.0
	rhoSD_ssThresh = 1.5

149

150 Table 2: Mean differential path-length factor (DPF) per group for each wavelength

Wavelength (nm)	760	850
Young adults	6.13	5.07
Youngest-old adults	7.15	6.08
Older adults	7.42	6.35

151



152

153 Figure 1: a) Walking path configuration, b) DLPFC montage with 18 channels, red circles
 154 represent the sources and blue circles represent the detectors.

155 **2.6. Statistical analysis**

156 Data were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test. A mixed analysis of variance
 157 (ANOVA) with group (young, youngest-old and older adults) as between-subject factor and
 158 condition (ST walking, DT walking and subtraction) and laterality (left and right hemisphere)
 159 as within-subject factors were performed on ΔHbO_2 and ΔHbR . A mixed ANOVA with group
 160 (young, youngest-old and older adults) as between subject factor and condition (ST walking
 161 and DT walking) as within-subject factor were performed on gait parameters (mean stride
 162 time and mean speed, and their respective CVs). A mixed ANOVA with group (young, young-
 163 est-old and older adults) as between subject factor and condition (subtraction and DT walking)
 164 as within-subject factor were performed on subtraction performance. For each ANOVAs, sex
 165 was added as covariate and partial effect sizes (η^2) were reported, interpreted as small
 166 (0.02), medium (0.13), and large (0.26) (Bakeman, 2005). According to Howell (2013), when
 167 the overall F is not significant, it is possible to calculate post hoc comparisons if hypotheses
 168 are excepted on these results. Following the recommendation, significant pairwise compari-
 169 sons from the interaction group by condition, group by laterality and group by condition by
 170 laterality were therefore considered. Post-hoc Bonferroni test was used for multiple compar-
 171 isons. For each group, Spearman correlations were conducted to investigate associations be-
 172 tween ΔHbO_2 (for the whole DLPFC and for the right and left hemispheres, separately) and
 173 gait parameters. Correlations were considered weak below 0.10, moderate between 0.10 and
 174 0.49 and strong between 0.50 and 1.00 (Cohen, 1992). P values < 0.05 were considered signif-
 175 icant. All statistical analyses were conducted using SPSS software, version 26.

176 3. Results

177 3.1. Participants

178 Demographic characteristics are depicted in Table 3.

179 Table 3: Demographic characteristics for each group

	Young adults n = 25 (1)	Youngest-ol- der adults n = 25 (2)	Older adults n = 25 (3)	Pairwise comparison		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Age (mean ± SD)	24 ± 5	62 ± 4	72 ± 5	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
Percentage of wo- men (%)	36	52	72	p = 0.753	p = 0.045	p = 0.545
Years of education (mean ± SD)	15 ± 3	15 ± 3	13 ± 2	p = 1.000	p = 0.006	p = 0.021

180 Abbreviations: SD, standard deviation

181 The three groups differed in terms of age, sex, and level of education. Number of women
182 was significantly higher in older adults compared to young adults. The level of education in
183 older adults was significantly lower compared to young and youngest-old adults.

184 3.2. Changes in dorsolateral prefrontal cortex activation

185 Figure 2 shows mean ΔHbO_2 and ΔHbR for each group and condition and Figure 3 repre-
186 sents mean ΔHbO_2 for each hemisphere and each group. Table 4 presents results from the
187 mixed ANOVA. Although no significant main effects and interaction were found, post-hoc
188 comparisons were performed in accordance with our hypotheses.

189 3.2.1. ST walking

190 ΔHbO_2 was greater during subtraction condition, as compared to ST walking ($p = 0.007$).
191 Older and youngest-old adults had greater ΔHbO_2 than young adults ($p = 0.041$ and $p = 0.002$
192 respectively), particularly during ST walking (youngest-old adults: $p = 0.012$ and older adults:
193 $p < 0.001$).

194 3.2.2. DT walking

195 ΔHbO_2 significantly increased from ST walking to DT walking ($p = 0.001$). Pairwise compar-
196 isons showed that the increase of ΔHbO_2 from ST walking to DT walking and the subtraction
197 condition mainly concerned young adults ($p = 0.03$ and $p = 0.016$ respectively).

198 3.2.3. Hemispheric differences

199 Older and youngest-old adults had greater ΔHbO_2 in the right DLPFC than young adults (p
200 < 0.001 and $p = 0.012$ respectively).

201 During ST walking, older adults had greater ΔHbO_2 in both hemispheres than young adults
202 ($p = 0.036$ and $p < 0.0001$ respectively) whereas youngest-old adults had greater ΔHbO_2 only
203 in the right hemisphere compared to young adults ($p = 0.005$) (see Figure 4). During subtraction
204 and DT walking, older adults had greater ΔHbO_2 than young adults only in the right hem-
205 isphere ($p = 0.047$ and $p = 0.011$ respectively). During subtraction, young adults had greater
206 ΔHbO_2 in the left hemisphere compared to the right one ($p = 0.025$). During ST walking, older
207 adults had greater ΔHbO_2 in the right hemisphere compared to the left one ($p = 0.006$).

208

209

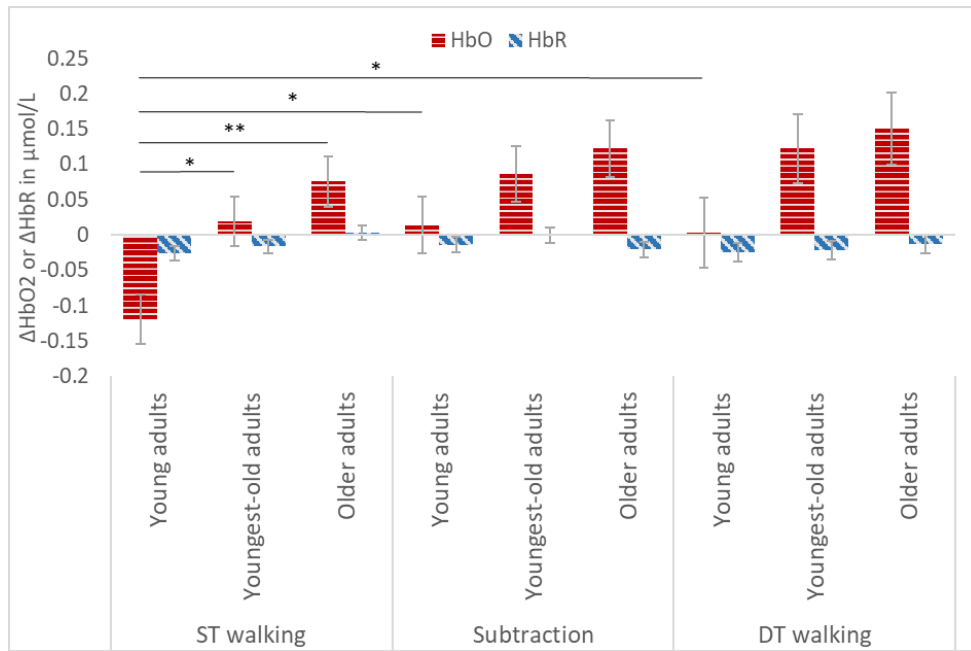
210 Table 4: Mixed analyses of variance for ΔHbR and HbO_2 , gait and subtraction performance

	HbO ₂	HbR	Mean stride time	CV of stride time	Mean speed	CV of speed	Subtraction performance
Group	F(2, 71) = 3.155, p = 0.002, ppη^2 = 0.162	F(2, 71) = 0.381, p = 0.685, pp η^2 = 0.01	F(2, 71) = 0.278, p = 0.758, p η^2 = 0.008	F(2, 71) = 4.491, p = 0.015, pη^2 = 0.112	F(2, 71) = 0.089, p = 0.915, p η^2 = 0.003	F(2, 71) = 3.281, p < 0.05, pη^2 = 0.085	F(2, 71) = 3.141, p = 0.049, pη^2 = 0.081
Condition	F(2, 142) = 6.885, p = 0.046, pη^2 = 0.043	F(2, 142) = 0.487, p = 0.616, pp η^2 = 0.007	F(1, 71) = 20.960, p < 0.001, pη^2 = 0.228	F(1, 71) = 13.337, p < 0.001, pη^2 = 0.158	F(1, 71) = 37.715, p < 0.001, pη^2 = 0.347	F(1, 71) = 10.974, p = 0.001, pη^2 = 0.134	F(1, 71) = 4.199, p = 0.086, p η^2 = 0.041
Laterality	F(2, 71) = 0.001, p = 0.981, p η^2 = 0.000	F(2, 71) = 1.030, p = 0.314, pp η^2 = 0.014					
Group x Condition	F(4, 142) = 0.475, p = 0.754, p η^2 = 0.013	F(4, 142) = 1.691, p = 0.155, pp η^2 = 0.045	F(2, 71) = 0.687, p = 0.506, p η^2 = 0.019	F(2, 71) = 6.667, p = 0.076, p η^2 = 0.070	F(2, 71) = 2.782, p = 0.069, p η^2 = 0.073	F(2, 71) = 2.300, p = 0.108, p η^2 = 0.061	F(2, 71) = 1.569, p = 0.215, p η^2 = 0.042
Group x Laterality	F(2, 71) = 1.893, p = 0.158, p η^2 = 0.051	F(2, 71) = 1.023, p = 0.365, pp η^2 = 0.028					
Group x Condition x Laterality	F(4, 142) = 0.166, p = 0.955, p η^2 = 0.005	F(4, 142) = 0.767, p = 0.548, pp η^2 = 0.021					

211

212

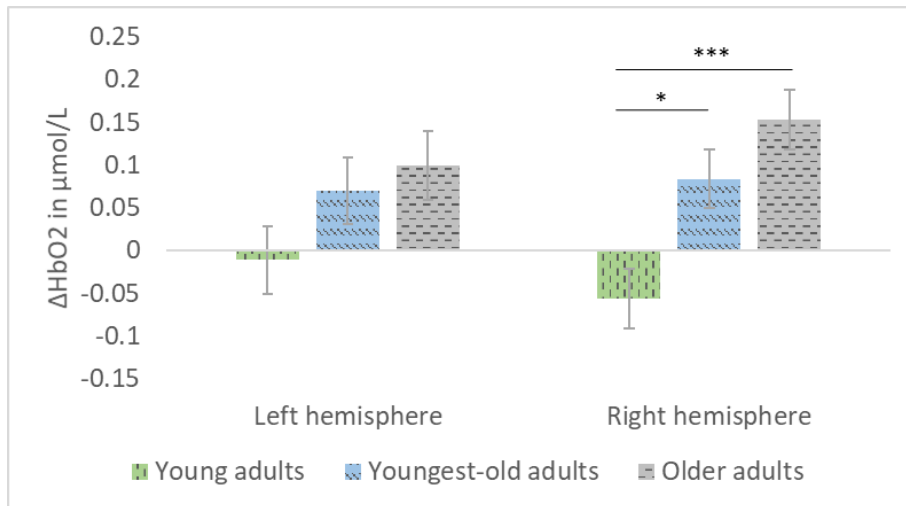
213 Figure 2: mean ΔHbO_2 and ΔHbR for each condition and each group



214

215 Vertical bars represent standard error, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

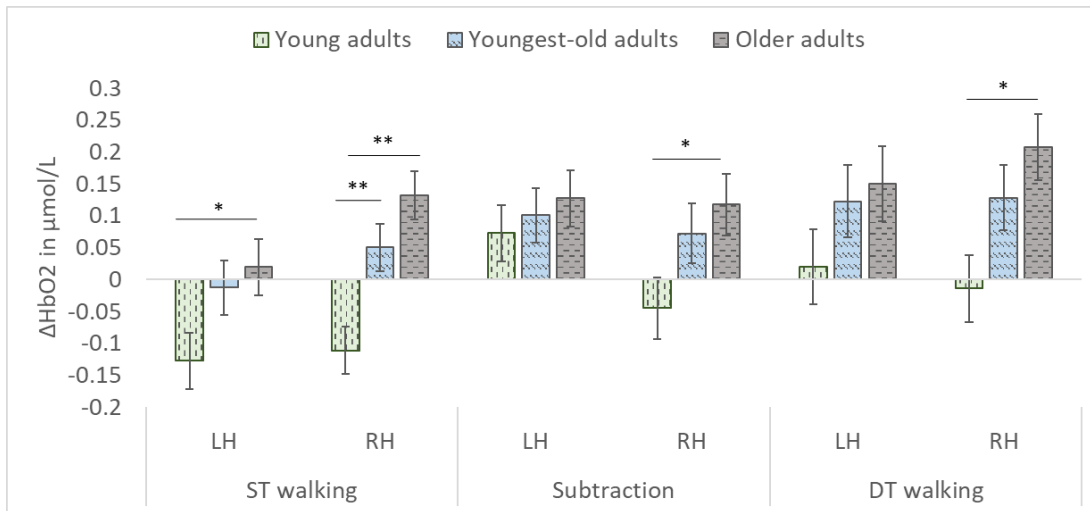
216 Figure 3: mean ΔHbO_2 and for each hemisphere and each group



217

218 Vertical bars represent standard error, * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$

219 Figure 4: mean ΔHbO_2 for each group, each hemisphere and each group



220

221

222

223

Vertical bars represent standard error, * p<0.05; ** p<0.01

LH: left hemisphere, RH: right hemisphere

224

3.3. Subtraction performance

225

All values are depicted in Table 5.

226

227

228

229

The number of correct subtractions did not differ between groups, regardless of the condition. The number of correct subtractions was higher in subtraction compared to DT walking (p = 0.011). Only youngest-old adults had lower correct subtractions score in DT walking compared to subtraction (p = 0.09).

230

Table 5: Mean (± standard deviation) of subtraction performance

	Young adults (1)	Youngest-ol- der adults (2)	Older adults (3)	Pairwise comparison		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Subtraction (mean ± SD)	7.1 ± 4	5.1 ± 3.1	4.1 ± 2.4	p = 0.187	p = 0.065	p = 1.000
Dual-task walking (mean ± SD)	6.5 ± 4	4.2 ± 2.1	4.1 ± 2.9	p = 0.069	p = 0.226	p = 1.000

231

Abbreviations: SD, standard deviation

232

233

3.4. Gait performance

234

All gait values are depicted in Tables 6 and 7.

235

236

Stride time was longer and speed was lower during DT walking than ST walking (p < 0.001). This was accompanied with a greater CV of stride time and CV of speed during DT walking than

237 ST walking ($p < 0.001$ for both). During DT walking, older adults had greater CV of stride time
 238 compared to youngest-old and young adults.

239 Table 6: Mean (\pm standard deviation) of gait performance during the single task walking

	ST walking			Pairwise comparison		
	Young adults (1)	Youngest-old adults (2)	Older adults (3)	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Stride time (sec)	1.12 \pm 0.21	1.19 \pm 0.16	1.11 \pm 0.12	$p = 0.257$	$p = 1.000$	$p = 0.504$
Speed (m/sec)	1.16 \pm 0.10	1.09 \pm 0.25	1.18 \pm 0.14	$p = 0.633$	$p = 1.000$	$p = 0.165$
CV of stride time (%)	3.68 \pm 1.29	3.62 \pm 1.07	4.25 \pm 3.09	$p = 1.000$	$p = 0.602$	$p = 0.618$
CV of speed (%)	7.42 \pm 1.99	3.60 \pm 1.03	3.88 \pm 1.96	$p = 1.000$	$p = 0.540$	$p = 1.000$

240

241 Table 7: Mean (\pm standard deviation) of gait performance during the dual task walking

	DT walking			Pairwise comparison		
	Young adults (1)	Youngest-old adults (2)	Older adults (3)	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Stride time (sec)	1.40 \pm 0.23	1.40 \pm 0.29	1.41 \pm 0.35	$p = 1.000$	$p = 1.000$	$p = 1.000$
Speed (m/sec)	0.88 \pm 0.17	0.90 \pm 0.29	0.83 \pm 0.30	$p = 1.000$	$p = 1.000$	$p = 1.000$
CV of stride time (%)	5.82 \pm 3.03	6.00 \pm 3.12	9.28 \pm 6.23	$p = 1.000$	$p = 0.036$	$p = 0.039$
CV of speed (%)	9.78 \pm 3.15	9.72 \pm 2.81	12.82 \pm 6.75	$p = 1.000$	$p = 0.118$	$p = 0.079$

242

243 3.5. Correlation between DLPFC activity and gait performance

244 Relationships between DLPFC activity and gait performance was found only during ST
 245 walking in older adults. Mean speed was negatively correlated with ΔHbO_2 in the left DLPFC
 246 ($\rho = -0.43$, $p = 0.033$). CV of stride time was positively correlated with ΔHbO_2 in the whole
 247 DLPFC ($\rho = 0.43$, $p = 0.031$), particularly with right DLPFC activity ($\rho = 0.58$, $p = 0.002$). Also, CV
 248 of speed was positively correlated with ΔHbO_2 in the whole DLPFC ($\rho = 0.45$, $p = 0.038$) and
 249 particularly in the right hemisphere ($\rho = 0.59$, $p = 0.002$).

250 4. Discussion

251 This study investigated changes in DLPFC activity during walking across aging and the re-
252 lationships between changes in DLPFC activity and gait performance. The hemispheric differ-
253 ences in DLPFC activity during walking in older adults, as compared to youngest-old adults and
254 young adults were also examined. Results showed that youngest-old and older adults had in-
255 creased DLPFC activity during ST walking compared to younger adults. This greater activity
256 was more pronounced in the right hemisphere in youngest-old adults whereas older adults
257 recruited both left and right hemispheres of the DLPFC during ST walking.

258 4.1. *Increased DLPFC activity already in younger-old adults*

259 Increased DLPFC activity was observed in youngest-old adults compared to young adults
260 already during ST walking in the absence of deteriorated performance on gait tests. This result
261 suggests that, from 55 years-old, youngest-old adults recruit additional cognitive resources to
262 perform the walking task. They successfully compensate for early degenerative neural pro-
263 cesses related to aging by relying on the executive locomotor pathway (Zwergal et al., 2012)
264 to maintain their gait performance equivalent to those of young adults. This is in accordance
265 with the CRUNCH model in older adults. Furthermore, our findings are consistent with
266 Nóbrega-Sousa et al. (2020) results which found that, adults aged 50 years-old and above had
267 an increased prefrontal activity in both hemispheres during ST walking and similar gait perfor-
268 mance than young adults. However, the authors did not present the overall results for the
269 whole PFC, only for the two separate hemispheres, which does not allow a direct comparison
270 with our results. The degradation of neural circuitry due to age makes familiar tasks increas-
271 ingly challenging (Park & Reuter-Lorenz, 2009).

272 As youngest-old adults, older adults showed greater DLPFC activity during ST walking with
273 no apparent gait deficits which is consistent with Stuart et al. (2019) and Nóbrega-Sousa et al.
274 (2020). However, this finding is not in line with Mirelman's et al. study in which older adults
275 had slower walking speed (Mirelman et al., 2017). Discrepancies between results on walking
276 speed may be explained by the fact that in the present study, older adults reported to walk a
277 lot in their every day life and as a leisure activity (data not shown). Bower et al. (2012) showed
278 that older adults who have a high level of walking activity have a gait speed similar to young
279 adults.

280 Interestingly, ST walking was the only task in which youngest-old adults exhibited higher
281 DLPFC activity compared to young adults. During DT walking and subtraction conditions, no
282 significant differences were found in DLPFC activity between youngest-old adults and young
283 adults. Contrary to ST walking, DLPFC activity during DT walking could also reflect the ability
284 to perform concurrently multiple tasks rather than the amount of executive resources needed
285 to walk (Clark, 2015). Performance in DT walking has been considered as a predictor of falls
286 (Muir-Hunter & Wittwer, 2016). In older adults, investigating cortical activity during ST walking
287 might be more relevant to observe loss of automaticity of walking than during DT walking
288 (Mirelman et al., 2017; Ranchet et al., 2020). Increased DLPFC activity during walking is asso-
289 ciated with an increase of voluntary executive command due to a loss of automaticity in pro-
290 cesses related to walking (Clark, 2015). This result highlights the need to investigate cortical
291 activity during simple walking, which could also be a good indicator of individuals at risk of
292 falling. No between-group differences were found in gait performance during DT walking
293 which is consistent with a recent study (Nóbrega-Sousa et al., 2020). These findings suggest
294 that, during DT walking, youngest-old adults successfully compensate as they maintain ade-
295 quate gait performance. They imply that young and youngest-old adults had to consciously
296 deploy resources to perform the DT walking, probably due to the difficulty of the task requiring
297 executive control. On the opposite, during ST walking, which might be considered as an easy
298 and automatic task, youngest-old adults might compensate unconsciously because they did
299 not realize that they needed more resources to walk as good as young adults.

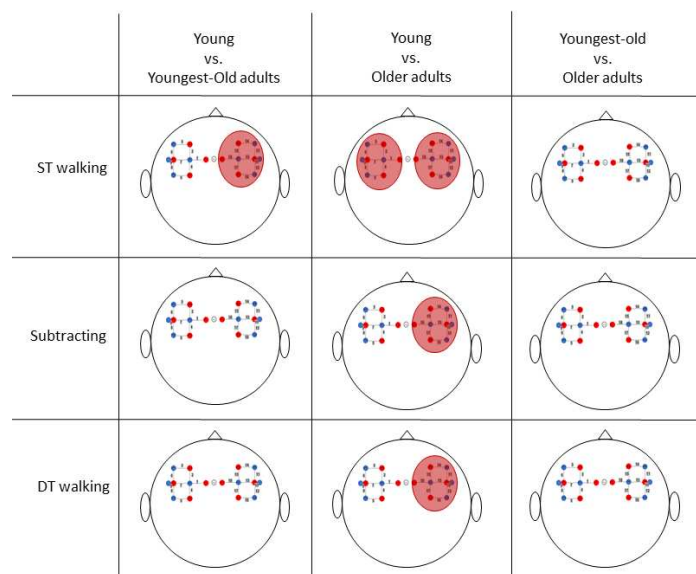
300 Post-hoc comparisons showed that older adults did not have greater DLPFC activity during
301 DT walking compared to young adults. This result is in line with a systematic review that found
302 no differences in DLPFC activity between age groups (Pelicioni et al., 2019). However, older
303 adults had subtle decrements in gait performance. Their gait performance was more unstable
304 as the CV of stride time was significantly higher during DT walking in older adults than in
305 youngest-old and young adults. This may suggest that older adults are unable to further in-
306 crease their cortical activity during DT walking. They likely reached a ceiling effect, which led
307 to a decrease in gait performance.

308 **4.2. Hemispheric differences between groups**

309 As expected, youngest-old and older adults had greater DLPFC activity compared to young
 310 adults. Nevertheless, post-hoc comparisons revealed that youngest-old adults needed to allo-
 311 cate less cognitive resources compared to older adults to walk. During ST walking, youngest-
 312 old adults exhibited higher right DLPFC activity whereas older adults had higher DLPFC activity
 313 in both hemispheres, as compared to young adults (see Figure 5). This result is consistent with
 314 the idea that aging is a progressive process leading to a continuous compensation (Nóbrega-
 315 Sousa et al., 2020) where adults gradually recruit cognitive resources to perform a task as they
 316 age.

317 During DT walking, older adults showed an increase of cortical activity only in the right
 318 DLPFC compared to young adults. They also had poorer gait performance although their sub-
 319 traction performance was similar to that of young adults. It is possible that older adults were
 320 over-loaded and had no longer sufficient resources to correctly perform both tasks. In this DT
 321 walking, they prioritized the subtraction task at the expense of gait performance. This increase
 322 of DLPFC activity associated to a decrease of gait performance during DT walking might be
 323 considered as an unsuccessful compensation (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). These results
 324 are in line with Nóbrega-Sousa et al. (2020) who showed that the executive compensation
 325 increased gradually with aging but it is no longer efficient from 70 years-old leading to gait
 326 impairment.

327 **Figure 5: Schematic illustration of between group differences for each hemisphere**



328

329 The red circle shows the hemisphere with greater ΔHbO_2 between two groups $p < 0.05$.

330 Interestingly, the right DLPFC was associated with the CV of stride time and the CV of
331 speed during ST walking. Coefficient of variation is considered as a sensitive marker of gait
332 control (Hausdorff, 2005) meaning that older adults would rely on the right DLPFC for a higher
333 gait control when needed. Takeuchi et al. (2016) showed that in young adults, the right PFC
334 was involved in gait stabilization whereas the left PFC was involved in inhibiting inappropriate
335 action during a DT walking. Our study showed that these results could be extended to older
336 adults.

337 4.3. *Limitations*

338 The sample size of participants for each group limits the generalization of the results. Also,
339 the sex-ratio is not the same in each group. In older adults group, women represented 72% of
340 the group, against 52% in youngest-old adult group and 36% in young adults group. However,
341 authors wanted to be close to the ratio men/women in the older population as women are
342 more numerous. Even if sex has been considered as covariate in statistical analysis, these re-
343 sults should be taken cautiously. The age separation of the youngest-old and older adults
344 groups is quite close (55-65 vs. 67-87) which could be an explanation of the lack of significant
345 difference between these two groups. In addition, our interpretations are based on post-hoc
346 comparisons and should be taken cautiously. Finally, participants included in this study were
347 in good health and physically active which may influence the amount of cerebral resources
348 needed to perform a task.

349 5. Conclusion

350 The present study showed that during ST walking, youngest-old and older adults had in-
351 creased DLPFC activity with similar gait performance than young adults. This result suggests
352 that from 55 years old, individuals need more cognitive resources to perform ST walking. This
353 emphasizes the need to investigate cortical activity changes already during ST walking, not
354 only in the older adults but also in the youngest-old adults. Behavioral performance during ST
355 walking could be a good indicator of individuals at risk of falling. Finally, contrary to youngest-
356 old adults, older adults no longer have enough resources to maintain their performance during
357 DT walking.

358 Funding

359 This work was financially supported by the National Research Agency under the Future
360 Investment Program, managed by the French state.

361 References

362 Amboni, M., Barone, P., & Hausdorff, J. M. (2013). Cognitive contributions to gait and falls :
363 Evidence and implications: Cognitive Contributions To Gait and Falls. *Movement Disor-*
364 *ders*, 28(11), 1520-1533. <https://doi.org/10.1002/mds.25674>

365 Bakeman, R. (2005). Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Be-*
366 *havior Research Methods*, 37(3), 379-384. <https://doi.org/10.3758/BF03192707>

367 Beurskens, R., Helmich, I., Rein, R., & Bock, O. (2014). Age-related changes in prefrontal activ-
368 ity during walking in dual-task situations : A fNIRS study. *International Journal of Psycho-*
369 *physiology*, 92(3), 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.03.005>

370 Brigadoi, S., Ceccherini, L., Cutini, S., Scarpa, F., Scatturin, P., Selb, J., Gagnon, L., Boas, D. A.,
371 & Cooper, R. J. (2014). Motion artifacts in functional near-infrared spectroscopy : A com-
372 parison of motion correction techniques applied to real cognitive data. *NeuroImage*, 85,
373 181-191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.082>

374 Clark, D. J. (2015). Automaticity of walking : Functional significance, mechanisms, measure-
375 ment and rehabilitation strategies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.
376 <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00246>

377 Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159.
378 <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>

379 Duncan, A., Meek, J. H., Clemence, M., Elwell, C. E., Fallon, P., Tyszczuk, L., Cope, M., & Delpy,
380 D. T. (1996). Measurement of Cranial Optical Path Length as a Function of Age Using
381 Phase Resolved Near Infrared Spectroscopy. *Pediatric Research*, 39(5), 889-894.
382 <https://doi.org/10.1203/00006450-199605000-00025>

383 Fraser, S. A., Dupuy, O., Pouliot, P., Lesage, F., & Bherer, L. (2016). Comparable cerebral oxy-
384 genation patterns in younger and older adults during dual-task walking with increasing
385 load. *Frontiers in aging neuroscience*, 8.

- 386 Funahashi, S., & Andreau, J. M. (2013). Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive
387 function. *Journal of Physiology-Paris*, 107(6), 471-482.
388 <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.05.001>
- 389 Gagnon, L., Cooper, R. J., Yücel, M. A., Perdue, K. L., Greve, D. N., & Boas, D. A. (2012). Short
390 separation channel location impacts the performance of short channel regression in
391 NIRS. *Neuroimage*, 59(3), 2518-2528.
- 392 Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7),
393 491-505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>
- 394 Hausdorff, J. M. (2005). Gait variability : Methods, modeling and meaning. *Journal of NeuroEn-*
395 *gineering and Rehabilitation*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-2-19>
- 396 Hausdorff, J. M., Cudkowicz, M. E., Firtion, R., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1998). Gait vari-
397 ability and basal ganglia disorders : Stride-to-stride variations of gait cycle timing in par-
398 kinson's disease and Huntington's disease. *Movement Disorders*, 13(3), 428-437.
399 <https://doi.org/10.1002/mds.870130310>
- 400 Herman, T., Mirelman, A., Giladi, N., Schweiger, A., & Hausdorff, J. M. (2010). Executive Con-
401 trol Deficits as a Prodrome to Falls in Healthy Older Adults : A Prospective Study Linking
402 Thinking, Walking, and Falling. *The Journals of Gerontology: Series A*, 65A(10),
403 1086-1092. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq077>
- 404 Herold, F., Wiegel, P., Scholkmann, F., & Müller, N. G. (2018). Applications of Functional Near-
405 Infrared Spectroscopy (fNIRS) Neuroimaging in Exercise–Cognition Science : A System-
406 atic, Methodology-Focused Review. *Journal of Clinical Medicine*, 7(12), 466.
407 <https://doi.org/10.3390/jcm7120466>
- 408 Herold, F., Wiegel, P., Scholkmann, F., Thiers, A., Hamacher, D., & Schega, L. (2017). Functional
409 near-infrared spectroscopy in movement science : A systematic review on cortical activ-
410 ity in postural and walking tasks. *Neurophotonics*, 4(4), 041403.
- 411 Hoang, I., Ranchet, M., Derollepot, R., Moreau, F., & Paire-Ficout, L. (2020). Measuring the
412 Cognitive Workload During Dual-Task Walking in Young Adults : A Combination of Neu-
413 rophysiological and Subjective Measures. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14.
414 <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.592532>

- 415 Holtzer, R., Mahoney, J. R., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Verghese, J. (2011). fNIRS
416 study of walking and walking while talking in young and old individuals. *Journals of Ger-*
417 *ontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 66(8), 879-887.
- 418 Howell, D. C. (2013). *Statistical methods for psychology* (8th ed). Wadsworth Cengage Learn-
419 ing.
- 420 Huppert, T. J. (2016). Commentary on the statistical properties of noise and its implication on
421 general linear models in functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*, 3(1).
422 <https://doi.org/10.1117/1.NPh.3.1.010401>
- 423 Izzetoglu, M., & Holtzer, R. (2020). Effects of Processing Methods on fNIRS Signals Assessed
424 During Active Walking Tasks in Older Adults. *IEEE Transactions on Neural Systems and*
425 *Rehabilitation Engineering*, 1-1. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2020.2970407>
- 426 Kocsis, L., Herman, P., & Eke, A. (2006). The modified Beer–Lambert law revisited. *Physics in*
427 *Medicine and Biology*, 51(5), N91-N98. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/5/N02>
- 428 Menant, J. C., Maidan, I., Alcock, L., Al-Yahya, E., Cerasa, A., Clark, D. J., de Bruin, E. D., Fraser,
429 S., Gramigna, V., Hamacher, D., Herold, F., Holtzer, R., Izzetoglu, M., Lim, S., Pantall, A.,
430 Pelicioni, P., Peters, S., Rosso, A. L., St George, R., ... Mirelman, A. (2020). A consensus
431 guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research. *Gait*
432 *& Posture*, 82, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.09.012>
- 433 Mirelman, A., Maidan, I., Bernad-Elazari, H., Shustack, S., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2017).
434 Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions.
435 *Brain and cognition*, 115, 41-46.
- 436 Mirelman, A., Shema, S., Maidan, I., & Hausdorff, J. M. (2018). Gait. In *Handbook of Clinical*
437 *Neurology* (Vol. 159, p. 119-134). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00007-0)
438 [5.00007-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00007-0)
- 439 Muir-Hunter, S. W., & Wittwer, J. E. (2016). Dual-task testing to predict falls in community-
440 dwelling older adults : A systematic review. *Physiotherapy*, 102(1), 29-40.
- 441 Nóbrega-Sousa, P., Gobbi, L. T. B., Orcioli-Silva, D., Conceição, N. R. da, Beretta, V. S., & Vitório,
442 R. (2020). Prefrontal Cortex Activity During Walking : Effects of Aging and Associations

443 With Gait and Executive Function. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 34(10),
444 915-924. <https://doi.org/10.1177/1545968320953824>

445 Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain : Aging and Neurocognitive Scaf-
446 folding. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 173-196. <https://doi.org/10.1146/an->
447 [nurev.psych.59.103006.093656](https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656)

448 Pelicioni, P. H. S., Tijmsa, M., Lord, S. R., & Menant, J. (2019). Prefrontal cortical activation
449 measured by fNIRS during walking : Effects of age, disease and secondary task. *PeerJ*, 7,
450 e6833. <https://doi.org/10.7717/peerj.6833>

451 Ranchet, M., Hoang, I., Cheminon, M., Derollepot, R., Devos, H., Perrey, S., Luauté, J., Danaila,
452 T., & Paire-Ficout, L. (2020). Changes in Prefrontal Cortical Activity During Walking and
453 Cognitive Functions Among Patients With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*,
454 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601686>

455 Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hy-
456 pothesis. *Current directions in psychological science*, 17(3), 177-182.

457 Stuart, S., Alcock, L., Rochester, L., Vitorio, R., & Pantall, A. (2019). Monitoring multiple cortical
458 regions during walking in young and older adults : Dual-task response and comparison
459 challenges. *International Journal of Psychophysiology*, 135, 63-72.
460 <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.11.006>

461 Takeuchi, N., Mori, T., Suzukamo, Y., Tanaka, N., & Izumi, S.-I. (2016). Parallel processing of
462 cognitive and physical demands in left and right prefrontal cortices during smartphone
463 use while walking. *BMC Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.1186/s12868-016-0244-0>

464 Wilcox, T., Bortfeld, H., Woods, R., Wruck, E., & Boas, D. A. (2005). Using near-infrared spec-
465 troscopy to assess neural activation during object processing in infants. *Journal of Bio-*
466 *medical Optics*, 10(1), 011010. <https://doi.org/10.1117/1.1852551>

467 Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and
468 attention in gait. *Movement Disorders*, 23(3), 329-342.
469 <https://doi.org/10.1002/mds.21720>

470 Zwergal, A., Linn, J., Xiong, G., Brandt, T., Strupp, M., & Jahn, K. (2012). Aging of human su-
471 praspinal locomotor and postural control in fMRI. *Neurobiology of Aging*, 33(6),
472 1073-1084. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.022>

473

ETUDE 3 : CHANGEMENTS DE L'ACTIVITE PREFRONTALE PENDANT LA MARCHÉ

DANS LA MALADIE DE PARKINSON

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS

L'étude précédente suggère que l'activité préfrontale suit une trajectoire linéaire avec l'âge dans le sens où plus l'âge augmente, plus les personnes mettent en place des mécanismes de compensation. L'objectif de cette étude est de déterminer dans quelle mesure la maladie de Parkinson altère l'activité préfrontale et les performances de marche. Pour cela, l'activité préfrontale de personnes atteintes de la maladie de Parkinson a été comparée à celle des personnes âgées contrôles pendant la marche en ST et DT. Des études antérieures ont montré que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson déployaient des mécanismes de compensation pendant la marche par rapport à des personnes âgées contrôles. Toutefois, les études restent encore peu nombreuses. Par ailleurs, un second objectif a été d'explorer quels étaient les facteurs les plus prédictifs de l'activité préfrontale pendant la marche. Nous avons fait l'hypothèse que l'activité préfrontale pendant la marche en ST et DT sera plus élevée chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson par rapport à des personnes âgées, contrôles.

2. METHODOLOGIE

2.1. Participants

Au total, 36 personnes ont participé à l'étude :

- 18 personnes atteintes de la maladie de Parkinson (âge = 68 ± 8)
- 18 personnes âgées appariées (âge = 66 ± 7)

Tous les participants ont été reçus par un médecin pour une visite médicale afin d'évaluer les critères d'inclusion et d'exclusion. Tous avaient un score au Montreal Cognitive Assessment (MoCA) supérieur à 26, ne présentaient pas de trouble neurologique ou de troubles musculo-squelettique pouvant impacter la marche et était capables de marche plus de 20 mi-

nutes. Aucun patient n'avait de dyskinésie sévère, d'autre syndrome parkinsonien ou ne bénéficiait de stimulation profonde cérébrale. Tous les patients étaient testés le matin pendant leur phase « ON », phase active de leur traitement dopaminergique.

2.2. Tâche de marche

Les différentes conditions de marche sont les mêmes que celles présentées pour l'étude

1. Pour rappel, les conditions sont les suivantes :

- Marche en ST
- Marche en DT facile
- Marche en DT difficile
- Soustraction en position debout

2.3. Evaluation neuropsychologique

Les tests utilisés sont les mêmes que ceux de l'étude précédente :

- Le Trail Making Test
- Le Stroop
- Le test des codes
- Le Plus Minus Task
- Le test des cloches

2.4. Equipements

Les équipements sont les mêmes que pour les deux études précédentes :

- Les capteurs Physilog pour mesurer les paramètres spatio-temporaux de la marche
- La NIRSport pour mesurer l'activité préfrontale à travers les changements de concentration en HbO₂ et HbR

La chaîne de traitement appliquée sur Homer 2 pour les données fNIRS est identique à celle utilisée dans l'étude 1 (voir Tableau 5).

Tableau 5 - Résumé de la chaîne de traitement des données NIRS de l'étude 3

Etape	Paramètres
hmrIntensity2OD	Aucun
Filtre basse bande	lpf = 0.10
Correction d'artéfact	iqr = 1.5
Conversion en concentration	ppf = 6 6
Considération des canaux courtes distances et moyennage	trange = -5.0 30.0
	gstd = 1.0
	gms = 1.0
	rhoSD_ssThresh = 1.5

Une fois les données corrigées et converties, les valeurs extrêmes de chaque canal étaient remplacées par le moyenne de celle-ci sur l'ensemble des participants. Les valeurs extrêmes étaient une valeur en dessous de la valeur de $Q1 - 1.5 \times$ la distance interquartile ou au-dessus de la valeur $Q3 + 1.5 \times$ la distance interquartile. Si le nombre de valeurs extrêmes pour un canal était égal ou supérieur à 10%, ce dernier était supprimé pour tous les participants. Pour cette étude, tous les canaux ont été moyennés afin d'avoir une mesure de l'ensemble du cortex préfrontal dorsolatéral.

3. SYNTHÈSE DES RESULTATS ET DISCUSSION

L'objectif de cette étude est de déterminer dans quelle mesure la maladie de Parkinson altère l'activité préfrontale et les performances de marche, par rapport au vieillissement normal. Les résultats principaux montrent que les patients ont une activité préfrontale plus importante que les âgées, contrôles au cours de la marche en ST et DT. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes au niveau des performances de marche en ST. Ces résultats suggèrent que les patients ont mis en place des mécanismes de compensation efficaces afin de contrer les déficits exécutifs et d'automatisme du mouvement. Toutefois,

les patients avaient des performances de marche dégradées pendant la marche en DT. Dans ce cas, les mécanismes de compensation ne se sont pas avérés efficaces.

Chez les personnes âgées contrôles, une augmentation significative de l'activité préfrontale a été observée entre la marche en ST et en DT, ce qui n'a pas été le cas chez les patients. Une interprétation possible de ce résultat est que les patients ont déjà atteint leur plafond de ressources en marche en ST au point que les patients ne sont plus en mesure de recruter plus de ressources exécutives pour répondre à l'exigence de la marche en DT. Contrairement aux patients, les personnes âgées ne semblent pas avoir atteint leur plafond de ressources. Ceci peut être justifié par le fait que les personnes âgées contrôles sont relativement jeunes (< 70 ans). Comme observé dans l'étude précédente mais aussi dans une étude récente (Nóbrega-Sousa et al., 2020), les personnes âgées de plus de 70 ans semblent atteindre leurs limites de ressources cognitives plus rapidement que des personnes plus jeunes lors de la marche en DT, ce qui les empêcherait de compenser efficacement leurs déficits.

Les résultats obtenus à partir d'une régression linéaire indiquent qu'une faible performance au TMT-B (temps de réponse au TMT-B important) et un faible niveau d'études contribuent significativement à expliquer l'augmentation de l'activité préfrontale pendant la marche en DT. Le score au TMT-B explique 21% de la variance une fois le statut du groupe ajusté. D'un point de vue clinique, ce test, peu coûteux et facilement administré, semble prometteur pour prédire d'éventuelles difficultés dans des activités de la vie courante comme la marche.

De plus, l'augmentation de l'activité préfrontale est associée à l'augmentation de la variabilité de la marche en ST, aussi bien chez les personnes âgées contrôles que chez les patients. La variabilité au niveau des performances de marche est souvent considérée comme le reflet d'une instabilité au niveau de la marche. Ce résultat signifie que les personnes ayant le plus de difficultés au niveau de la marche sont celles qui vont présenter une activité préfrontale plus importante dans le but de compenser leurs déficits. Il en est de même dans la condition de marche en DT facile : plus l'activité cérébrale est importante, plus la variabilité de la marche l'est aussi. Cependant, aucun lien n'a été trouvé entre l'activité préfrontale et les performances de marche pendant la condition de DT difficile. Ce résultat peut être expliqué par le fait que les patients ne sont plus en mesure d'augmenter leur activité préfrontale au cours de cette condition difficile. Le fait que certains patients aient une instabilité dans leur marche

en situation de ST indiquerait que de subtiles perturbations de la marche pourraient précéder les perturbations en marche en DT.

Cette étude corrobore les études précédentes montrant que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson mettaient en œuvre des mécanismes de compensation préfrontaux plus importants que des personnes âgées contrôles pour réaliser correctement la performance de marche. L'atteinte au niveau des ganglions de la base entraîne une perte d'automatisme des mouvements ce qui augmente le contrôle exécutif volontaire pour la réalisation de la marche. En renforçant l'exécution d'un mouvement, il serait donc possible de réduire le contrôle volontaire de sa réalisation. La prochaine étude permettra de répondre partiellement à cette question puisqu'elle cherche à examiner les effets d'un programme de rééducation physique sur l'activité préfrontale des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Le but sera d'évaluer si l'activité physique permet de réduire l'activité préfrontale pendant la marche.

ARTICLE 3 : RANCHET, M., HOANG, I., CHEMINON, M., DEROLLEPOT, R., DEVOS, H., PERREY, S., ... & PAIRE-FICOUT, L. (2020). CHANGES IN PREFRONTAL CORTICAL ACTIVITY DURING WALKING AND COGNITIVE FUNCTIONS AMONG PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE. FRONTIERS IN NEUROLOGY, 11, 1658.

Changes in prefrontal cortical activity during walking and cognitive functions among patients with Parkinson's disease

Abstract

Background: Walking becomes more and more degraded as Parkinson's Disease (PD) progresses. Previous research examined factors contributing to this deterioration. Among them, changes in brain cortical activity during walking have been less studied in this clinical population.

Objectives: This study aimed to: (1) investigate changes in dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) activation during usual walking and dual-task walking conditions in patients with PD; (2) examine the association between cortical activity and behavioral/cognitive outcomes; and (3) to explore which factors best predict increased activation of the DLPFC during usual walking.

Methods: Eighteen patients with early stage PD and 18 controls performed 4 conditions: (1) standing while subtracting, (2) usual walking, (3) walking while counting forward, and (4) walking while subtracting. Cortical activity in DLPFC, assessed by changes in oxy-hemoglobin (ΔHbO_2) and deoxy-hemoglobin (ΔHbR), was measured using functional near infrared spectroscopy (fNIRS). Gait performance was recorded using wearables sensors. Cognition was also assessed using neuropsychological tests, including the Trail Making Test (TMT).

Results: DLPFC activity was higher in patients compared to controls during both usual walking and walking while subtracting conditions. Patients had impaired walking performance compared to controls only during walking while subtracting task. Moderate-to-strong correlations between ΔHbO_2 and coefficients of variation of all gait parameters were found for usual walking and during walking while counting forward conditions. Part-B of TMT predicted 21% of the variance of ΔHbO_2 during usual walking after adjustment for group status.

Conclusions: The increased DLPFC activity in patients during usual walking suggests a potential compensation for executive deficits. Understanding changes in DLPFC activity during walking may have implications for rehabilitation of gait in patients with PD.

Keywords: Parkinson's Disease ; fNIRS ; Walking ; Cognition ; Dual-task walking; Gait

1. Introduction

Walking in everyday life may be a complex task for individuals with Parkinson's Disease (PD). Patients with PD have gait problems, such as reduced gait speed and step length,(1) that worsen as the disease progresses. These gait problems may be exacerbated during dual-task (DT) walking combining both motor and cognitive activities. This may lead to a higher risk of falls,(2) reduced mobility and quality of life.(3)

Previous studies have investigated behavioral (e.g. cognitive, motor) and neurophysiological measures (e.g. functional magnetic resonance imagery (fMRI), electroencephalography (EEG)) that could predict impaired walking or falls risk in patients with PD.(2,4–6) Among neurophysiological measures, changes in brain cortical activity during walking have been less studied in patients with PD.(7) Different neurophysiological techniques have been proposed to better examine changes in brain activation during walking in PD.

Evidence from functional magnetic resonance imagery (fMRI) suggest that patients with PD had higher activation in frontal, parietal, temporal and occipital lobes than healthy older adults during imagined usual walking.(6) The increased cortical activation in patients with PD may reflect a compensatory mechanism to overcome inefficient neural activation. Although fMRI has adequate spatial resolution, changes in brain activation during real walking conditions in patients with PD are unfeasible to capture in such neuroimaging studies. Portable electroencephalography (EEG) or functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) techniques have allowed investigation of cortical activity during real-time walking.(8) Using EEG, specific changes in electrical brain activity during DT walking were found in patients with PD.(9) Patients with PD showed reduced P300 amplitude during DT walking compared to standing. This reduced P300 amplitude reflects unsynchronized activation of various resources (lower timing and coordination between different brain regions), suggesting less neural recruitment during DT walking. EEG has a good temporal resolution compared to other neuroimaging techniques. However, the spatial resolution of EEG is relatively low compared to fNIRS and neck muscles as well as artifacts such as eye movements can affect the quality of the recordings. With recent advances in technology, fNIRS allows an indirect evaluation of brain activation by measuring changes in brain blood oxygen levels. The fNIRS technique emits light with different wavelengths that is partly absorbed by the chromophores such as oxygenated and deoxygenated haemoglobin (HbO₂ and HbR,

30 respectively). Increased brain activation induces an intensified blood flow in the active brain regions
31 leading to an increase in HbO₂ and decrease of HbR.(10)

32 To date, few studies have explored cortical activity during walking in patients with PD, using
33 fNIRS.(6,11–18) Some studies reported both HbO₂ and HbR(12) and only one study used reference
34 channels to correct for superficial hemodynamic interferences.(15) Furthermore, the associations be-
35 tween neurophysiological and behavioral outcomes during usual and DT walking tasks were poorly
36 understood(19) in patients with PD.(20,21) Under challenging tasks (e.g obstacle negotiation(20) or
37 DT walking while subtracting,(12,14) patients showed an increased activation of prefrontal cortex
38 (PFC) that may affect walking performance. An explanation to this increased activation in the PFC
39 could be that basal ganglia dysfunction leads to reduced movement automaticity, which increases
40 reliance on executive resources to control movements. The PFC, specifically the DLPFC plays a major
41 role in executive functions, essential for the management of cognitive functions including planning,
42 working memory and cognitive flexibility.(22) Compared to healthy older adults, patients with PD
43 showed a higher activation in the PFC compared to controls, even during usual walking.(12,20) This
44 may reduce the functional reserve needed during more demanding tasks which may contribute to
45 high prevalence of falls and DT difficulties among patients with PD.(6) The role of DLPFC activity dur-
46 ing usual walking should therefore better be explored in individuals with PD.

47 The objectives of this study were 1) to investigate changes in DLPFC activation during usual walk-
48 ing and DT walking conditions in patients with PD compared to controls, 2) to examine the association
49 between cortical activity and behavioral/cognitive outcomes and 3) to explore which factors best
50 predict increased activation of the DLPFC during usual walking.

51 2. Material and methods

52 2.1. *Participants*

53 Patients were recruited from the Henry-Gabrielle Hospital, Lyon and healthy older adults (con-
54 trols) were recruited through advertisements between September 1, 2018 to December 17, 2019.

55 General inclusion criteria were: 50 years old and above and able to walk unassisted for at least
56 20 minutes. All participants had normal-to-corrected vision. All participants had no other visual, neu-
57 rological (other than PD for the PD group), internal or psychiatric conditions that may interfere with
58 walking. Patients with PD were excluded if they had Montreal Cognitive Assessment (MOCA) scores

59 ≤ 15, other parkinsonian syndromes, severe dyskinesia, deep brain stimulation, unpredictable motor
60 fluctuations, or ocular diseases causing significant visual impairment.

61 Fear of falling was assessed by the Falls Efficacy Scale International (FES-I) and symptoms of de-
62 pression were measured by the Beck Depression Inventory scale. Total daily levodopa-equivalent
63 dose was calculated for each PD patient.(23) All patients were medicated and tested in the “on” med-
64 ication state. The “on” state was defined by a doctor (MC or TD) during the medical examination that
65 preceded the experiment. Patients were tested between 1 and 3 hours after taking their medication.

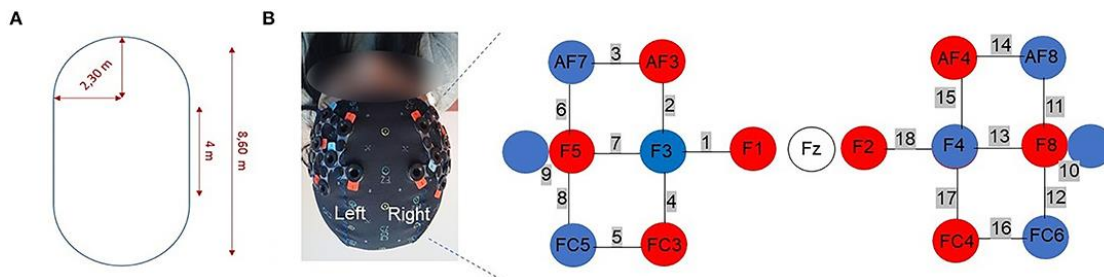
66 The study was approved by the French biomedical ethics committee on March, 9 2018 (Comité
67 de Protection des Personnes Nord Ouest III Réf. CPP: 2018-01 N° ID RCB: 2017-A03187-46). Informed
68 written consent was obtained from all participants.

69 *2.2. Protocol*

70 Participants performed in a single session 4 conditions: 1) standing while subtracting, 2) usual
71 walking, 3) walking while counting forward, and 4) walking while subtracting. In the standing while
72 subtracting condition, participants were required to stand still while subtracting 7 to a 3-digit number
73 out loud. In the usual walking condition, participants were asked to walk at their “normal pace”. In
74 the walking condition while counting forward, they were instructed to walk while counting forward
75 out loud from a random 3-digit number. In the walking condition while subtracting, they were asked
76 to subtract 7 from a random 3-digit number out loud. No instructions about prioritization were given
77 for the DT walking conditions. Each condition included 5 trials of 30 s. The duration of rest periods
78 between trials ranged from 25 to 35 s in order to avoid anticipation of block onset. During rest peri-
79 ods, participants were instructed to stand still quietly. During the standing while subtracting and the
80 two DT walking conditions, cognitive performance was measured and defined as the number of cor-
81 rect operations. The order of each condition was randomized between participants. Each condition
82 started with 45 seconds of standing quietly (resting state period), with the instruction to refrain from
83 talking and moving the head. The walking path configuration was an oval shape whose dimensions
84 are displayed in Figure 1a. In order to assist participants to walk on the path, there were markings on
85 the floor. Participants were allowed to take breaks between conditions. Furthermore, all experiments
86 took place in the morning, the fatigue being less pronounced than in the afternoon.

87 Gait was assessed using two wearable sensors placed on the shoes (Physiolog[®]5, Gait Up, Swit-
88 zerland). Walking performance parameters included mean gait speed (m/s), cadence (step/min),
89 stride length (m), gait cycle time (s), and their coefficient of variation (CV) calculated as (standard
90 deviation/mean)*100. For each condition, gait outcome measures were averaged over the 5 trials.

91 Relative concentration changes of HbO₂ and HbR (Δ HbO₂ and Δ HbR in μ mol/L, respectively) in
92 the DLPFC were measured using a wireless continuous waves fNIRS device (NIRSport, NIRx Medical
93 Technologies) with 16 optodes (8 sources and 8 detectors).



94 **Figure 1. (A)** Walking path configuration. **(B)** Optodes configuration. The right panels show the optodes with re-
95 spect to the Fz locations of the international 10-10 system. Red circles represent the sources and blue circles represent
96 the detectors. The numbers in gray represent the channels. Channels 9 and 10 represent the short
97

98 2.3. Functional Near Infrared Spectroscopy

99 An increase of Δ HbO₂ associated with a slight decrease of Δ HbR reflects a functional activation
100 for the task.(24) Fourteen optodes, corresponding to the 8 sources and 6 detectors separated by
101 approximately 30 mm, were placed on the DLPFC according to the modified international EEG 10-10
102 system. Two short separation channels (channels 9 and 10, see figure 1b.) with an interoptode dis-
103 tance of 15 mm were used in order to account for peripheral tissue signals. The near infrared light
104 was emitted by sources with wavelengths of 760 and 850 nm at a sampling rate of 7.81 Hz. Textile
105 EEG caps in 3 different sizes (i.e. circumference of 54 cm, 56 cm, 58 cm) were used in order to fix the
106 sources and detectors on the participant's head. An overcap was used to prevent ambient-light con-
107 tamination. Raw intensities were recorded using the software provided by the manufacturer (NIRStar,
108 version 15.1 and 15.2).

109 2.4. Data processing

110 The data were analyzed using the open-access software Homer 2 within MATLAB (R2019b, Math-
111 works). The first processing step was to convert raw data into optical density. Then, a low pass filter
112 with a cut-off of 0.1 Hz was applied to attenuate respiration and cardiac activity and high frequency

113 noise.(25) The next step was a motion artifact correction using wavelet-based filters (iqr = 1.5).(26,27)
114 After motion correction, optical density was converted into relative concentration changes of HbO2
115 and HbR using the modified Beer-Lambert law with constant differential path length factors (DPF)
116 values of 6.(28) Finally, contribution of short separation channels was removed from the signal using
117 a Kalman filter dynamic estimator.(29) Using the block average method, mean amplitude difference
118 of ΔHbO_2 and ΔHbR for each channel was obtained using the last 5 seconds of the resting state before
119 each trial and 30 seconds after the “start” instruction. Signal quality of each channel was visually
120 checked to ensure divergence between the HbO2 and HbR traces(15) and extreme values were de-
121 tected using the box-plot method. When the number of extreme values were inferior or equal to 3 (\leq
122 10%) for a channel, values were replaced by mean values of the group in the specific condition. Oth-
123 erwise, the channel was removed for all participants. For the subtraction task, C5 and C12 were there-
124 fore removed for all participants. Signals from channels were averaged over the PFC (channels 1 – 8;
125 11 -18), in line with previous research.(21) Recommendations and good practices were followed ac-
126 cording to a recent consensus paper.(30)

127 2.5. *Neuropsychological tasks*

128 Participants completed a series of tests assessing global cognition (MOCA),(31) inhibition (Stroop
129 test; inhibition cost),(32) psychomotor speed, working memory, and attentional shift (Trail Making
130 Test (TMT) part A and B, TMT (B-A)),(33) attention and processing speed (Digit Symbol Substitution
131 Test (DSST)),(34) mental flexibility (Plus Minus Task; shift cost)(35) and visuospatial abilities (Bells
132 Test).(36) The order of neuropsychological tasks was randomized between participants. They were
133 administered before or after the walking task.

134 2.6. *Statistical analyses*

135 Kolmogorov-Smirnov tests were used to determine the normality of variables. For demographic,
136 clinical, and neuropsychological variables, between-group differences were examined using Fisher’s
137 Exact tests, independent student t tests or Wilcoxon rank-sum tests, as appropriate. For neuropsy-
138 chological tests, p-values were corrected for multiple comparisons using Bonferroni adjustment. A
139 score is significant only if the corresponding p-value is $\leq 0.05/5$ ($p \leq 0.01$).

140 Repeated measures univariate analyses of variance (ANOVA) with group (patients vs. controls)
141 as between subject factor and condition (standing while subtracting, usual walking and the two DT

142 walking) as within subject factor, and group by condition as interaction effect, were applied on fNIRS
143 data, as recommended in a previous study.(37) Dependent variables were ΔHbO_2 and ΔHbR .

144 Repeated measures multivariate ANOVA with group as a between subject factor and condition
145 as within subject factor, and group by condition, were applied on gait parameters (gait speed, ca-
146 dence, stride length and gait cycle time). Dependent variables were mean gait parameters and CV of
147 gait parameters, respectively.

148 For each ANOVA, effect sizes (η^2) were reported and were interpreted as small (0.02), medium
149 (0.13), and large (0.26).(38) Bonferroni correction for multiple comparisons was applied during the
150 post-hoc analyses.

151 In all participants, Pearson or Spearman rank correlations were analyzed to investigate associa-
152 tions between cortical activity (ΔHbO_2) and behavioral performance (gait and neuropsychological
153 outcomes) within condition. Pearson correlations (r) were used when data was distributed normally
154 whereas Spearman rank correlations (ρ) were used when data was not distributed normally. Correla-
155 tions (ρ or r) were considered weak below 0.10, moderate between 0.10 and 0.49 and strong between
156 0.50 and 1.00.(39) To determine which factors (age, gender, years of education, BDI, FES-I or and
157 neuropsychological factors) were the best predictors of HbO_2 levels during usual walking, stepwise
158 linear regression model was employed with group as a covariate. Only variables that significantly cor-
159 related with ΔHbO_2 during usual walking and did not show strong intercorrelations ($r < 0.80$) were
160 selected for entry in the model. P values < 0.05 were considered significant. All statistical analyses
161 were conducted using SPSS, version 26.0.

162

163 3. Results

164 3.1. *Participants*

165 Eighteen patients with early stage PD and 18 controls matched for age, sex and education level
166 were included (Table 1). Patients were categorized into 3 clinical subtypes: 3 patients were classified
167 as postural instability and gait difficulty-predominant disease, 8 patients were classified as tremor-
168 dominant disease, and 7 patients were rigidity-dominant disease. Scores on BDI and FES-I scale were
169 significantly higher in patients with PD, compared to controls. Patients were in early stages of the
170 disease, based on disease duration, the Hoehn and Yahr scale and the motor section of the Unified

171 Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Three patients had a Hoehn and Yahr rating at stage 1, 13
172 were at stage 2, and 2 were at stage 3.

173 3.2. Changes in dorsolateral prefrontal cortex activation

174 3.2.1. ΔHbO_2 and ΔHbR

175 3.2.1.1. Group effect

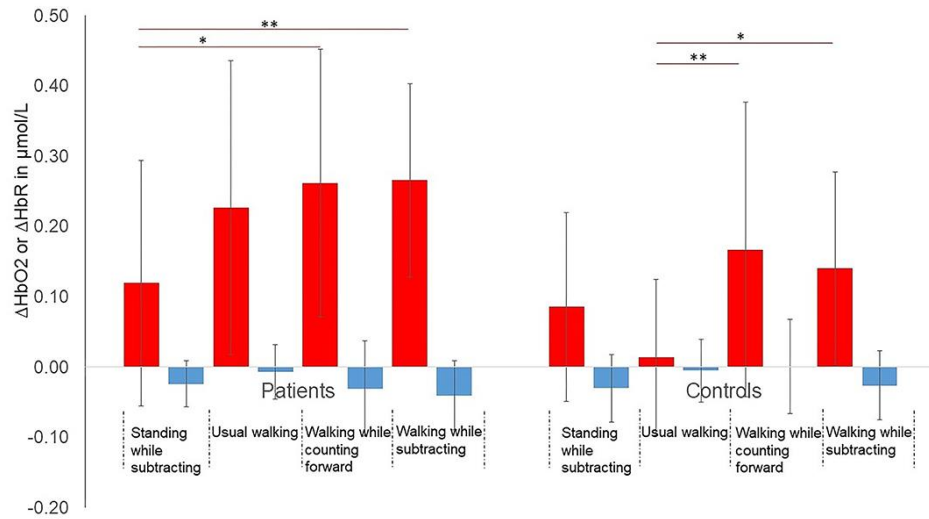
176 Patients had higher ΔHbO_2 than controls ($F_{1,34} = 7.11$, $p = 0.01$, $\eta^2 = 0.17$). No between-group differ-
177 ences were found for ΔHbR ($F_{1,34} = 0.54$, $p = 0.47$, $\eta^2 = 0.02$).

178 3.2.1.2. Condition effect

179 Furthermore, significant differences in ΔHbO_2 and in ΔHbR between conditions ($F_{3,102} = 7.71$, $p <$
180 0.001 , $\eta^2 = 0.19$; $F_{3,102} = 8.91$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.21$, respectively) were found. ΔHbO_2 significantly increased
181 during walking while counting forward compared to usual walking ($p = 0.02$). ΔHbO_2 tended to in-
182 crease during walking while subtracting condition compared to usual walking ($p = 0.06$). ΔHbO_2 also
183 increased during both DT walking conditions compared to standing while subtracting condition ($p <$
184 0.01). ΔHbR significantly decreased during walking while subtracting compared to usual walking ($p <$
185 0.001) and walking while counting ($p < 0.001$) (Figure 2).

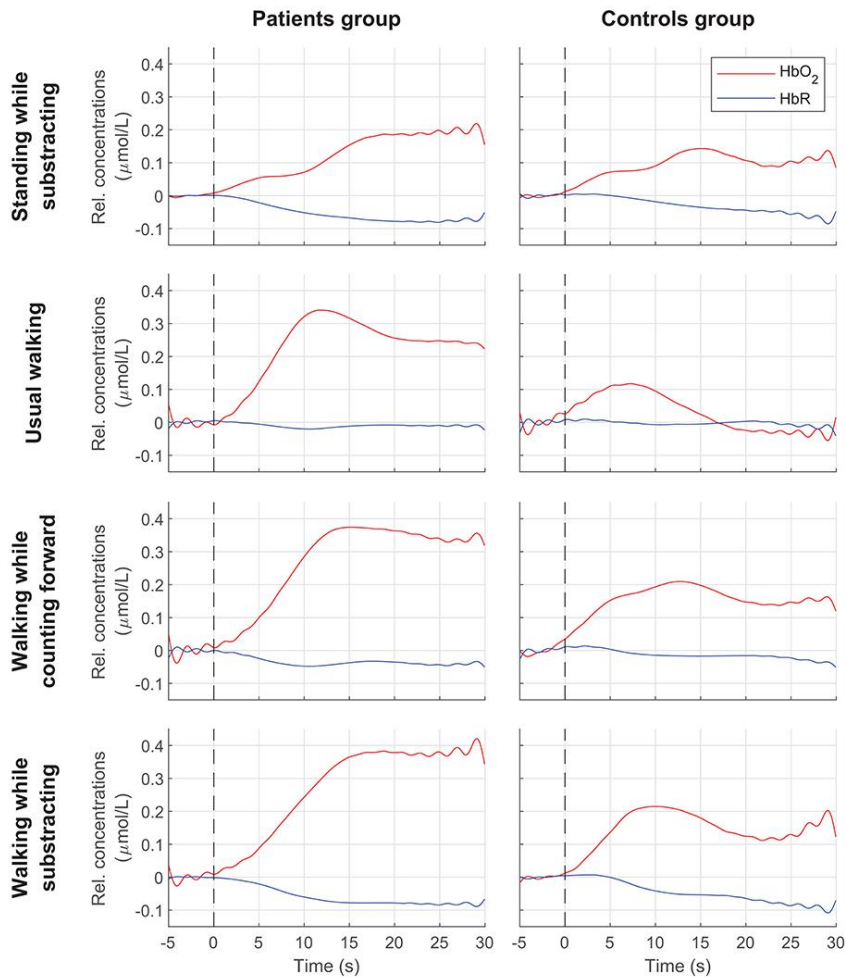
186 3.2.1.3. Group * Condition interaction

187 In addition, the interaction between condition and group on ΔHbO_2 was significant ($F_{3,102} = 3.34$, p
188 $= 0.02$, $\eta^2 = 0.09$). Patients had higher ΔHbO_2 than controls during usual walking ($p = 0.001$) and in DT-
189 walking while subtracting ($p = 0.02$) (Figure 2). In controls, ΔHbO_2 increased during both DT walking
190 conditions compared to usual walking, which was not the case for the patients ($p = 1.00$). Only in
191 patients, ΔHbO_2 was significantly higher during the 2 DT walking conditions compared to the standing
192 while subtracting condition. No significant interaction between condition and group was found on
193 ΔHbR ($F_{3,102} = 1.65$, $p = 0.18$, $\eta^2 = 0.05$). The figure 3 shows the averaged time courses of HbO_2 and
194 HbR in the DLPFC for the 4 conditions in both groups. For all conditions, the average relative concen-
195 tration changes of HbO_2 increased after starting the task. The average relative concentration changes
196 of HbR showed slight reductions or remained relatively stable during the task.



197
198
199
200

Figure 2. Mean (SD) changes (Δ) in HbO₂ and HbR during the 4 conditions in both groups. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. P -values adjusted for Bonferroni correction. Red bars represent Δ HbO₂ and blue bars represent Δ HbR. Red lines represent significant within-group differences in Δ HbO₂ between 2 conditions.



201
202
203

Figure 3. Averaged time courses of HbO₂ and HbR in the DLPFC for each condition in both groups. Vertical dashed lines indicate start of the task. Rel. concentrations, Relative concentrations.

204 **3.3. Behavioral performance**

205 3.3.1. Gait performance

206 3.3.1.1. Group effect

207 Patients had reduced stride length compared to controls ($p < 0.05$) (Table 3).

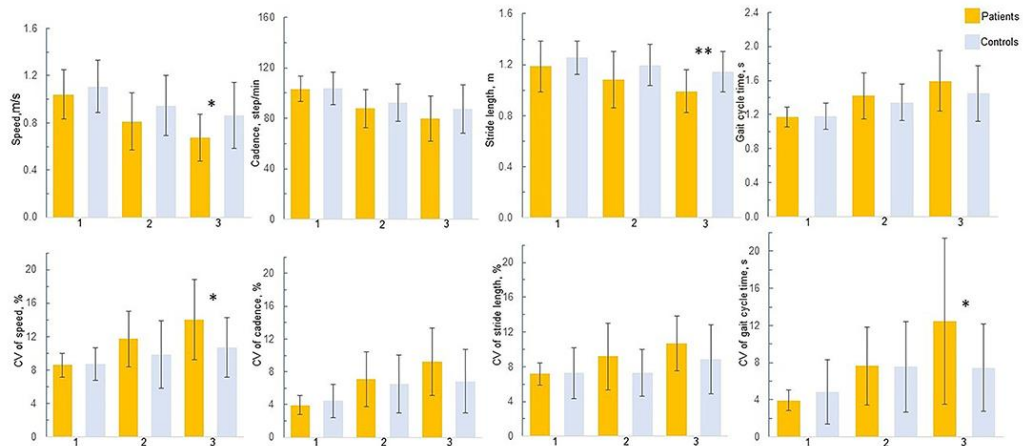
208 3.3.1.2. Condition effect

209 Speed, cadence, stride length, as well as gait cycle time were altered as the walking task difficulty
210 increased (see table 3). CV of cadence, speed and gait cycle time were greater during the 2 DT walking
211 conditions than during the usual walking (CV of cadence, speed, and gait cycle time, $p \leq 0.001$). CV of
212 stride length was greater during walking while subtracting condition than during walking while count-
213 ing ($p = 0.04$) or during usual walking ($p < 0.001$).

214 3.3.1.3. Group*Condition interaction

215 No interaction between group and condition was found in any of the mean gait parameters ($p >$
216 0.12) (Table 3). However, two interactions between group and condition on CV of speed ($p = 0.04$)
217 and CV of gait cycle time ($p = 0.007$) were significant. In patients, CV of speed increased during both
218 DT walking conditions compared to usual walking whereas no pairwise comparisons for the CV of
219 speed were found for the controls. Furthermore, patients had greater CV of speed than controls dur-
220 ing the walking while subtracting condition ($p = 0.02$) (Figure 4). In patients, CV of gait cycle time
221 increased as walking task difficulty increased whereas in controls, CV of gait cycle time increased
222 during DT walking while counting forward compared to usual walking ($p = 0.03$). Patients also had a
223 greater CV of gait cycle time than controls during the DT walking while subtracting ($p = 0.04$).

224



226

227

228

229

Figure 4. Gait performance in patients and controls. 1 = Usual walking; 2 = Walking while counting forward; 3 = Walking while subtracting. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; P -values adjusted for Bonferroni correction. Only significant between-group differences are presented in the figure.

230

3.4. Cognitive performance

231

232

233

234

235

No significant between-group differences in cognitive performance were found during the standing while subtracting and walking while subtracting conditions (standing while subtracting: Controls: 5.61 ± 3.19 ; patients: 5.91 ± 3.22 , $p = 0.83$; walking while subtracting: Controls: 4.85 ± 2.74 ; patients: 5.28 ± 3.11 , $p = 0.67$). Patients were significantly better than controls in the walking while counting forward condition (27.31 ± 5.60 versus 22.42 ± 7.17 , $p = 0.02$).

236

237

238

Patients were significantly slower than controls to perform the Stroop test (word reading conditions), the TMT (part A and B), and the PMT (the addition list) (see table 4). They performed worse than controls on the DSST.

239

3.5. Correlations between ΔHbO_2 and behavioral measures

240

241

242

243

244

Moderate correlations were also found between ΔHbO_2 during walking while counting forward and CV of all gait parameters (Table 5). No significant correlations between ΔHbO_2 during walking while subtracting condition and gait outcomes were found. A higher number of significant correlations between ΔHbO_2 and cognitive performance was found for the usual walking condition than for the other conditions. Increased ΔHbO_2 during usual walking was negatively correlated with worse per-

245 formance on TMT, DSST, and Stroop test (color and word conditions). Note that no significant corre-
246 lations between ΔHbO_2 and behavioral measures were found when conducting correlation analyses
247 in each group (data available upon request).

248 3.6. *Linear regression analysis*

249 Among demographic variables, age and years of education were also significantly correlated with
250 ΔHbO_2 during usual walking (age: $r = 0.37$, $p = 0.03$; level of education: $r = -0.39$, $p = 0.02$)

251 Age, years of education, time to complete the color condition of the Stroop test, times to com-
252 plete part A and B of the TMT, CV of cadence, CV of stride length were included in the model, with
253 the group as a covariate. Stepwise linear regression revealed that part B of TMT was the most signif-
254 icant predictor of ΔHbO_2 during usual walking. This test explained 21% of the variance. Years of
255 education was then introduced in addition to part B of TMT, explaining an additional 6% of the vari-
256 ance. (Table 5). Note that part B of TMT was the most significant predictor, explaining 27% of the
257 variance when the stepwise linear regression was performed in PD patients only.

258 4. *Discussion*

259 In this study, we aimed to investigate changes in cortical activity of the DLPFC during usual walk-
260 ing and DT walking conditions in patients with PD in comparison with controls. Associations between
261 cortical activity in the DLPFC during usual and DT walking and behavioral/cognitive outcomes were
262 also examined. A third objective was to determine the best predictors of an increased activation in
263 the DLPFC during usual walking. The novelty of this research is that we further explored the determi-
264 nants of an increased cortical activity during usual walking. This may help to better understand falls
265 risk or gait deficits before they emerge.

266 4.1. *Increased brain activity in DLPFC in patients with PD during walking*

267 4.1.1 Usual walking

268 Moderate to strong associations were found during usual walking between increased cortical
269 activity and poorer performance in neuropsychological tests assessing executive functions, speed of
270 processing and psychomotor speed (*i.e.*, TMT, DSST, and color and word conditions of the Stroop
271 test). These findings suggest that normal walking is already a complex process that requires input
272 from executive functions,(40) that is carried out by DLPFC with other projections to various cortical

273 and subcortical regions.(41) As expected, patients had executive deficits and processing speed slow-
274 ness compared to controls.

275 Patients with PD had also higher levels of DLPFC activation in comparison with controls, even
276 during usual walking, which is consistent with previous studies.(6,11,13,21,42,43) However, patients
277 did not show decreased walking performance compared to controls during usual walking. These re-
278 sults are not consistent with previous studies reporting decreased walking performance in patients
279 already during the usual walking condition.(20,44) An explanation could be due to clinical and demo-
280 graphic characteristics of our group of patients. Our patients were at the earliest stages of PD, based
281 on disease duration and motor score of UPDRS. They were also younger than those recruited in pre-
282 vious studies. (20,44) Furthermore, they were all volunteers to participate in this study and physically
283 active. As in most research, there is a recruitment bias: it is often the fittest patients who agree to
284 participate. It is therefore not excluded that these patients represent a special category, not quite
285 representative of PD patients' population. It is also possible that our path configuration with markings
286 on the floor helped patients to walk. Other measures, such as measures of arm swing while walking
287 could be used in future studies, to better discriminate patients with PD from controls. Indeed, this
288 measure has been shown as a new prodromal marker of PD.(45)

289 Finally, this increased cortical activity in the DLPFC in absence of gait impairments during usual
290 walking may reflect a compensatory mechanism to overcome executive deficits, processing speed
291 slowness and deficits in movement automaticity in early stage PD.(46)

292 4.1.2. DT walking

293 No significant increase of DLPFC activity in patients was found from usual walking to DT walking
294 conditions whereas in controls, significant increase appeared from usual walking to DT walking con-
295 ditions. Findings on patients are consistent with previous studies that used the same type of DT walk-
296 ing.(20) These results suggest that patients are unable to further increase DLPFC activity, due to a
297 reduction of their cognitive resources and their limited cognitive capacity. Results in controls are con-
298 sistent with previous studies reporting a significant increase in PFC, as a compensatory mechanism in
299 healthy older adults during DT walking (e.g., walking while serially subtracting 3s).(47–50) This is also
300 in line with the cognitive resource theories of aging which postulated that brain activity will be more
301 pronounced with increasing task demands in older adults.(51) Increased prefrontal activity in older
302 adults may also be due to the fact that most of healthy older adults in the present study were younger

303 than 70s. A recent study suggested that healthy older adults in the 70s were unable to further in-
304 crease prefrontal cortex activity, leading to a decrease of walking performance.(52)

305 During walking while counting forward, no significant between-group differences were observed
306 for DLPFC activity and gait measures. Furthermore, patients performed better in the counting forward
307 condition while walking than controls. It is possible that patients prioritize the counting task at the
308 expense of the walking task. Patients are globally slower, with a reduced cadence and shorter stride
309 length than controls during this condition although no significant between-group differences in gait
310 performance were found. Another explanation could be that patients had sufficient cognitive re-
311 sources to perform both the counting forward condition and the walking task. Association between
312 cortical activity in the DLPFC and cognitive measures revealed that increased DLPFC activity during
313 walking while counting forward condition is rather associated with psychomotor slowness than exec-
314 utive functions. This result also highlights the major role of this cortical area on psychomotor func-
315 tioning.(53) The lack of significant differences between groups in cortical activity and gait measures
316 may also be due to a high heterogeneity in the performance.

317 Patients with PD had higher levels of DLPFC activation than controls during walking while sub-
318 tracting condition. As expected, increased DLPFC activity during walking while subtracting condition
319 was found to be associated with executive deficits and psychomotor slowness. Furthermore, patients
320 performed as well as controls the subtraction task while walking. However, they walked slower and
321 had shorter stride length than controls. Patients were also more irregular than controls, as reflected
322 by a greater variability of speed and gait cycle time. Based on the concept that attentional capacity is
323 limited, it is possible that patients allocated their available cognitive resources to the subtraction task
324 at the expense of the walking task. Increased DLPFC activation in patients during this complex DT
325 condition is therefore insufficient to compensate for motor and executive deficits and may lead to
326 decreased walking performance.(12)

327 4.2. *Associations between cortical activity and gait parameters*

328 During the walking while counting forward condition, increased cortical activity was associated
329 with lower variability of their cadence and stride length as well as a greater variability of speed and
330 gait cycle time. A possible explanation of the lower variability of cadence and stride length is that
331 counting forward may induce a rhythm on which participants paced their walking. However, higher

332 variability in their speed and gait cycle time seems to be moderately associated with increased cortical
333 activity in the DLPFC during walking while counting forward. The lack of significant correlations
334 between HbO₂ and gait parameters in the DT walking while subtracting condition could be explained
335 by the fact that patients with PD are unable to further increase their cortical activity in the DLPFC.

336 In the literature, measures of gait variability were found to be closely related to instability and
337 fall risk.(54) Strong relationships between high gait variability and increased cortical activity during
338 usual walking supports the notion that subtle variations in the gait during usual walking, particularly
339 in older individuals with PD, may precede disturbances in DT walking, leading to a higher risk of falls.
340 To our knowledge, few studies explored associations between cortical activity and behavioral
341 measures in walking tasks in older individuals with or without PD.(52,55) Further studies with larger
342 sample size are needed to better understand the relationships between cortical activity and gait pa-
343 rameters in this population.

344 4.3. *Best predictors of increased cortical activity during usual walking*

345 Poorer performances on part B of TMT, the medical group status (PD) and a low level of education
346 significantly contributed to explain increased cortical activity in the DLPFC during usual walking. Par-
347 ticularly, the TMT-B explained 39% of the variance. These findings highlight the major role of TMT-B
348 in predicting cortical activity of the DLPFC during usual walking. This complex test requires executive
349 functions (updating information in working memory, shifting attention between letters and number
350 as well as inhibit non-relevant information), which is affected by PD. This test in clinic may prove
351 useful to determine difficulties in activities of daily living in patients with PD, as previously reported
352 in a driving context.(56) Yet, caution with the interpretation is warranted as the sample of the study
353 was relatively small. Finally, a lower level of education also contributed to increased cortical activity
354 in the DLPFC which is in accordance with the evidence that better executive functions are related to
355 an increased number of education years.(57) Further studies should therefore consider the level of
356 education of patients with PD when exploring changes in brain activity in the DLPFC.

357 4.4. *Methodological considerations*

358 Methodological considerations of this study included the use of short-separation reference chan-
359 nels (1.5 cm apart) to remove for peripheral hemodynamic response (i.e artifact caused by breathing,
360 cardiac cycle or other error related to movement) which has been used only once in patients with

361 PD.(15) Furthermore, both Hb species were reported. ΔHbO_2 was found to be the most sensitive in-
362 dicator of regional cerebral blood flow in NIRS measurements (58) whereas ΔHbR better reflects the
363 match between oxygen supply and demand.(59) In this study, fNIRS processing was the same for pa-
364 tients with PD and healthy older individuals. Although a recent study showed few effects of different
365 processing methods on fNIRS signals assessed during active walking tasks in older adults,(60) future
366 studies applying specific fNIRS processing (e.g. age-dependent DPF values) are warranted. Further-
367 more, it would have been interesting to include a standing while counting forward condition in order
368 to determine different patterns of task prioritization between groups.(61) However, as the duration
369 of the experiment was already long, we preferred to limit the number of conditions. The small sample
370 size including volunteers with well-preserved cognitive abilities among PD participants limit the gen-
371 eralizability of the results. One limitation of the present study is that only the activity of DLPFC cortex
372 is recorded. Further studies should assess multiple cognitive regions while walking to provide a
373 greater understanding of the contribution of brain areas to walking and dual tasking.(62) Finally,
374 except the fear-of-falling inventory, no direct measures on the number of falls in patients with PD
375 was reported in this study. Further studies should include a detailed questionnaire reporting the num-
376 ber of falls.

377 4.5. *Clinical implications*

378 These findings may have important clinical implications for training program: it is possible that
379 cognitive intervention decreases DLPFC activity and therefore improve the ability to walk in usual and
380 complex situations. However, the increased cortical activity in the DLPFC is also due to deficits in
381 automaticity.(46) Multimodal intervention that targets both motor and cognitive aspects should
382 therefore be developed to improve cognition and movement automaticity and promote mobility in
383 individuals with PD. As a consequence, a reduction in the DLPFC activity while walking after the inter-
384 vention should be expected. Further studies investigating the effect of training programs on cortical
385 activity in DLPFC in patients with PD are therefore warranted.

386 4.6. *Conclusions*

387 This present study shows that patients with early stage PD increased their DLPFC activity, already
388 during usual walking to compensate for subcortical dysfunction and executive deficits. Furthermore,
389 strong relationships between cortical activity in the DLPFC during usual walking and behavioral
390 measures were found in all participants. Finally, longer times to complete part B of TMT, the medical

391 status (PD) and lower number of education years were found to be the best predictors of an increased
392 of ΔHbO_2 during usual walking.

393 Acknowledgments

394 Many thanks to M.F Boyer for the inclusion of healthy older adults. We also would like to thank
395 all the participants for their willingness to volunteer for this study. We are grateful to Biomechanics
396 and Impact Mechanics Laboratory for the material provided.

397 Author Contributions

398 MR, IH, MC, JL, TD, and LPF conceived and designed the study. MR, IH, MC, RD, TD, and LPF con-
399 tributed to data collection. MR, IH, and LPF contributed to data analysis and interpretation. IH, MC,
400 RD, HD, SP, JL, TD and LPF contributed to the critical revision for important intellectual content. MR
401 wrote the first draft.

402 Funding

403 This work is part of the PARACHUTE project that was supported by the National Research Agency
404 under the Future Investment Programme, managed by the French government.

405 Declaration of Conflicting Interests

406 The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or finan-
407 cial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

408 References

- 409 1. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL, Hass CJ, Hausdorff JM,
410 Pelosin E, Almeida QJ. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* (2019) **18**:697–708.
411 doi:10.1016/S1474-4422(19)30044-4
- 412 2. Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson's disease: A com-
413 plex and evolving picture. *Mov Disord* (2017) **32**:1524–1536. doi:10.1002/mds.27195
- 414 3. Montero-Odasso M, Bherer L, Studenski S, Gopaul K, Oteng-Amoako A, Woolmore-Goodwin
415 S, Stooles P, Wells J, Doherty T, Zecevic AA, et al. Mobility and Cognition in Seniors. Report from the
416 2008 Institute of Aging (CIHR) Mobility and Cognition Workshop. *Can Geriatr J* (2015) **18**:159–167.
417 doi:10.5770/cgj.18.188

- 418 4. Mak MK, Wong A, Pang MY. Impaired executive function can predict recurrent falls in Parkin-
419 son's disease. *Arch Phys Med Rehabil* (2014) **95**:2390–2395. doi:10.1016/j.apmr.2014.08.006
- 420 5. Canning CG, Paul SS, Nieuwboer A. Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall
421 risk factors and the role of physical interventions. *Neurodegener Dis Manag* (2014) **4**:203–221.
422 doi:10.2217/nmt.14.22
- 423 6. Maidan I, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Deutsch JE, Hausdorff JM, Mirelman A. Altered
424 brain activation in complex walking conditions in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism &*
425 *Related Disorders* (2016) **25**:91–96. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.01.025
- 426 7. Kahya M, Moon S, Lyons KE, Pahwa R, Akinwuntan AE, Devos H. Pupillary Response to Cogni-
427 tive Demand in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Front Aging Neurosci* (2018) **10**:90.
428 doi:10.3389/fnagi.2018.00090
- 429 8. Perrey S. Possibilities for examining the neural control of gait in humans with fNIRS. *Front*
430 *Physiol* (2014) **5**: doi:10.3389/fphys.2014.00204
- 431 9. Maidan I, Fahoum F, Shustak S, Gazit E, Patashov D, Tchertov D, Giladi N, Hausdorff JM, Mirel-
432 man A. Changes in event-related potentials during dual task walking in aging and Parkinson's disease.
433 *Clinical Neurophysiology* (2019) **130**:224–230. doi:10.1016/j.clinph.2018.11.019
- 434 10. Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy
435 (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults.
436 *Neurosci Lett* (1993) **154**:101–104. doi:10.1016/0304-3940(93)90181-j
- 437 11. Maidan I, Bernad-Elazari H, Gazit E, Mirelman A, Hausdorff J, Giladi N. Increased Acti-
438 vation of the Frontal Lobe is associated with Freezing of Gait in Patients with Parkinson's disease: an
439 fNIRS study (P6.074). *Neurology* (2015) **84**: Available at: [http://n.neurology.org/content/84/14_Sup-](http://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/P6.074.abstract)
440 [plement/P6.074.abstract](http://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/P6.074.abstract)
- 441 12. Al-Yahya E, Mahmoud W, Meester D, Esser P, Dawes H. Neural Substrates of Cognitive
442 Motor Interference During Walking; Peripheral and Central Mechanisms. *Front Hum Neurosci* (2019)
443 **12**: doi:10.3389/fnhum.2018.00536
- 444 13. Maidan I, Bernad-Elazari H, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. When is Higher Level
445 Cognitive Control Needed for Locomotor Tasks Among Patients with Parkinson's Disease? *Brain*
446 *Topogr* (2017) **30**:531–538. doi:10.1007/s10548-017-0564-0
- 447 14. Nieuwhof F, Reelick MF, Maitan I, Mirelman A, Hausdorff JM, Olde Rikkert MGM,
448 Bloem BR, Muthalib M, Claassen JAHR. Measuring prefrontal cortical activity during dual task walking
449 in patients with Parkinson's disease: feasibility of using a new portable fNIRS device. *Pilot and Feasi-*
450 *bility Studies* (2016) **2**:59. doi:10.1186/s40814-016-0099-2

- 451 15. Stuart S, Belluscio V, Quinn JF, Mancini M. Pre-frontal Cortical Activity During Walking
452 and Turning Is Reliable and Differentiates Across Young, Older Adults and People With Parkinson's
453 Disease. *Front Neurol* (2019) **10**: doi:10.3389/fneur.2019.00536
- 454 16. Orcioli-Silva D, Vitório R, Nóbrega-Sousa P, da Conceição NR, Beretta VS, Lirani-Silva E,
455 Gobbi LTB. Levodopa Facilitates Prefrontal Cortex Activation During Dual Task Walking in Parkinson
456 Disease. *Neurorehabil Neural Repair* (2020) **34**:589–599. doi:10.1177/1545968320924430
- 457 17. Orcioli-Silva D, Vitório R, Beretta VS, da Conceição NR, Nóbrega-Sousa P, Oliveira A de
458 SC, Gobbi LTB. Is cortical activation during walking different between Parkinson's disease motor sub-
459 types? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2020) doi:10.1093/gerona/glaa174
- 460 18. Stuart S, Morris R, Giritharan A, Quinn J, Nutt JG, Mancini M. Prefrontal Cortex Activity
461 and Gait in Parkinson's Disease With Cholinergic and Dopaminergic Therapy. *Mov Disord* (2020)
462 doi:10.1002/mds.28214
- 463 19. Doi T, Makizako H, Shimada H, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Brain ac-
464 tivation during dual-task walking and executive function among older adults with mild cognitive im-
465 pairment: a fNIRS study. *Aging Clin Exp Res* (2013) **25**:539–544. doi:10.1007/s40520-013-0119-5
- 466 20. Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, Reelick MF, Bloem BR, Giladi N, Deutsch JE,
467 Hausdorff JM, Claassen JAH, Mirelman A. The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking Among
468 Patients With Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. *Neurorehabil Neural*
469 *Repair* (2016) **30**:963–971. doi:10.1177/1545968316650426
- 470 21. Stuart S, Vitorio R, Morris R, Martini DN, Fino PC, Mancini M. Cortical activity during
471 walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease: A structured review.
472 *Maturitas* (2018) **113**:53–72. doi:10.1016/j.maturitas.2018.04.011
- 473 22. Panikratova YR, Vlasova RM, Akhutina TV, Korneev AA, Sinitsyn VE, Pechenkova EV.
474 Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex contributes to different components of
475 executive functions. *International Journal of Psychophysiology* (2020) **151**:70–79. doi:10.1016/j.ijpsy-
476 cho.2020.02.013
- 477 23. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa
478 dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2010) **25**:2649–2653.
479 doi:10.1002/mds.23429
- 480 24. Villringer A. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function.
481 *Trends in Neurosciences* (1997) **20**:435–442. doi:10.1016/S0166-2236(97)01132-6
- 482 25. Huppert TJ. Commentary on the statistical properties of noise and its implication on
483 general linear models in functional near-infrared spectroscopy. *NPh* (2016) **3**:010401.
484 doi:10.1117/1.NPh.3.1.010401

- 485 26. Cooper R, Selb J, Gagnon L, Phillip D, Schytz HW, Iversen HK, Ashina M, Boas DA. A
486 Systematic Comparison of Motion Artifact Correction Techniques for Functional Near-Infrared Spec-
487 troscopy. *Front Neurosci* (2012) **6**: doi:10.3389/fnins.2012.00147
- 488 27. Molavi B, Dumont GA. Wavelet-based motion artifact removal for functional near-in-
489 frared spectroscopy. *Physiol Meas* (2012) **33**:259–270. doi:10.1088/0967-3334/33/2/259
- 490 28. Herold F, Wiegel P, Scholkmann F, Thiers A, Hamacher D, Schega L. Functional near-
491 infrared spectroscopy in movement science: a systematic review on cortical activity in postural and
492 walking tasks. *Neurophotonics* (2017) **4**: doi:10.1117/1.NPh.4.4.041403
- 493 29. Gagnon L, Perdue K, Greve DN, Goldenholz D, Kaskhedikar G, Boas DA. Improved re-
494 covery of the hemodynamic response in diffuse optical imaging using short optode separations and
495 state-space modeling. *NeuroImage* (2011) **56**:1362–1371. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.001
- 496 30. Menant JC, Maidan I, Alcock L, Al-Yahya E, Cerasa A, Clark DJ, de Bruin E, Fraser S, Gra-
497 migna V, Hamacher D, et al. A consensus guide to using functional near-infrared spectroscopy in pos-
498 ture and gait research. *Gait & Posture* (2020) **82**:254–265. doi:10.1016/j.gaitpost.2020.09.012
- 499 31. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D. Validity of
500 the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* (2009)
501 **73**:1738–1745. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
- 502 32. Azouvi P, Didic-Hamel C, Fluchaire I, Godefroy O, Hoclet E, Le Gall D, Marié M, Meule-
503 mans T, Naegelé B, Peres B. L'évaluation des fonctions exécutives en pratique clinique. *Revue de neu-*
504 *ropsychologie* (2001) **11**:383–433.
- 505 33. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage.
506 *Perceptual and motor skills* (1958) **8**:271–276.
- 507 34. Lafont S, Marin-Lamellet C, Paire-Ficout L, Thomas-Anterion C, Laurent B, Fabrigoule
508 C. The Wechsler Digit Symbol Substitution Test as the best indicator of the risk of impaired driving in
509 Alzheimer disease and normal aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* (2010) **29**:154–163.
510 doi:10.1159/000264631
- 511 35. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and
512 diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent var-
513 iable analysis. *Cogn Psychol* (2000) **41**:49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- 514 36. Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y. The bells test: a quantitative and qualitative test for
515 visual neglect. *International journal of clinical neuropsychology* (1989) **11**:49–54.
- 516 37. Sato T, Ito M, Suto T, Kameyama M, Suda M, Yamagishi Y, Ohshima A, Uehara T, Fukuda
517 M, Mikuni M. Time courses of brain activation and their implications for function: A multichannel
518 near-infrared spectroscopy study during finger tapping. *Neuroscience Research* (2007) **58**:297–304.
519 doi:10.1016/j.neures.2007.03.014

- 520 38. Bakeman R. Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behav-*
521 *ior Research Methods* (2005) **37**:379–384. doi:10.3758/BF03192707
- 522 39. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* (1992) **112**:155–159.
- 523 40. Holtzer R, Verghese J, Xue X, Lipton RB. Cognitive processes related to gait velocity:
524 results from the Einstein Aging Study. *Neuropsychology* (2006) **20**:215–223. doi:10.1037/0894-
525 4105.20.2.215
- 526 41. Leh SE, Petrides M, Strafella AP. The Neural Circuitry of Executive Functions in Healthy
527 Subjects and Parkinson’s Disease. *Neuropsychopharmacology* (2010) **35**:70–85.
528 doi:10.1038/npp.2009.88
- 529 42. Vitorio R, Stuart S, Rochester L, Alcock L, Pantall A. fNIRS response during walking —
530 Artefact or cortical activity? A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* (2017)
531 **83**:160–172. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.10.002
- 532 43. Maidan I, Bernad-Elazari H, Gazit E, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. Changes in
533 oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease:
534 an fNIRS study of transient motor-cognitive failures. *J Neurol* (2015) **262**:899–908.
535 doi:10.1007/s00415-015-7650-6
- 536 44. Yamada P de A, Amaral-Felipe KM, Spinoso DH, Abreu DCC de, Stroppa-Marques AEZ,
537 Faganello-Navega FR. Everyday tasks impair spatiotemporal variables of gait in older adults with Par-
538 kinson’s disease. *Human Movement Science* (2020) **70**:102591. doi:10.1016/j.humov.2020.102591
- 539 45. Mirelman A, Bernad-Elazari H, Thaler A, Giladi-Yacobi E, Gurevich T, Gana-Weisz M,
540 Saunders-Pullman R, Raymond D, Doan N, Bressman SB, et al. Arm swing as a potential new prodromal
541 marker of Parkinson’s disease. *Movement Disorders* (2016) **31**:1527–1534.
542 doi:10.1002/mds.26720
- 543 46. Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruyse S, Nieu-
544 wboer A, Kerckhofs E. Freezing of gait in Parkinson’s disease: disturbances in automaticity and con-
545 trol. *Front Hum Neurosci* (2012) **6**:356. doi:10.3389/fnhum.2012.00356
- 546 47. Beurskens R, Helmich I, Rein R, Bock O. Age-related changes in prefrontal activity dur-
547 ing walking in dual-task situations: A fNIRS study. *International Journal of Psychophysiology* (2014)
548 **92**:122–128. doi:10.1016/j.ijpsycho.2014.03.005
- 549 48. Mirelman A, Maidan I, Bernad-Elazari H, Shustack S, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of
550 aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions. *Brain and Cognition* (2017)
551 **115**:41–46. doi:10.1016/j.bandc.2017.04.002
- 552 49. Holtzer R, Mahoney JR, Izzetoglu M, Izzetoglu K, Onaral B, Verghese J. fNIRS Study of
553 Walking and Walking While Talking in Young and Old Individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2011)
554 **66A**:879–887. doi:10.1093/gerona/qlr068

- 555 50. Mirelman A, Maidan I, Bernad-Elazari H, Nieuwhof F, Reelick M, Giladi N, Hausdorff JM.
556 Increased frontal brain activation during walking while dual tasking: an fNIRS study in healthy young
557 adults. *J Neuroeng Rehabil* (2014) **11**:85. doi:10.1186/1743-0003-11-85
- 558 51. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim*
559 *Biophys Acta* (2012) **1822**:467–473. doi:10.1016/j.bbadis.2011.09.012
- 560 52. Nóbrega-Sousa P, Gobbi LTB, Orcioli-Silva D, Conceição NR da, Beretta VS, Vítório R.
561 Prefrontal Cortex Activity During Walking: Effects of Aging and Associations With Gait and Executive
562 Function. *Neurorehabil Neural Repair* (2020) **34**:915–924. doi:10.1177/1545968320953824
- 563 53. Schrijvers D, Hulstijn W, Sabbe BGC. Psychomotor symptoms in depression: a diagnos-
564 tic, pathophysiological and therapeutic tool. *J Affect Disord* (2008) **109**:1–20.
565 doi:10.1016/j.jad.2007.10.019
- 566 54. Hausdorff JM. Gait variability: methods, modeling and meaning. *J Neuroengineering*
567 *Rehabil* (2005) **2**:19. doi:10.1186/1743-0003-2-19
- 568 55. Stuart S, Mancini M. Prefrontal Cortical Activation With Open and Closed-Loop Tactile
569 Cueing When Walking and Turning in Parkinson Disease: A Pilot Study. *J Neurol Phys Ther* (2020)
570 **44**:121–131. doi:10.1097/NPT.0000000000000286
- 571 56. Ranchet M, Paire-Ficout L, Marin-Lamellet C, Laurent B, Broussolle E. Impaired updat-
572 ing ability in drivers with Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (2011) **82**:218–223.
573 doi:10.1136/jnnp.2009.203166
- 574 57. Grasset L, Jacqmin-Gadda H, Proust-Lima C, Pérès K, Amieva H, Dartigues J-F, Helmer
575 C. Temporal Trends in the Level and Decline of Cognition and Disability in an Elderly Population: The
576 PAQUID Study. *Am J Epidemiol* (2018) **187**:2168–2176. doi:10.1093/aje/kwy118
- 577 58. Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M. Interpretation of near-infrared spectroscopy signals:
578 a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol* (2001) **90**:1657–1662.
579 doi:10.1152/jappl.2001.90.5.1657
- 580 59. Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EO. Quantification of
581 adult cerebral hemodynamics by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* (1994) **77**:2753–2760.
582 doi:10.1152/jappl.1994.77.6.2753
- 583 60. Izzetoglu M, Holtzer R. Effects of Processing Methods on fNIRS Signals Assessed During
584 Active Walking Tasks in Older Adults. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* (2020) **28**:699–709.
585 doi:10.1109/TNSRE.2020.2970407
- 586 61. Plummer P, Eskes G. Measuring treatment effects on dual-task performance: a frame-
587 work for research and clinical practice. *Front Hum Neurosci* (2015) **9**: doi:10.3389/fnhum.2015.00225

588 62. Stuart S, Alcock L, Rochester L, Vitorio R, Pantall A. Monitoring multiple cortical regions
589 during walking in young and older adults: Dual-task response and comparison challenges. *Int J Psy-*
590 *chophysiol* (2019) **135**:63–72. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.11.006

591

592 Tables and Figures

593 Table 1. Demographic and clinical characteristics for all participants. Values are ex-
 594 pressed as mean ± SD or median (Q1 – Q3). Values in bold are significant. Abbreviations:
 595 BDI = Beck Depression Inventory; LED = L-Dopa Equivalent Dosage; M = Male; F = Female;
 596 FES-I = Falls Efficacy Scale International; MOCA = Montreal Cognitive Assessment; NA = not
 597 applicable; UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale

Variables	PD patients N = 18	Controls N = 18	P-value
Age, years	68 ± 8	66 ± 7	0.48
Gender (M/F)	11/7	11/7	1.00
Education, years	14.5 ± 3	14.5 ± 2	0.85
MOCA score, (0 – 30)	27.5 (26 – 29)	27 (26 – 29)	0.82
BDI score 21 items	6 ± 4	2 ± 2	0.001
FES-I score (maximum score, 64)	25 ± 8	19 ± 3	0.02
Disease duration, years	5 (2 – 8)	NA	
Hoehn and Yahr stage (on)	2 (2 – 2)	NA	
UPDRS motor (on)	17 (12 – 26)	NA	
LED, mg/day	604 (310 – 898)	NA	

598

599 Table 2. Repeated analyses of variance for gait parameters. Values in bold are signifi-
 600 cant. ^a (1) Usual walking; (2) Walking while counting forward; (3) Walking while subtract-
 601 ing. ^bAdjusted for multiple comparisons using Bonferroni correction. Abbreviations: NS =
 602 Not Significant; CV = Coefficient of variation

603

Gait para- meters		Condition	Group	Condition*Group Pairwise comparisons 1-2 ;1-3; 2-3 ^a p-value ^b
Speed	Mean	F_{2,68} = 50.08, p < 0.001, η² = 0.60	F _{1,34} = 3.51, p = 0.07, η ² = 0.09	F _{2,68} = 1.98, p = 0.15, η ² = 0.06
	CV	F_{2,68} = 15.74, p < 0.001, η² = 0.32	F _{1,34} = 4.28, p = 0.046, η ² = 0.11	F_{2,68} = 3.32, p = 0.04, η² = 0.09 For patients: 0.002; <0.001 ; NS For controls: NS; NS; NS
Cadence	Mean	F_{2,68} = 45.18, p < 0.001, η² = 0.57	F _{1,34} = 0.83, p = 0.37, η ² = 0.02	F _{2,68} = 1.43, p = 0.25, η ² = 0.04
	CV	F_{2,68} = 20.84, p < 0.001, η² = 0.38	F _{1,34} = 1.06, p = 0.31, η ² = 0.03	F _{2,68} = 2.87, p = 0.06, η ² = 0.08
Stride length	Mean	F_{2,68} = 29.27, p < 0.001, η² = 0.46	F_{1,34} = 4.35, p = 0.045, η² = 0.11	F _{2,68} = 2.20, p = 0.12, η ² = 0.06
	CV	F_{2,68} = 12.25, p < 0.001, η² = 0.27	F _{1,34} = 2.00, p = 0.17, η ² = 0.06	F _{2,68} = 2.35, p = 0.10, η ² = 0.07
Gait cycle time	Mean	F_{2,68} = 36.31, p < 0.001, η² = 0.52	F _{1,34} = 1.06, p = 0.31, η ² = 0.03	F _{2,68} = 1.72, p = 0.19, η ² = 0.048
	CV	F_{2,68} = 16.93, p < 0.001, η² = 0.33	F _{1,34} = 1.20, p = 0.28, η ² = 0.03	F_{2,68} = 5.38, p = 0.007, η² = 0.14 For patients: 0.001; <0.001; 0.001 For controls: 0.03 ; NS; NS

604

605 Table 3. Comparison of performance on neuropsychological tests between PD patients
 606 and controls. Values are expressed in mean \pm SD or median (Q1 – Q3). Values in bold are sig-
 607 nificant. ^a (7) – [(6) +(5)]/2 ^b adjusted for Bonferroni correction

	PD patients N = 18	Controls N = 18	P value ^b
Stroop color, s (1)	68.00 (62.00 – 75.00)	58.50 (54.00 – 72.00)	0.03
Stroop word, s	48.00 (45.00 – 53.00)	42.00 (38.00 – 46.00)	0.002
Stroop C/W, s (2)	132.50 (108.00 – 140.00)	102.50 (89.00 – 135.00)	0.06
Inhibition cost, s (2) – (1)	55.50 (47.00 – 74.00)	45.00 (33.00 – 58.00)	0.24
TMT A, s (3)	53.50 (44.00 – 72.00)	40.50 (35.00 – 45.00)	0.009
TMT B, s (4)	119.00 (94.00 – 157.00)	67.50 (60.00 – 88.00)	0.002
TMT (B-A), s (4) – (3)	67.50 (50.00 – 83.00)	29.50 (25.00 – 44.00)	0.004
DSST, score	50.11 \pm 14.00	66.78 \pm 16.32	0.002
PMT - addition list, s (5)	68.00 (54.00 – 78.00)	50.50 (43.00 – 58.00)	0.006
PMT - subtraction list, s (6)	102.50 (74.00 – 117.00)	74.00 (54.00 – 100.00)	0.04
PMT - alternance list, s (7)	109.50 (87.00 – 133.00)	78.00 (72.00 – 101.00)	0.05
PMT - shift cost, s ^a	18.25 (9.00 – 28.50)	18.75 (10.50 – 29.00)	0.85
Bells, score	34.00 (33.00 – 35.00)	34.00 (33.00 – 35.00)	0.48
Bells, time	153.13 \pm 38.11	137.89 \pm 51.52	0.31

608 Abbreviations: DSST = Digit Symbol Substitution Test; PMT = Plus-Minus Task; Stroop C/W
 609 = Color-Word condition of the Stroop Test; TMT = Trail Making Test;

610

611

612

613 Table 4. Associations between ΔHbO_2 and behavioral performance. The values corre-
 614 spond to Pearson correlations except for the ones in italics which represent Spearman
 615 correlations. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ Abbreviations: DSST = Digit Symbol Sub-
 616 stitution Test; NA = Not Applicable; PMT = Plus-Minus Task; TMT = Trail Making Test

		HbO ₂				
		Standing while subtrac- ting	Usual wal- king	Walking while counting forward	Walking while subtrac- ting	
Speed	Mean		-0.23	-0.04	-0.09	
	CV (%)		-0.008	0.45***	0.25	
Cadence	Mean	NA	-0.05	-0.01	0.006	
	CV (%)		-0.12	-0.39*	0.11	
Stride length	Mean		-0.28	-0.05	-0.14	
	CV (%)		0.18	-0.50**	0.14	
Gait cycle time	Mean		0.06	0.08	0.06	
	CV (%)		-0.11	0.42**	0.18	
MOCA score			-0.01	-0.17	0.04	-0.04
Stroop color			0.26	0.40*	0.27	0.33
Stroop word		0.36*	0.35*	0.24	0.33	
Stroop C/W		0.22	0.24	0.12	0.16	
Inhibition cost		<i>0.09</i>	<i>-0.18</i>	<i>-0.06</i>	<i>0.08</i>	
TMT A		<i>0.31</i>	0.55***	0.33*	0.46**	
TMT B		<i>0.11</i>	0.64***	<i>0.29</i>	0.39*	
TMT (B-A)		<i>-0.08</i>	0.62***	<i>0.25</i>	<i>0.33</i>	
DSST		-0.04	-0.40*	-0.11	-0.33*	
PMT - addi- tion list		0.11	0.16	0.07	0.17	
PMT – sub- traction list		0.19	0.10	0.24	0.03	
PMT – alter- nance		0.21	0.20	0.07	0.22	
PMT - shift cost		0.14	0.18	0.06	0.09	
Bells score		<i>-0.15</i>	<i>-0.10</i>	<i>-0.08</i>	<i>-0.27</i>	
Bells time		0.30	0.30	0.12	0.18	

617

618 Table 5. Predictors of ΔHbO_2 during usual walking. ΔHbO_2 was the dependent variable.
 619 Values in bold are significant.^a included in the model as a covariate

Independent variables included in the model	R^2	R^2 <i>change</i>	B	t	p
Step 1					
Group ^a	0.29	0.29	0.21	3.66	< 0.001
Step 2					
Group	0.49	0.21	0.13	2.29	0.03
TMT-B			0.001	3.60	0.001
Step 3		0.06			
Group	0.56		0.14	2.67	0.01
TMT- B			0.001	2.91	0.007
Years of education			-0.02	-	0.04
				2.08	

620

621

622 Figure 1. a) Walking path configuration. b) Optodes configuration. The right panels
623 show the optodes with respect to the Fz locations of the international 10-10 system. Red
624 circles represent the sources and blue circles represent the detectors. The numbers in gray
625 represent the channels. Channels 9 and 10 represent the short separation channels.

626 Figure 2. Mean (SD) changes (Δ) in HbO₂ and HbR during the 4 conditions in both
627 groups

628 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

629 P-values adjusted for Bonferroni correction. Red bars represent Δ HbO₂ and blue bars
630 represent Δ HbR. Red lines represent significant within-group differences in Δ HbO₂ be-
631 tween 2 conditions.

632 Figure 3. Averaged time courses of HbO₂ and HbR in the DLPFC for each condition in
633 both groups. Vertical dashed lines indicate start of the task. Abbreviation: Rel. concentra-
634 tions = Relative concentrations.

635 Figure 4. Gait performance in patients and controls. 1 = Usual walking; 2 = Walking
636 while counting forward; 3 = Walking while subtracting. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; P-values ad-
637 justed for Bonferroni correction. Only significant between-group differences are pre-
638 sented in the figure.

ETUDE 4 : EFFETS D'UN PROGRAMME DE REEDUCATION PHYSIQUE SUR L'ACTIVITE PREFRONTALE PENDANT LA MARCHÉ DANS LA MALADIE DE PARKINSON

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS

L'étude précédente a montré que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson avaient une activité préfrontale plus importante pendant la marche en ST et DT. L'atteinte au niveau du circuit cortico-striatal entraîne des troubles exécutifs ainsi que des troubles du mouvement chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. L'activité physique permet d'améliorer l'exécution de mouvement à travers la répétition et donc le renforcement de l'automatisme. Peu d'études se sont intéressées à mesurer les changements d'activité préfrontale à la suite d'un programme de rééducation physique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Pourtant ces changements pourraient fournir des informations primordiales quant à l'efficacité des programmes de rééducation. L'objectif de cette étude est ainsi de mesurer les effets d'un programme de rééducation intensif basé sur l'exercice physique sur l'activité préfrontale pendant la marche chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Nous avons fait l'hypothèse que l'activité préfrontale pendant la marche en ST diminuera et qu'elle augmentera en marche en DT après le programme de rééducation.

2. METHODOLOGIE

1. Programme Sirocco

Les patients suivaient un programme de rééducation intensif et collectif basé sur l'exercice physique. Ce programme Sirocco, unique en France, est proposé à l'hôpital Henry Gabrielle, près de Lyon et se déroule sur 5 semaines. Chaque session comprenait 8 à 10 patients qui restaient à l'hôpital toute la semaine et rentraient chez eux le week-end. Le programme est composé de plusieurs types d'activité physique telle que l'activité physique adaptée, la kinésithérapie, l'ergothérapie, la balnéothérapie et l'orthophonie. La complexité de chaque

activité augmentait progressivement au cours des 5 semaines. Chaque activité durait 45 minutes avec 5 activités par jour, 5 jour par semaine. Pour plus de détails sur le programme, voir Roche et al., (2017).

2. Participants

Quatorze patients (âge = 67 ans \pm 9; score Hoehn et Yahr = 1.9 \pm 0.6; score Montreal Cognitive Assessment (MoCA) = 26.9 \pm 1.9 ; 4 femmes/10 hommes ; score Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) moteur = 21.57 \pm 11.65 ; durée de la maladie = 6 \pm 5 ans).

3. Procédure

Les patients étaient leur propre contrôle dans cette étude. Pour cela, ils réalisaient trois évaluations à 5 semaines d'intervalle. La première visite avait lieu 5 semaines (soit la durée du programme) avant le début du programme Sirocco (T0), la deuxième juste avant le début du programme (T1) et la dernière avait lieu après le programme (T2). Les différentes conditions de marche étaient les mêmes que les études 1 et 2. Pour rappel, les conditions étaient les suivantes :

- Soustraction en position debout
- Marche en ST
- Marche en DT difficile

L'article issu de cette étude s'est concentré sur la condition de marche en ST. Les autres conditions ont été analysées dans une section « Résultats complémentaires ».

4. Equipements

Les équipements étaient les mêmes que pour les études précédentes :

- Les capteurs Physilog pour mesurer les paramètres spatio-temporaux de la marche.
- La NIRSport pour mesurer l'activité préfrontale à travers les changements de concentration en HbO₂ et HbR.

Une modification a été apportée au niveau de l'analyse des données fNIRS. Seuls 8 canaux ont été sélectionnés au niveau du cortex préfrontal. En effet, plusieurs canaux mesuraient des zones relativement éloignées des aires censées être impliquées dans les fonctions exécutives (voir Figure 13).

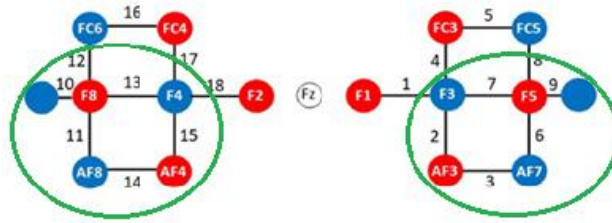


Figure 13 - Sélection de canaux pour l'étude 4. Les canaux entourés par un cercle vert sont les canaux sélectionnés pour l'analyse des données fNIRS

La chaîne de traitement appliquée sur Homer 2 est présentée dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 - Résumé de la chaîne de traitement des données fNIRS de l'étude 4

Etape	Paramètres
Identification et exclusion des canaux de mauvaise qualité	SNRthresh = 6
	dRange = $[10^{-4} - 10^4]$
	SNRthresh = 6
	SDRange = $[0.0 - 4.1]$
Conversion en densité optique	None
Identification des artéfacts	tMotion = 0.5
	tMask = 1.0
	STDEVthresh = 12
	AMPthresh = 0.50
Correction des artéfacts par analyse de composantes principales	NsV = 0.80
4bis. Correction des artéfacts par ondelette	iqr = 1.5
Filtre passe bas	lpf = 0.10
Conversion en concentrations	ppf = 7.28 6.22
Considération des canaux courte distance et moyennage	trange = -5.0 20.0
	gstd = 1.0
	gms = 1.0
	rhoSD_ssThresh = 1.5

3. SYNTHÈSE DES RESULTATS ET DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets d'un programme de rééducation physique intensif sur l'activité préfrontale pendant la marche chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Les résultats au niveau de la condition de la marche en ST ont montré que les patients avaient une diminution de l'activité préfrontale après le programme Sirocco avec une amélioration des performances de marche. Ces résultats suggèrent que le programme a un effet bénéfique sur la marche chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Plus précisément, la diminution a surtout eu lieu au niveau de l'hémisphère droit. Cette région est particulièrement impliquée dans le contrôle de l'attention soutenue. Ainsi, une réduction de l'activité préfrontale au niveau de l'hémisphère droit après le programme pourrait indiquer que la marche sollicite moins d'attention et donc de ressources exécutives chez les patients. Il est donc possible que le programme ait amélioré l'automatisme de la marche. La pratique intensive d'exercices physiques pendant 5 semaines consécutives semble donc avoir eu un effet sur la neuroplasticité des personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Il est possible que la diminution observée dans l'hémisphère droit après le programme puisse être la conséquence de l'augmentation de l'activité à T1 qui n'était pas présente dans l'hémisphère gauche (voir Figure 14). Toutefois, aucune différence significative n'était ressortie entre T0 et T1. Par ailleurs, des analyses au niveau de la reproductibilité des données fNIRS (non présentées dans cette thèse) ont été réalisées. Les données des patients à T0 ont été comparées aux données à T1 afin de vérifier que les changements observés après le programme soient effectivement dus au programme et non à des erreurs de mesure. Les analyses ont montré une reproductibilité modérée des données. De ce fait, la réduction de l'activité préfrontale peut en partie être attribuée au programme Sirocco.

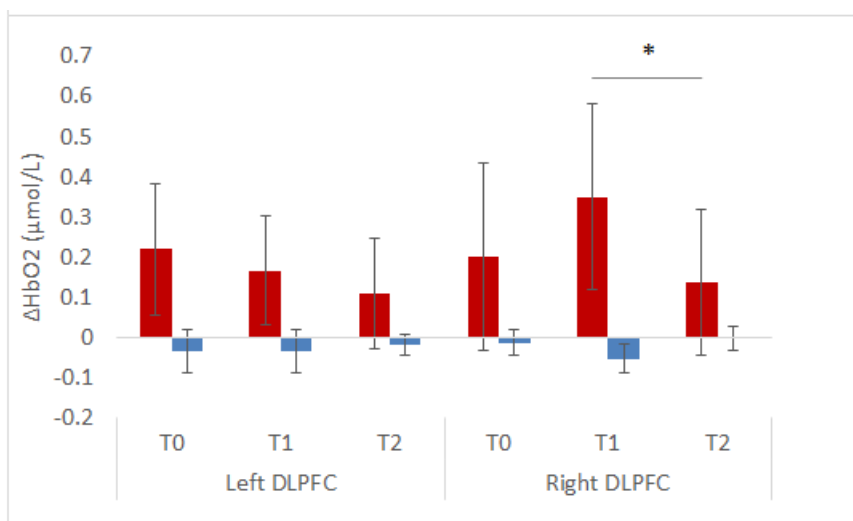


Figure 14 - Moyenne des ΔHbO_2 et ΔHbR de chaque hémisphère pendant la marche en simple tâche, *, $p < 0.05$

L'amélioration des performances de marche est observable au niveau du temps de cycle de marche ce qui suggère que les patients ont réduit leur temps de support bipodal. Ils se sentiraient plus confiants dans leur équilibre pour augmenter le temps de support unipodal. De manière étonnante, aucun autre paramètre de marche n'a été amélioré. Le manque de significativité pourrait être expliqué par le fait que la taille de l'échantillon soit faible. Une autre explication à ces résultats serait que le parcours de marche utilisé qui est de forme ovale comprenant deux lignes droites et deux courbes. Ces deux types de trajectoire impliquent des processus d'ajustement et de contrôle posturaux différents (Courtine & Schieppati, 2003). Il se pourrait donc que le programme n'influence pas ces processus de la même manière.

Résultats complémentaires

Concernant la condition de marche en DT, les résultats ne montrent pas de différence significative après le programme Sirocco (entre T1 et T2) aussi bien au niveau de l'activité préfrontale qu'au niveau des performances de marche. Nous n'avons pas montré de différences significatives au niveau de l'activité préfrontale entre les hémisphères. Concernant la performance de marche, certains paramètres ont tendance à être améliorés suite au programme Sirocco, par rapport à T1 (voir Tableau 7).

Tableau 7 - Moyenne et coefficient de variation pour chaque paramètre de marche (moyenne \pm écart-type)

	T0	T2	T2	p	
				T0 vs T1	T1 vs T2
Temps cycle de marche (sec)	1.5 \pm 0.2	1.5 \pm 0.3	1.3 \pm 0.2	1.000	0.058*
Cadence (nombre pas/min)	79 \pm 16	86 \pm 16	98 \pm 14	0.173	0.080*
Longueur d'enjambée (m)	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2	1.2 \pm 0.2	0.090	0.687
Vitesse (m/s)	0.7 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3	1.0 \pm 0.3	0.159	0.185
CV temps cycle de marche (%)	12 \pm 8	13 \pm 10	5 \pm 2	1.000	0.093
CV cadence (%)	9 \pm 5	9 \pm 5	5 \pm 2	1.000	0.060*
CV longueur d'enjambée (%)	11 \pm 3	11 \pm 4	9 \pm 2	1.000	0.453
CV vitesse (%)	15 \pm 5	15 \pm 6	11 \pm 2	1.000	0.273

*tendanciel

Il semblerait donc que le programme Sirocco ait des effets bénéfiques uniquement sur la marche en ST mais pas en DT. Le programme Sirocco étant un programme de rééducation basé sur l'exercice physique, ce résultat semble cohérent avec les études précédentes montrant que l'activité physique avait une influence positive principalement pendant la marche en ST. L'activité physique va permettre d'améliorer les capacités physiques et donc la réserve posturale plus visible en marche en ST. Les capacités de marche en DT auraient potentiellement pu être améliorées si le programme avait eu une composante cognitive.

Les patients ont également réalisé une évaluation neuropsychologique avant et après le programme. Les tests ont été effectués à T0 et à T2 pour limiter les effets d'apprentissage. Les tests neuropsychologiques sont les mêmes que ceux des études précédentes, c'est-à-dire le Stroop, le Trail Making Test, le test des codes, le Plus Minus Task et le test des cloches.

Les résultats n'ont pas permis de montrer une amélioration des performances exécutives mesurées à travers les tests neuropsychologiques. Aucune différence significative n'a été trouvée entre T0 et T1 pour chacun des tests utilisés (voir Tableau 8). Une explication à ces résultats serait que les patients avaient un niveau cognitif relativement élevée au début du programme (score MoCA moyen à T0 = 27 \pm 2). Les tests utilisés ne sont peut-être pas suffisamment sensibles pour détecter des changements subtils chez des personnes sans trouble cognitif. Par ailleurs, le faible nombre de participants peut expliquer le manque de significativité. Pour le moment, il semblerait que le programme Sirocco n'ait pas d'effet significatif sur la cognition.

Ces résultats sont en accord avec l'absence d'amélioration des performances en marche en DT. Toutefois, ces résultats méritent d'être approfondis. Par exemple, il serait intéressant de tester les patients ayant un faible niveau exécutif à T0 afin de vérifier si une amélioration des performances aux tests neuropsychologiques est visible après le programme (T2).

Tableau 8 - Score aux testst neuropsychologiques

	T0	T1	p
MoCA	27 ± 2	28 ± 2	0.137
Stroop (interférence – dénomination)	59 ± 20	53 ± 26	0.182
TMT(B - A)	90 ± 94	72 ± 72	0.222
Test des codes	50 ± 15	49 ± 16	0.571
Plus Minus Task coût	22 ± 21	20 ± 20	0.443
Test des cloches	156 ± 39	164 ± 56	0.490

Pour finir, le programme Sirocco a donc eu un effet bénéfique sur la marche en ST chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Cette amélioration est telle que les patients ont retrouvé une activité préfrontale similaire à des personnes âgées contrôles. En effet, l'activité préfrontale des patients à T2 a été comparée à l'activité préfrontale des personnes âgées contrôles. L'étude précédente avait montré une suractivation préfrontale chez les patients par rapport aux personnes âgées contrôles, lors de la marche en ST. Après le programme, les analyses montrent aucune différence significative au niveau de l'activité préfrontale entre les patients et les personnes âgées contrôles lors de la marche en ST.

En conclusion, les résultats de cette étude ont montré qu'un entraînement physique peut améliorer les capacités fonctionnelles des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Le programme Sirocco a eu un effet positif sur la marche en ST en :

- Diminuant le recours au contrôle exécutif pour marcher, visible à travers une réduction de l'activité préfrontale
- Renforçant les capacités physiques mesurées à travers une amélioration de la performance de marche

Benefits of an intensive exercise-based training program on prefrontal activity during usual walking in Parkinson's disease

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) leads to a progressive loss of locomotor automaticity. Consequently, PD patients rely more on executive functions and attentional resources for the control of gait, resulting in increased prefrontal cortical activity while walking. Exercise-based training programs may improve automaticity of walking and therefore, reduce prefrontal cortical activity in this population. This study aimed to assess the effect of an intensive multidisciplinary exercise-based training program on prefrontal activity and gait performance during usual walking in PD patients.

Method: Fourteen patients (mean age: 67 ± 9) were included in this study. They were assessed at three different times at 5-week intervals: two times before the training program (T0 and T1) and once after the training program (T2). Cortical activity (changes in oxy-hemoglobin concentration, ΔHbO_2) in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and gait performance (stride time, speed, stride length, cadence, and their respective coefficient of variation) were measured during usual walking.

Results: Patients had reduced cortical activity of the DLPFC at T2 compared to T1 ($p = 0.003$). Patients had shorter stride time at T2 compared to T1 ($p = 0.025$) and tended to have longer stride length at T2 than at T1 ($p = 0.056$).

Conclusion: The training program led to positive effects on prefrontal activity and gait performance. Reduced prefrontal activity during usual walking after training program suggests that patients may have a greater reserve capacity to face more challenging walking conditions. Further studies will investigate the effect of this training on cortical activity during dual-task walking.

Key words: Parkinson's disease; training; usual walking; prefrontal cortex; fNIRS

1 1. Introduction

2 Parkinson's disease (PD) is characterized by a reduction of dopaminergic neurons leading
3 to a progressive loss of automaticity that may impact walking (Mirelman et al., 2019a). Pa-
4 tients with PD had increased dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) activity compared to
5 healthy older adults during usual walking (Ranchet et al., 2020). This finding suggests that PD
6 patients rely more on executive functions and attentional resources to compensate for the
7 loss of gait automaticity (Petzinger et al., 2013).

8 Exercise has beneficial effects on motor and functional capacities of patients with PD
9 (Feng et al., 2020). Moreover, exercise induces neuroplasticity by strengthening synaptic con-
10 nections (Petzinger et al., 2013). Continued practice and motor learning promote to reduce
11 executive control as movement patterns become more automatic (Clark, 2015). Multidiscipli-
12 nary interventions may show beneficial effects on walking as different aspects of gait (e.g.
13 coordination, balance, speed movement, etc.) are being targeted (Mirelman et al., 2019a). An
14 intensive multidisciplinary exercise-based rehabilitation training program, called Sirocco, has
15 been developed for patients with PD in France (Roche et al., 2017) with the objective to im-
16 prove or maintain functional abilities.

17 To our knowledge, few studies have investigated exercise-induced changes in prefrontal
18 activity after physical training (N. A. Kelly et al., 2017; Maidan et al., 2017, 2018). Yet, these
19 changes would give insight on neuroplasticity in PD and on the efficacy of the training. The
20 objective of this study was to assess the effect of the intensive exercise-based Sirocco training
21 program on prefrontal activity and gait performance during usual walking in PD patients. We
22 hypothesize that the training program will decrease DLPFC activity and will improve gait per-
23 formance during usual walking in PD patients.

24 2. Methods

25 2.1. *Participants*

26 Fourteen patients (mean age = 67 ± 9 ; Hoehn and Yahr score = 1.9 ± 0.6 ; Montreal Cogni-
27 tive Assessment (MoCA) score = 26.9 ± 1.9 ; 4 females/10 males, Unified Parkinson Disease
28 Rating Scale (UPDRS) motor score = 21.57 ± 11.65 ; disease duration = 6 ± 5 years) were in-
29 cluded in this study. They were recruited from the Henry-Gabrielle Hospital, Lyon (France).
30 Inclusion criteria were: a Hoehn and Yahr score from 1 to 3, ability to walk 20 minutes without

31 assistance. Exclusion criteria were: a MoCA score lower than 24, severe dyskinesia, presence
32 of other known neurologic or rheumatologic or orthopedic disorders, and deep brain stimula-
33 tion. All participants were assessed during the “ON” medication periods, usually in the morn-
34 ing. This study involving human participants were reviewed and approved by Comité de Pro-
35 tection des Personnes Nord Ouest III; Réf. CPP: 2018-01 No. ID RCB: 2017-A03187-46. All par-
36 ticipants provided their written informed consent to participate in this study.

37 2.2. *Sirocco training program*

38 Sirocco training program is a collective intensive exercise-based rehabilitation-training
39 program, unique in France. Each session of the Sirocco program was composed by a group of
40 eight patients who stayed at the hospital for five weeks, except for weekends. The training
41 program gathers several activities such as adapted physical activity, physiotherapy, occupa-
42 tional therapy and speech therapy. All these activities are practiced in group sessions. Adapted
43 physical activity included Nordic walking, cross training, balneotherapy, collective sport and
44 stretching. Physiotherapy focused on speed, obstacle crossing, static and dynamic balance.
45 Occupational therapy focused on gestural and handwriting. Finally, speech therapy intended
46 to work on vocal intensity, respiration, articulatory functions. All activities were divided into
47 45-minutes session, with 5 sessions per day, five days a week. The difficulty of each activity
48 increased over the 5 weeks.

49 2.3. *Protocol*

50 Participants served as their own control. They were assessed 3 times: 5 weeks before the
51 beginning of the training program (T0), before (T1) and after (T2) the training program. Time
52 interval between T0 and T1 corresponds to the duration of Sirocco program. At each time,
53 they performed usual walking task in which patients were asked to walk at a freely-selected
54 comfortable speed. This condition alternated resting and walking periods, for approximately
55 30 seconds each, repeated 5 times. The task began with 45 seconds of quiet standing (see
56 Ranchet et al. (2020) for more details in the protocol).

57 2.4. *Gait assessment*

58 Gait parameters were recorded at a sampling rate of 200 Hz during T0, T1 and T2 with
59 two inertial foot-sensors (Physilog®5, Gait Up, Switzerland). Mean stride time (second), speed
60 (meter per second), stride length (meter) and cadence (number of steps per second), as well

61 as their respective coefficient of variation (CV, [standard deviation/mean]*100) were com-
62 puted.

63 2.5. *Functional near infrared spectroscopy*

64 Relative changes in oxy- and deoxy-hemoglobin concentration (ΔHbO_2 and ΔHbR in
65 $\mu\text{mol/L}$) in the DLPFC were recorded at a sampling frequency of 7.8 Hz using a wireless con-
66 tinuous waves fNIRS device (NIRSport, NIRx Medical Technologies). Optodes (4 sources and 6
67 detectors) were placed on the DLPFC of both hemispheres according to the modified interna-
68 tional EEG 10-10 system. Interoptode distance were ~ 30 mm for eight regular channels and
69 ~ 15 mm for two short separation channels.

70 2.6. *Data processing*

71 A data processing chain was applied following recent recommendations (Menant et al.,
72 2020b) using Homer 2 (Matlab, version 2.8, R2018b, MathWorks). The first step was a visual
73 inspection to identify and remove manually motion artefact for each task. If missing data dur-
74 ing the recording were inferior to 1% of the entire participant data, they were replaced using
75 a linear regression. Then, motion artefacts were corrected and a low pass filter with a cut-off
76 frequency of 0.1 Hz was applied. Finally, contribution of short separation channels was re-
77 moved. At the end, relative changes (Δ) in HbO_2 and HbR concentrations were obtained using
78 the last 5 seconds of the resting state before each task as a baseline and were averaged over
79 the 5 trials and over the first 20-sec time period.

80 2.7. *Statistical analysis*

81 ΔHbO_2 and ΔHbR were reported but only ΔHbO_2 in the DLPFC were analyzed due to its
82 higher sensitivity and signal-to-noise ratio for detecting cognitive activity; ΔHbR remaining
83 stable. Kolmogorov-Smirnov tests were used to determine the normality of variables. Three
84 repeated measures analysis of variance (ANOVA) with time (T0, T1 and T2) as within-subject
85 factor were performed on ΔHbO_2 on the whole DLPFC (both hemispheres averaged) and on
86 each hemisphere separately. A repeated measures ANOVA with time (T0, T1 and T2) as within-
87 subject factor was performed on each gait parameters. Post-hoc Bonferroni test was used for
88 multiple comparisons. Spearman correlations (ρ) were used to investigate associations be-
89 tween ΔHbO_2 and gait parameters. All statistical analyses were conducted using SPSS soft-
90 ware, version 26.

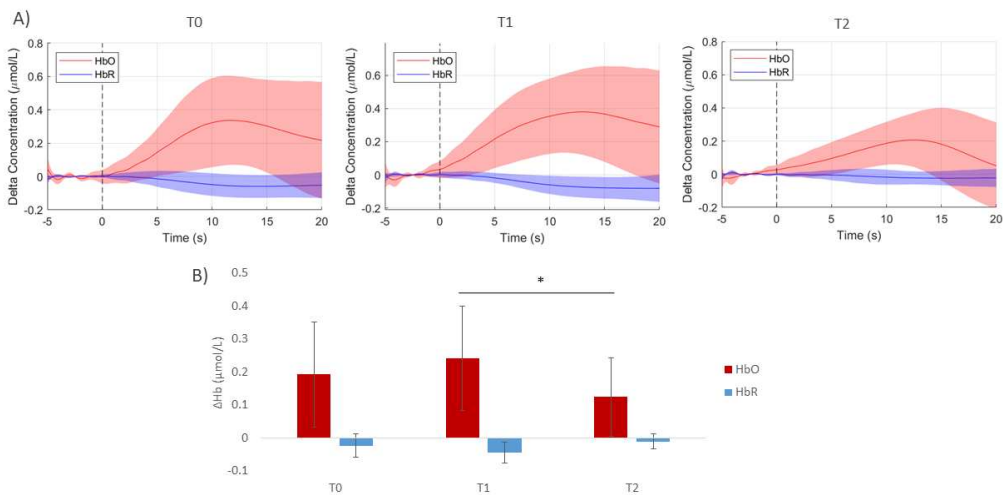
91 3. Results

92 3.1. Effect of training on changes in DLPFC activity

93 Main effect of time on ΔHbO_2 was found in the whole DLPFC ($F_{(2,26)} = 6.599$, $p = 0.005$, $\eta p^2 = 0.337$). Participants exhibited decreased DLPFC activity at T2 compared to T1 ($p = 0.003$) whereas no significant difference in DLPFC activity between T0 and T1 was found ($p = 0.806$) (see Figure 1). DLPFC activity increased by 20% between T0 and T1 whereas it decreased by 48% between T1 and T2.

98 When analyzing each hemisphere, main effect of time on ΔHbO_2 was found in the right hemisphere ($F_{(2,26)} = 6.899$, $p = 0.004$, $\eta p^2 = 0.347$). Participants exhibited decreased DLPFC activity at T2 compared to T1 in the right hemisphere only (HbO_2 at T1: $0.35 \mu\text{mol/L} \pm 0.23$ versus T2: $0.14 \mu\text{mol/L} \pm 0.18$, $p = 0.006$).

102 Figure 1: Mean time courses (A) and mean relative changes (B) in HbO_2 and HbR at each testing time for
103 the whole DLPFC



104
105 Legend: *, $p < 0.05$, adjustment using Bonferroni correction

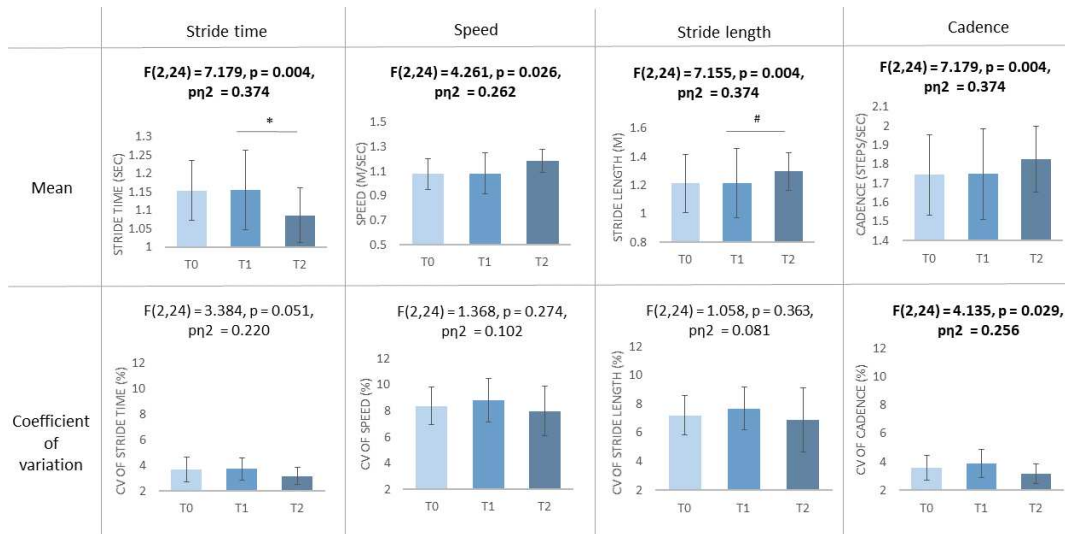
106 3.2. Effect of training on gait performance

107 Main effect of time was found on all mean gait parameters (see Figure 2). Participants
108 had shorter stride time at T2 compared to T1 ($p = 0.025$). Participants tended to have longer
109 stride length at T2 than at T1 ($p = 0.056$). No significant pairwise comparisons were found for
110 cadence and speed. Main effect of time was found on CV of cadence but pairwise comparisons
111 did not show any significant differences.

112

113

Figure 2: Multivariate analysis of variance and mean values and CV of gait performance



114

115

Legend: *, $p < 0.05$; #, $0.05 < p < 0.06$; Adjustment using Bonferonni correction

116

117 3.3. Association between DLPFC activity and gait performance

118 At T1, ΔHbO_2 in the right hemisphere was negatively correlated to CV of cadence ($\rho = -$
 119 0.591 , $p = 0.026$) and CV of stride length ($\rho = -0.578$, $p = 0.030$). At T2, ΔHbO_2 in the right
 120 hemisphere was negatively correlated to stride length ($\rho = -0.588$, $p = 0.035$). ΔHbO_2 in the left
 121 hemisphere was positively correlated to CV of stride length ($\rho = 0.670$, $p = 0.012$) and CV of
 122 speed ($\rho = 0.703$, $p = 0.007$). No significant correlations were found at T0.

123

124 4. Discussion

125 Results showed that patients with PD had decreased prefrontal activity in the DLPFC and
 126 shorter stride time during usual walking after the training program, suggesting positive effects
 127 of the training program on prefrontal activity and gait performance.

128 Interestingly, only the right prefrontal cortex exhibited reduced activity after the training
 129 program. This area is responsible for the control of sustained attention (Sturm and Willmess,
 130 2001). Walking is a visually guided activity that involves sustained visual attention in order to
 131 adapt gait activity. Reduction of the prefrontal activity after the training program would reflect
 132 that PD patients rely less on executive control to walk. It suggested that this intensive training
 133 program improves automaticity of movement (Clark, 2015). This result is in accordance with

134 that of Maidan et al. (2017) which found a reduction of the right PFC activity during usual
135 walking after training program in PD patients. However, reduction of the right PFC activity
136 during usual walking was greater in the present study compared to their study (61% against
137 18%). This difference may be explained by the fact that in this study, the training program
138 included several kinds of physical activities and was intensive whereas in Maidan's study
139 (2017), the program was a treadmill training program combined with virtual reality.

140 During usual walking, stride time was shorter and stride length tended to be longer
141 after the training program. Reducing the stride time would suggest that patients may reduce
142 their double support time (M. W. Whittle, 2007). They may feel more confident in their bal-
143 ance to lengthen the proportion of single limb support. These findings are consistent with
144 previous studies that showed an improvement of stride length after treadmill training (Feng
145 et al., 2020). No notable improvement was found for speed, cadence, and CV of cadence al-
146 though significant main effects and medium to large effect sizes were found. The lack of signif-
147 icant effect may be due to our small sample size.

148 Interestingly, associations between prefrontal activity and gait performance differed after
149 the training program. Just before the training program (T1), an increased prefrontal activity in
150 the DLPFC was associated with lower CV (i.e. more stability) which may reflect a compensatory
151 mechanism for impaired motor automaticity. After the training program, a decreased prefron-
152 tal activity was associated with a lower CV (i.e. greater stability). These findings suggest that
153 patients who had better walking performance after the training program are those who rely
154 less on executive resources. This indicates that walking became more regular and automatic
155 after the training program.

156 Nevertheless, the small sample size and the lack of control group lead to interpret these
157 results cautiously. Test-retest reliability of the hemodynamic response in the DLPFC between
158 the two first sessions at 5-week interval has not been investigated yet. However, decreased
159 DLPFC activity between T2 and T1 versus no significant changes between T0 and T1 suggest a
160 positive effect of the program on DLPFC activity. Another study is warranted to better inter-
161 pret changes in the hemodynamic response related to learning or Sirocco program effects.

162 To conclude, the intensive exercise-based training program showed benefits on prefron-
163 tal activity and gait parameters during usual walking. The training program decreases DLPFC

164 activity in patients with PD and improve the ability to walk in usual situations. It suggests that
165 patients had a better utilization of their executive and attentional resources. Consequently,
166 they may have a greater reserve capacity to face more challenging walking conditions. Further
167 studies will also investigate the effect of Sirocco program on cognition, prefrontal activity, and
168 walking performance during dual-task walking conditions in PD.

169 Credit author statement

170 IH: conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing - original draft,
171 visualization. MR: conceptualization, methodology, investigation, writing – review & editing,
172 supervision. MC: methodology, investigation, resources, writing – review & editing. RD: soft-
173 ware, formal analysis, data curation, visualization. SP: writing – review & editing. HD: writing
174 – review & editing. JL: methodology, resource, writing – review & editing. TD: methodology,
175 investigation, resources, writing – review & editing. LP-F: conceptualization, methodology, in-
176 vestigation, writing – review & editing, supervision.

177 Acknowledgement

178 We would like to thank all the participants for their willingness to volunteer for this study.

179 Funding

180 This work is part of the PARACHUTE project that was financially supported by the National
181 Research Agency under the Future Investment Program (ref. ANR-16-IDEX-0003), managed by
182 the French state.

183 Declarations of interest: none

184 References

- 185 Clark, D. J. (2015). Automaticity of walking : Functional significance, mechanisms, measure-
186 ment and rehabilitation strategies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.
187 <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00246>
- 188 Courtine, G., & Schieppati, M. (2003). Human walking along a curved path. I. Body trajectory,
189 segment orientation and the effect of vision. *European Journal of Neuroscience*, 18(1),
190 177-190. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02736.x>
- 191 Feng, Y.-S., Yang, S.-D., Tan, Z.-X., Wang, M.-M., Xing, Y., Dong, F., & Zhang, F. (2020). The
192 benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson’s disease. *Life Sciences*, 245,
193 117345. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117345>

- 194 Kelly, N. A., Wood, K. H., Allendorfer, J. B., Ford, M. P., Bickel, C. S., Marstrander, J., Amara, A.
 195 W., Anthony, T., Bamman, M. M., & Skidmore, F. M. (2017). High-Intensity Exercise
 196 Acutely Increases Substantia Nigra and Prefrontal Brain Activity in Parkinson's Disease.
 197 *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Re-*
 198 *search*, 23, 6064-6071. <https://doi.org/10.12659/MSM.906179>
- 199 Maidan, I., Nieuwhof, F., Bernad-Elazari, H., Bloem, B. R., Giladi, N., Hausdorff, J. M., Claassen,
 200 J. A. H. R., & Mirelman, A. (2018). Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise
 201 on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and*
 202 *Neural Repair*, 32(3), 200-208. <https://doi.org/10.1177/1545968318763750>
- 203 Maidan, I., Rosenberg-Katz, K., Jacob, Y., Giladi, N., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2017).
 204 Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease. *Neurology*, 89(17),
 205 1804-1810. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004576>
- 206 Menant, J. C., Maidan, I., Alcock, L., Al-Yahya, E., Cerasa, A., Clark, D. J., de Bruin, E. D., Fraser,
 207 S., Gramigna, V., Hamacher, D., Herold, F., Holtzer, R., Izzetoglu, M., Lim, S., Pantall, A.,
 208 Pelicioni, P., Peters, S., Rosso, A. L., St George, R., ... Mirelman, A. (2020). A consensus
 209 guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research. *Gait*
 210 *& Posture*, 82, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.09.012>
- 211 Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J.,
 212 Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019). Gait impairments in Parkinson's
 213 disease. *The Lancet. Neurology*, 18(7), 697-708. [https://doi.org/10.1016/S1474-](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4)
 214 [4422\(19\)30044-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4)
- 215 Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013).
 216 Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's
 217 disease. *The Lancet Neurology*, 12(7), 716-726. [https://doi.org/10.1016/S1474-](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6)
 218 [4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6)
- 219 Ranchet, M., Hoang, I., Cheminon, M., Derollepot, R., Devos, H., Perrey, S., Luauté, J., Danaila,
 220 T., & Paire-Ficout, L. (2020). Changes in Prefrontal Cortical Activity During Walking and
 221 Cognitive Functions Among Patients With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*,
 222 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601686>
- 223 Roche, P., Danaila, T., & Thobois, S. (2017). Évaluation des effets à court terme et long terme
 224 d'un programme de rééducation multidisciplinaire collectif intensif sur 5 semaines chez
 225 des patients parkinsoniens suivi à Lyon. *Revue Neurologique*, 173, S136.
 226 <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.01.243>
- 227 Whittle, M. W. (2007). Chapter 2—Normal gait. In M. W. Whittle (Éd.), *Gait Analysis (Fourth*
 228 *Edition)* (p. 47-100). Butterworth-Heinemann. [https://doi.org/10.1016/B978-](https://doi.org/10.1016/B978-075068883-3.50007)
 229 [075068883-3.50007](https://doi.org/10.1016/B978-075068883-3.50007)

1

1

III. Discussion générale

DISCUSSION

Ce travail de thèse avait pour premier objectif de mieux comprendre les changements neurophysiologiques pendant la marche avec l'avancée en âge et en présence d'une maladie neurodégénérative telle que la maladie de Parkinson. Le cortex préfrontal, notamment dorsolatéral, est mobilisé lorsqu'un contrôle exécutif est nécessaire. Ainsi, mesurer cette région corticale permet d'appréhender l'évolution avec l'âge des besoins en ressources cognitives pour réaliser une tâche de marche. Cette thèse avait pour deuxième objectif d'évaluer les effets d'un programme de rééducation intensif, basé sur l'exercice physique sur les changements au niveau de l'activité préfrontale pendant la marche.

La première étude était de mieux comprendre les changements au niveau de l'activité préfrontale chez des jeunes adultes pendant différentes conditions de marche variant en complexité. Les changements au niveau de l'activité préfrontale sont supposés mesurer la charge cognitive du participant (Hoang et al., 2020). La deuxième étude a comparé deux groupes de personnes âgées (55-65 et 65-87 ans) à un groupe de jeunes adultes afin d'observer l'évolution de l'activité cérébrale avec l'avancée en âge. La troisième étude a comparé un groupe de personnes atteintes de la maladie de Parkinson à un groupe de personnes âgées contrôles pour étudier les changements au niveau de l'activité corticale du cortex préfrontal dorsolatéral avec l'apparition d'une pathologie neurodégénérative. La quatrième et dernière étude a évalué les effets d'un programme de rééducation intensif, basé sur l'exercice physique, sur l'activité préfrontale de personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Les résultats de ces études permettent de mieux comprendre les mécanismes de compensation mis en place par les personnes âgées, avec ou sans la maladie de Parkinson, pendant la marche. Le fait de pouvoir déterminer si ces mécanismes ont été efficaces ou au contraire non efficaces apporterait une meilleure compréhension du versant cognitif du risque de chute. Les personnes dont les compensations sont considérées comme non réussies seraient potentiellement plus à risque de chute dans le futur. Enfin, cette thèse permet de valider les effets bénéfiques d'un programme de rééducation intensif sur les personnes ayant la maladie de Parkinson.

1. MECANISMES DE COMPENSATION AU COURS DE LA MARCHÉ

1.1. Dégradation progressive en fonction des déficits

En situation de marche en simple tâche, les personnes âgées de 55 ans et plus ainsi que les personnes atteintes de la MP avaient une plus grande activité cérébrale comparativement à leur groupe contrôle respectif. Plus précisément, les personnes jeunes-âgées avaient une activité préfrontale de l'hémisphère droit plus importante que les jeunes adultes, alors que les personnes âgées (> 65 ans) présentaient une activité préfrontale plus importante au niveau des deux hémisphères par rapport aux jeunes. Les patients ont eux-mêmes une activité préfrontale plus importante que les personnes âgées. Pour tous les groupes, cette activité préfrontale accrue était accompagnée de performances de marche similaires aux jeunes adultes. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études ayant trouvé des différences significatives en situation de marche en simple tâche (Mirelman et al., 2017; Nóbrega-Sousa et al., 2020).

Au cours de la marche en DT, les personnes jeunes-âgées avaient des performances de marche similaires aux jeunes adultes sans pour autant présenter une activité préfrontale plus importante. Les personnes âgées, quant à elles, avaient uniquement le cortex préfrontal droit significativement plus actif avec des performances de marche dégradées par rapport aux jeunes adultes. Les personnes atteintes de la MP avaient une activité préfrontale plus importante associée à une dégradation de la performance de marche comparativement aux personnes âgées.

Ces résultats, que ce soit en marche en ST ou DT, sont en accord avec le modèle CRUNCH qui postule que les personnes âgées recrutent davantage de ressources que les jeunes adultes pour réaliser une tâche (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Dans le cadre de la marche en ST, la compensation est efficiente dans la mesure où le recrutement en ressources exécutives amène à des performances de marche équivalentes à celles des jeunes adultes. À l'inverse, pour la marche en DT, les personnes âgées et celles atteintes de la MP avaient des performances de marche plus faibles avec une activité préfrontale plus importante. Dans ce cas, il est probable que la compensation ait été inefficente puisque le recrutement de ressources n'a pas permis d'améliorer les performances de marche. La charge cognitive de la tâche a excédé le seuil de ressources disponibles de ces personnes. Ces résultats semblent dessiner une augmentation progressive de l'activité cérébrale en fonction du déficit ainsi que de la

charge cognitive imposée par la tâche. Dans notre étude, plus les déficits (liés à l'âge ou à la pathologie) sont présents, plus l'activité préfrontale est élevée.

Contrairement à nos attentes, la quantité de ressources exécutives n'est pas plus importante chez les personnes jeunes-âgées pour réaliser une tâche de marche en DT. A ce jour, il est difficile de comparer ces résultats à la littérature dans la mesure où très peu d'études se sont intéressées à la population de jeunes-âgées, âgée d'environ 55 ans. Les résultats de la seule étude ayant inclus une population de cette tranche d'âge ne sont pas en accord avec les nôtres. Dans l'étude de Nóbrega-Sousa et al. (2020), les auteurs trouvent une activité préfrontale plus importante à partir de 50 ans, comparativement à des jeunes adultes, en situation de marche en DT. Les différences de résultats pourraient s'expliquer par le type de DT utilisé. La tâche secondaire utilisée dans notre étude était une tâche de soustraction alors que dans l'étude de Nobrega-Sousa, les participants devaient réaliser une tâche de vigilance des chiffres qui met donc en jeu la vigilance. Les participants devaient donc rester en état d'alerte, requérant potentiellement plus de ressources exécutives.

Concernant les personnes âgées, en DT, lorsque les deux hémisphères étaient moyennés, aucune différence significative au niveau de l'activité préfrontale ne ressortait comparativement aux jeunes. Ce résultat s'ajoute à ceux des études n'ayant pas observé de différence significative entre les personnes âgées et les jeunes adultes (Fraser et al., 2016; Stuart, Alcock, et al., 2019a; Takeuchi et al., 2016).

Des différences significatives ont été trouvées en marche en ST chez tous les groupes. Contrairement à nos attentes, le niveau d'activité physique des personnes âgées ne semble pas contribuer à cette augmentation de l'activité préfrontale pendant la marche en ST. Pourtant, d'après certaines études, les personnes âgées actives physiquement auraient une activité préfrontale moins importante que les personnes sédentaires, signifiant un recours moins important au contrôle exécutif et donc une plus grande automaticité au niveau des mouvements (Godde & Voelcker-Rehage, 2010). L'absence de différence entre ceux ayant une pratique physique et ceux n'en n'ayant pas dans notre étude pourrait être expliqué par la nature du questionnaire utilisé pour évaluer la niveau d'activité physique. Une auto-déclaration peut ne pas refléter le niveau réel d'une personne qui pourrait avoir tendance à surévaluer ou sous-évaluer son niveau. Toutefois, il semblerait que le niveau exécutif, ainsi que l'âge, contribuent

à l'activité préfrontale pendant la marche en double tâche. Ce résultat semble cohérent dans la mesure où ce type de situation de marche fait appel aux fonctions exécutives.

Par ailleurs, seules les personnes âgées de plus de 65 ans et celles atteintes de la MP avaient des performances de marche moins bonnes en situation de double tâche comparativement à leur groupe contrôle respectif. Cette dégradation de la marche apparaît au niveau des coefficients de variation (CV) pour les deux groupes. Une augmentation du CV est considérée comme une dégradation de la performance et traduit une instabilité plus élevée. Il existe une autre interprétation de l'augmentation du CV. Certains auteurs considèrent que ce ne serait pas nécessairement une dégradation mais au contraire le reflet d'un phénomène d'adaptation, en l'occurrence ici une forme d'adaptation de la marche. De manière générale, les CV sont souvent considérés comme des paramètres plus sensibles à la dégradation de la marche (Hausdorff, 2005; Ma et al., 2020). Ainsi, les personnes âgées et les personnes atteintes de la MP auraient des dégradations non pas très marquées mais plus subtiles de leur performance de marche. L'utilisation de la variable vitesse de marche, considérée comme l'expression finale de la marche, pour détecter les troubles de la marche ne serait pas forcément pertinent pour des personnes en relativement bonne santé et ayant peu, voire pas encore de trouble moteur et/ou cognitif important. En effet, cette variable ne s'est pas avérée très discriminante dans nos travaux.

Pour résumer, les études ont révélé une augmentation progressive de l'activité cérébrale pendant la marche avec l'avancé en âge ou l'existence d'une pathologie (telle que la maladie de Parkinson). Ces états vont augmenter le besoin en ressources exécutives pour réaliser la tâche de marche. Plus les déficits sont marqués, plus le besoin de compensation est important mais dans la limite des ressources disponibles. En situation de ST, l'augmentation est progressive entre les groupes avec un maintien des performances de marche équivalent aux jeunes adultes. Toutefois, la DT provoque une surcharge chez les personnes ayant le plus de déficits. Les personnes jeunes-âgées parviennent à réaliser la tâche de la même façon que les jeunes adultes alors que les personnes plus âgées ont des performances de marche dégradées. Il en est de même pour les personnes atteintes de la MP. Un recrutement de ressources exécutives additionnels a été effectué avec pourtant une dégradation de la performance de marche.

1.2. Le rôle du cortex préfrontal droit

Lorsque les hémisphères étaient analysés séparément, l'activité préfrontale au niveau de l'hémisphère droit était significativement plus élevée chez les personnes jeunes-âgés et âgées par rapport aux jeunes adultes. L'absence de différence entre les jeunes et les âgées dans certaines études pourrait s'expliquer par le fait que les auteurs n'aient pas testé les hémisphères individuellement. Le fait de moyenniser les deux hémisphères a pu masquer des résultats significatifs sur l'un ou l'autre hémisphère. Par ailleurs, une réduction significative au niveau de l'hémisphère droit a été observée chez les personnes atteints de la maladie de Parkinson après un programme de rééducation physique intensif. Il semblerait donc que le cortex préfrontal droit soit impliqué dans les processus de compensation de la marche dans le vieillissement.

Généralement, la marche est une activité guidée par la vision. Elle sollicite donc l'attention visuelle, sous-tendue par le cortex préfrontal droit (Sturm & Willmes, 2001) car un flux d'informations visuelles continue et rapide doit être traité pour poursuivre l'activité de marche. Une augmentation du cortex préfrontal droit pourrait supposer que les personnes âgées ont recours à plus de ressources attentionnelles visuelles.

De manière générale, l'hémisphère droit est spécialisé dans le traitement d'information visuo-spatiale (Gazzaniga, 2000). Plus précisément, le cortex préfrontal dorsolatéral droit est également connu pour être impliqué dans la mémoire de travail visuelle ainsi que l'adaptation visuo-motrice (Anguera et al., 2010). La marche implique un mouvement continu qui nécessite de mettre à jour les informations spatiales afin de réaliser les bons mouvements. Lorsque le cortex préfrontal dorsolatéral droit est stimulé, l'adaptation et l'ajustement sensori-moteurs sont plus rapides (Song et al., 2020). L'augmentation de l'activité préfrontale dans l'hémisphère droit pourrait indiquer qu'avec l'âge, les personnes âgées ont besoin de compenser des déficits visuo-moteurs. Cette compensation est efficiente en situation de ST puisque qu'aucune différence significative n'a été observée entre les groupes au niveau de la performance de marche. Toutefois, comme mentionné précédemment, la compensation a été inefficace en DT.

Une autre interprétation possible d'une activité plus importante de l'hémisphère droit est que le cortex préfrontal droit vient soutenir le cortex préfrontal gauche. En effet, ce dernier

s'avère fortement impliqué dans le contrôle locomoteur (Manor et al., 2018). Une excitation par stimulation transcrânienne à courant direct du cortex préfrontal gauche améliore les performances de marche des personnes âgées en DT. Selon le modèle HAROLD, les personnes âgées recruteraient des ressources cognitives supplémentaires au niveau de l'hémisphère controlatéral pour maintenir un bon niveau de performance. Ici, une augmentation de l'activité préfrontale de l'HD chez les personnes âgées pourrait permettre de compenser le déclin du cortex préfrontal gauche impliqué dans la marche.

Le sens de la marche dans les différentes conditions de marche était toujours le même. Les participants étaient invités à commencer sur une ligne droite et marcher dans le sens inverse des aiguilles d'une montre imposant systématiquement des virages à gauche. Puisque le traitement de l'information visuelle est effectué par l'hémisphère controlatéral au champ visuel (Gazzaniga, 2000), il serait légitime de penser que l'augmentation de l'activité du cortex préfrontal droit serait due au sens de la marche. Néanmoins, une différence significative a été observée au niveau de cet hémisphère pour la condition de soustraction en position debout, condition qui n'implique pas de marche. L'observation d'une plus forte activation de l'HD ne peut donc s'expliquer uniquement par le fait que les participants tournent systématiquement à gauche plutôt qu'à droite.

De la même manière, l'activité préfrontale de l'HD était plus importante chez les personnes âgées pendant la condition de soustraction par rapport aux jeunes adultes. Puisque l'hémisphère gauche est impliqué dans les processus de calculs arithmétiques (Pope et al., 2015), l'explication selon laquelle l'hémisphère droit viendrait soutenir l'hémisphère gauche serait donc la plus probable.

2. AUTOMATICITE DE LA MARCHE

2.1. L'activité physique pour renforcer l'automatisme de la marche

Les résultats de l'étude 4 ont révélé des effets bénéfiques du programme de rééducation intensif basé sur l'exercice physique, nommé Sirocco, sur les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Au terme de ce programme, les patients avaient une diminution de l'activité préfrontale pendant la marche en ST. Outre la réduction d'activité préfrontale, les patients

avaient de meilleures performances de marche. Aucune différence significative n'a été observée pour la marche en DT, que ce soit au niveau de l'activité préfrontale ou des performances de marche, bien qu'il y ait des tendances à l'amélioration.

Cette diminution d'activité préfrontale suggère qu'après le programme, les patients sollicitent moins leurs ressources exécutives pour marcher. Ce résultat supporte l'idée qu'un programme d'entraînement physique améliore l'automatisme motrice (Maidan et al., 2017, 2018). L'activité physique va renforcer les connexions synaptiques et donc renforcer la communication neurale (Petzinger et al., 2013). La production motrice sera plus efficace. Par ailleurs, comme proposé précédemment, la diminution de l'activité préfrontale de l'HD pourrait suggérer un recours moins important de l'attention visuelle ou une compensation moins importante du cortex préfrontal droit.

De plus, les patients avaient de meilleures performances de marche, notamment une diminution du temps d'un cycle de marche. Un cycle de marche est composé d'une part de phases d'appui unipodal et d'autre part de phases d'appui bipodal. Réduire son temps de cycle de marche implique de réduire la phase d'appui bipodal. Cela signifierait que les patients se sentiraient donc plus confiants en leur équilibre pour rallonger leur proportion d'appui unipodal. Ces résultats sont en accord avec les études montrant l'efficacité des programmes d'entraînement physique sur la marche en ST (Allen et al., 2011; Intzandt et al., 2018; States et al., 2017).

Toutefois, le programme Sirocco n'a pas eu d'effet bénéfique sur la marche en DT. Il semblerait qu'un entraînement physique seul ne permette pas d'améliorer les capacités de marche en DT chez des patients parkinsoniens, ce qui n'est pas en accord avec des études précédentes (Maidan et al., 2018; Sipilä et al., 2021). Ce type d'entraînement est principalement fait pour améliorer les capacités physiques et donc d'augmenter la réserve posturale. Même constat sur les fonctions cognitives : aucune différence significative n'a été trouvée au niveau des tests cognitifs après le programme. Ce résultat n'est pas en accord avec les études montrant un effet bénéfique de l'activité physique sur la cognition (pour revue voir Intzandt et al., 2018). Une explication possible serait que les patients ne présentaient pas de déficits exécutifs majeurs à l'entrée dans le programme. Les tests neuropsychologiques utilisés dans notre étude ne sont peut-être pas suffisamment sensibles pour détecter une amélioration des performances chez des individus ne présentant pas de trouble exécutif.

Il est important de noter qu'après le programme Sirocco, aucune différence significative n'est observée entre les patients et les personnes âgées sans pathologie en situation de marche simple et en double tâche. Cela signifie que le programme Sirocco a permis de réduire l'activité préfrontale des patients, au point de retrouver une activité similaire à celle des âgées contrôles. Par ailleurs, les performances de marche sont également équivalentes entre les deux groupes. Ce résultat encourageant suggère que l'exercice physique intensif pourrait permettre aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson de retrouver des performances de marche similaires à des personnes âgées contrôles.

2.2. Intérêt de l'étude de la marche en simple tâche

La marche est le plus souvent étudiée en DT puisqu'elle sollicite les fonctions exécutives de par la réalisation simultanée de deux tâches concurrentes. Dans la mesure où le vieillissement affecte les fonctions exécutives et donc les capacités de DT, les différences au niveau de l'activité préfrontale entre les groupes étaient logiquement plutôt attendues en condition de DT plutôt qu'en ST. Pourtant, les résultats des études ont montré des différences significatives entre les groupes au cours de la marche en ST. Dès 55 ans, les personnes semblent recruter davantage de ressources cognitives pour réaliser une tâche de marche sans tâche additionnelle.

La marche est une activité qui oscille entre une exécution automatique et contrôlée. Le contrôle exécutif va mobiliser l'attention pour compléter et soutenir le versant automatique lors de situations complexes. L'activité préfrontale accrue chez les personnes plus âgées reflète le recours aux ressources exécutives en situation de marche en ST. Ce résultat indique que l'exécution de la marche devient moins automatique avec l'âge. La sollicitation du contrôle exécutif se fait lors d'une tâche de marche relativement facile.

L'augmentation de l'activité préfrontale peut refléter une diminution de l'efficacité neuronale mais également des déficits à un niveau plus inférieur. La marche est générée par la moelle spinale et le tronc cérébral qui vont traiter les signaux sensoriels mais également les schémas locomoteurs. Clark et al. (2014) ont montré que quand les sensations somato-sensorielles sont perturbées pendant la marche, l'activité préfrontale est plus importante. Ainsi, une personne ayant une diminution sensorielle aurait davantage besoin de mobiliser les ré-

gions préfrontales pendant la marche. Cela pourrait correspondre à une forme de compensation. L'étude de la marche en ST permettrait d'investiguer différents niveaux possibles de déficits. De surcroît, l'étude de la marche en DT pourrait fausser l'évaluation de l'effort cognitif de la marche. En effet, l'activité cérébrale pourrait également refléter la capacité d'un individu à réaliser deux tâches simultanément, indépendamment de la marche, et non la quantité de ressources nécessaires pour marcher (Clark, 2015).

Le fait que la marche en ST nécessite déjà des ressources cognitives peut suggérer que lors de situations plus complexes, comme en DT, un dépassement de la quantité de ressources cognitives pourrait survenir. En effet, les personnes âgées avaient une activité préfrontale plus importante et des performances de marche équivalentes aux jeunes adultes lors de la marche en ST. En situation de DT, l'activité préfrontale passe d'une activité bilatérale à unilatérale, avec dominance hémisphérique droite, accompagnée un déclin des performances de marche. Comme dit précédemment, il est possible que la charge cognitive générée par la DT ait provoqué un dépassement des ressources exécutives. Ces personnes-là seraient potentiellement plus à risque de chute, notamment dans des situations de marche complexe.

Les personnes jeunes-âgées avaient une activité préfrontale plus importante que les jeunes adultes pendant la marche en ST mais pas en DT. Dans les deux conditions, aucune différence au niveau des performances de marche n'a été observée. Si une activité préfrontale en ST accrue reflète une perte d'automatisme, celle-ci devrait être encore plus prononcée en DT. Les personnes jeunes-âgées vont devoir gérer la charge cognitive générée par la DT mais également compenser la perte d'automatisme. Or, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. En observant les moyennes de groupe sur la Figure 15, le groupe des adultes jeunes-âgés a une plus forte activité du cortex préfrontal par rapport à celle des jeunes adultes, bien que non significative. Cet effet serait peut-être apparu si les effets avaient été plus importants.

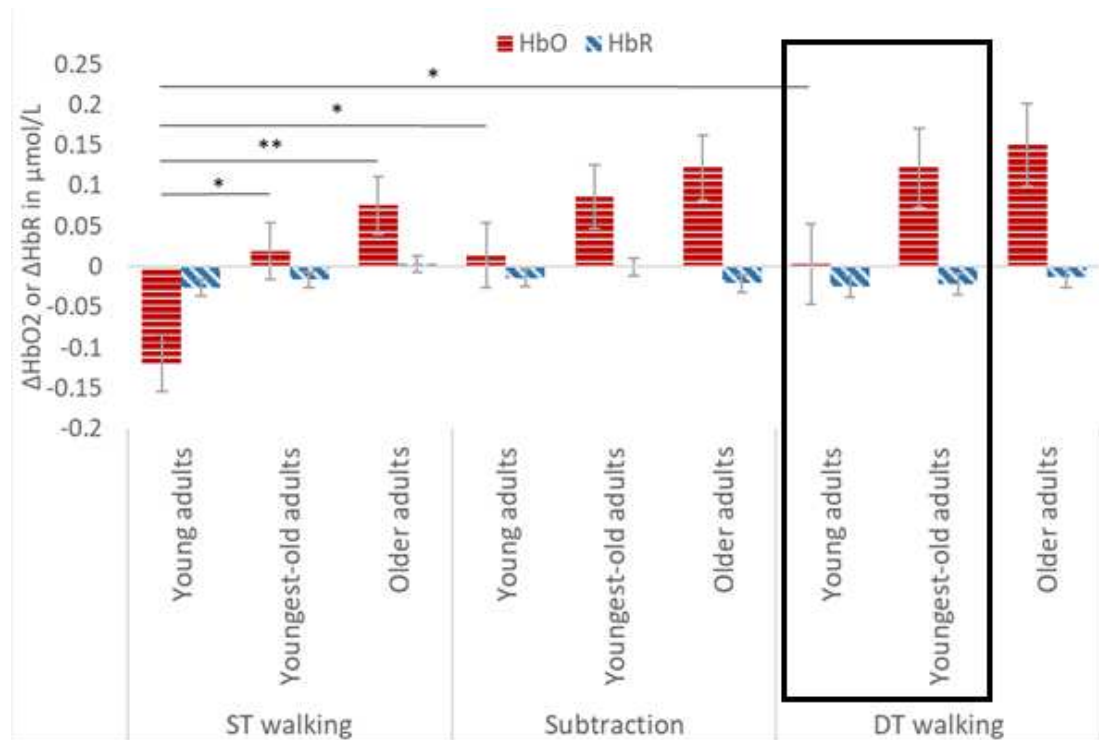


Figure 15 - Moyenne des Δ HbO₂ et Δ HbR chez les jeunes adultes, les adultes jeunes-âgés et les adultes âgées pour chaque condition (figure de l'étude 2)

Le risque de chute est, entre autres, lié à des difficultés à redistribuer les ressources cognitives pour pouvoir adapter sa posture en fonction de la situation. Si la situation de marche mais également la réalisation de la marche nécessitent des ressources exécutives, la surcharge cognitive peut survenir rapidement. Comme vu précédemment, il est possible d'adopter plusieurs stratégies pour réduire le risque de chute :

Améliorer les capacités exécutives afin de renforcer les performances exécutives mais aussi mieux distribuer les ressources en fonction de la difficulté de la situation

Augmenter la réserve posturale afin d'avoir les capacités physiques pour mieux appréhender les difficultés physiques imposées par les changements d'environnement de marche mais également réduire le contrôle volontaire exécutif pour réaliser les mouvements

L'étude de la marche en ST permettrait d'apporter des informations additionnelles concernant les effets du vieillissement cérébral sur la marche. Cette condition de marche, bien que considérée comme facile et n'impliquant pas les fonctions exécutives, permettrait d'étu-

dier le versant automatique de la marche. Une augmentation de l'activité préfrontale indiquerait un recours à un contrôle exécutif et attentionnel plus important et donc une diminution de l'automatisme d'exécution. Cette condition de marche aurait tout autant sa place que les paradigmes de DT pour l'étude de la marche. La ST permettrait de renseigner sur l'automatisme d'exécution alors que la DT sur la capacité à distribuer les ressources entre deux tâches.

LIMITES

Plusieurs limites sont à prendre en compte dans ce travail de thèse. La première est que l'âge des deux groupes de personnes âgées est continu (55-65 vs 65 et plus). Cette absence de séparation entre les deux groupes a pu lisser des résultats potentiellement significatifs dans l'un ou les deux groupes. Dans une future étude, il serait souhaitable de recruter des personnes plus jeunes, par exemple de 50 à 60 ans ou des personnes plus âgées, par exemple 70 et plus pour discriminer plus nettement les deux groupes. De plus, les antécédents de chutes éventuelles n'ont pas été pris en considération dans les analyses sachant qu'il existe des différences entre les groupes de chuteurs et non chuteurs (Beauchet et al., 2008).

Par ailleurs, l'une des limites de l'étude 4, portant sur les effets du programme de rééducation Sirocco dans la maladie de Parkinson est l'absence de groupe contrôle. Les patients sont leur propre contrôle et sont donc évalués 3 fois. Cela implique un risque d'apprentissage entre les différents temps d'évaluation. De plus, ces différentes mesures à cinq semaines d'intervalle soulèvent la question de la reproductibilité des données fNIRS. Les changements observés après le programme de rééducation peuvent être effectivement liés au programme lui-même mais aussi à des variations de mesure liées à l'outil. Malgré tout, un travail en cours de publication semblent indiquer qu'il y ait une reproductibilité modérée, voire excellente, entre les différentes mesures fNIRS espacées de cinq semaines (Ranchet et al., soumis).

Toujours concernant l'étude sur le programme de rééducation Sirocco, les résultats sont à prendre avec précaution au vu de la taille de l'échantillon. Les sessions du programme de rééducation Sirocco étaient composées de 8 à 10 personnes. Il n'était pas possible de recruter plus de deux personnes par session. Egalement, les patients étant leur propre contrôle, il s'écoulait plus de 10 semaines pour recueillir les données complètes d'un seul patient. Les contraintes temporelles imposées par la thèse, additionnées à celle de la crise sanitaire liée au COVID-19, ne nous ont pas permis d'inclure plus de patients.

De plus, pour que les participants puissent marcher en continu sur une période de 30 secondes sans effectuer de demi-tour, les contraintes logistiques nous ont imposé de proposer un parcours de forme ovale, composé de deux lignes droites et deux demi-cercles. Cette forme a pu engendrer des résultats différents de ceux que l'on aurait pu enregistrer avec un tracé composé d'une seule ligne droite. Les trajectoires en courbe impliquent un ajustement

postural plus soutenu car la séquence de pas n'est pas symétrique comparativement à une ligne droite. De même, avec ce type de trajectoire, les effets de la DT sont plus importants que sur une ligne droite (Gordt et al., 2019). Les courbes nécessitent un plus grand contrôle postural, exécutif et attentionnel et vont donc rajouter de la difficulté à la tâche de marche. Pour des analyses futures, il serait intéressant de dissocier les deux types de trajectoires.

L'enregistrement de l'activité cérébrale s'est limité à la région préfrontale. Or, les mécanismes de compensation peuvent se produire dans d'autres régions cérébrales (Huang et al., 2012). Ainsi, une absence de différence significative entre les deux groupes au niveau préfrontal ne signifie pas qu'il n'y ait pas eu une compensation dans une autre région. Etant limité en nombre d'optodes, nous avons fait le choix de nous concentrer uniquement sur le cortex préfrontal. Il serait intéressant de mesurer, par exemple, les régions pariétales afin d'avoir un aperçu de la sollicitation des réseaux attentionnels pour la marche et notamment en situation complexe.

Pour finir, la dernière limite concerne la condition de marche en double tâche dite « facile » (comptage à voix haute) que nous avons utilisée dans les différentes études. Cette condition avait été proposée pour d'abord contrôler les artéfacts de parole liés à la tâche de soustraction à voix haute mais surtout pour manipuler les niveaux de difficultés. Cela permettait de mieux comprendre les mécanismes de compensation en fonction de l'exigence de la tâche. Cependant, suite aux études 1 (sur les jeunes adultes) et 3 (sur les personnes âgées), nous avons constaté que la condition marche en DT comptage était la condition qui générait une activité préfrontale élevée, bien que non significatives comparativement à la DT difficile (soustraction) et marche en ST. Deux explications sont possibles : 1) la fNIRS ne permet pas de discriminer la charge cognitive entre les deux conditions de DT (facile vs. difficile) ou bien 2) la tâche de comptage à voix haute générait un flux rapide et constant de parole. Compter étant plus facile que de soustraire, les participants généraient un nombre de réponses beaucoup plus important pouvant provoquer des artéfacts importants liés aux mouvements de la mâchoire (Schecklmann et al., 2017). Dans l'étude 2, les personnes âgées avaient une augmentation de l'activité préfrontale ainsi qu'une diminution des performances de marche en DT difficile, il aurait été intéressant de comparer ces résultats à une DT facile afin de tester le seuil des ressources disponibles des personnes âgées.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse avait pour objectif de mieux comprendre l'évolution de l'activité préfrontale pendant la marche au cours du vieillissement normal et avec la survenue d'une pathologie de type Parkinson. L'activité préfrontale reflète le recours aux ressources exécutives, une augmentation importante de cette activité peut traduire une compensation des effets délétères du vieillissement. Les différentes études ont montré que ce mécanisme de compensation semble suivre une trajectoire linéaire. Plus les déficits liés à l'âge ou la pathologie sont présents, plus le besoin de compensation est important. Ainsi, nous avons observé une augmentation progressive de l'activité préfrontale avec un maintien des performances de marche pendant la marche en simple tâche. Cette compensation se fait principalement au niveau du cortex préfrontal droit. Toutefois, la compensation a ses limites et peut atteindre un seuil à partir duquel, le maintien des performances n'est plus possible, même en présence d'une suractivation préfrontale. Une situation difficile de double tâche peut engendrer un dépassement des ressources cognitives des personnes âgées se traduisant par une dégradation, bien que subtile, de la performance de marche.

Il est notamment possible de réduire cette suractivation chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson en renforçant l'automatisme de la marche grâce à un programme d'activité physique intensif. Cette automatisme peut être mesurée en utilisant une condition de marche en simple tâche. Si une activité préfrontale accrue est observée pendant cette condition, cela pourrait signifier que les personnes âgées pourraient se retrouver en difficulté lors de situations de marche plus complexes.

A l'issue de cette thèse, il est possible de formuler plusieurs axes de recommandations pour la prise en charge du risque de chute. Tout d'abord, les modifications au niveau comportemental de la marche sont précédées par des modifications au niveau de l'activité cérébrale. Il serait alors important de privilégier l'utilisation des outils neurophysiologiques afin de détecter précocement les personnes à risque de chute. De plus, il serait plus adéquat d'utiliser des paramètres spatio-temporels, tels que des coefficients de variation, sensibles aux changements subtiles de la performance de marche. Pour l'évaluation de la marche et potentiellement du risque de chute, une situation de marche en simple tâche peut également apporter des résultats pertinents et complémentaires à ceux d'une situation en double tâche. Enfin,

comme pour le vieillissement de manière générale, la pratique d'activité physique va influencer positivement les effets néfastes du vieillissement sur la marche.

Il serait intéressant de poursuivre ces travaux en mettant en place un suivi des participants pour recueillir d'éventuelles chutes qui seraient survenues après leur participation. Cela permettrait de valider l'hypothèse selon laquelle des personnes à risque de chute pourraient être identifiées à partir de leur activité préfrontale. Ainsi, l'utilisation de mesures neurophysiologiques serait fort utile dans la prise en charge des patients à risque de chute afin de détecter ce risque le plus précocement possible.

Cette thèse a étudié les changements d'activité préfrontale associés à l'âge et à la pathologie. D'autres études pourraient inclure des tranches d'âge plus jeunes dans le but d'étudier l'évolution de la marche au cours du temps et sa traduction au niveau de l'activité préfrontale. Il serait intéressant d'explorer jusqu'à quel âge le recours au contrôle exécutif est nécessaire. L'automatisation de la marche s'acquiert avec la maturation du système locomoteur et nerveux autour de 8 ans. Il serait intéressant de vérifier si le contrôle est au plus bas à cet âge-là. L'activité préfrontale pendant la marche pourrait potentiellement suivre une courbe en « U » au cours du développement avec une accentuation plus importante lors de l'apprentissage de la marche, plus faible à l'âge adulte puis de nouveau plus forte au cours du vieillissement. Des études longitudinales et développementales seraient nécessaires pour répondre à ces interrogations. Cela permettrait de fournir un continuum développemental complet sur l'implication du contrôle exécutif.

Une des interprétations possibles de l'augmentation de l'activité préfrontale dans l'HD est la compensation de troubles visuo-moteurs et attentionnels. Une piste à explorer serait de mesurer les stratégies d'exploration visuelle des personnes âgées, à l'aide d'un oculomètre pendant la tâche de marche afin de vérifier si, en effet, elles diffèrent de celles des jeunes adultes.

De plus, les résultats concernant la contribution des facteurs physique et cognitif sur le niveau d'activité cérébrale n'ont pas permis de tirer des conclusions significatives. Les questionnaires concernant le niveau d'activité physique sont subjectifs et ne reflètent peut-être pas le niveau réel des personnes âgées. D'autres analyses sont prévues afin de comparer différents profils de personnes âgées (actifs vs. non actifs et bon niveau exécutif vs. faible niveau

exécutif). Toutefois, la meilleure manière de déterminer le niveau d'activité physique d'une personne est de le mesurer à l'aide d'un accéléromètre porté pendant une semaine par exemple (Arnardottir et al., 2016).

Pour aller plus loin, une étude pourrait s'intéresser à mettre les personnes âgées dans des situations encore plus écologiques avec des situations plus réalistes. Une étude préliminaire pourrait identifier à travers des questionnaires, les situations de marche les plus redoutées pour les personnes âgées afin de les recréer dans des laboratoires avec des niveaux de difficultés croissantes. Par exemple, une situation de marche dans un centre commercial avec une densité d'individus plus ou moins élevée pourrait être testée. Il serait possible d'utiliser des simulateurs piétons ou encore de la réalité virtuelle pour manipuler le nombre de personnes se déplaçant dans un espace. Cela permettrait de proposer des observations et des entraînements spécifiques dans des environnements variés à différentes populations.

RÉFÉRENCES

- Ahlskog, J. E. (2018). Aerobic Exercise : Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(3), 360-372. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.015>
- Allen, N. E., Sherrington, C., Paul, S. S., & Canning, C. G. (2011). Balance and falls in Parkinson's disease : A meta-analysis of the effect of exercise and motor training. *Movement Disorders*, 26(9), 1605-1615. <https://doi.org/10.1002/mds.23790>
- Al-Yahya, E., Dawes, H., Smith, L., Dennis, A., Howells, K., & Cockburn, J. (2011). Cognitive motor interference while walking : A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 715-728. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.08.008>
- Al-Yahya, E., Mahmoud, W., Meester, D., Esser, P., & Dawes, H. (2019). Neural Substrates of Cognitive Motor Interference During Walking; Peripheral and Central Mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00536>
- Alzahrani, H., & Venneri, A. (2018). Cognitive Rehabilitation in Parkinson's Disease : A Systematic Review. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(2), 233-245. <https://doi.org/10.3233/JPD-171250>
- Amboni, M., Barone, P., & Hausdorff, J. M. (2013). Cognitive contributions to gait and falls : Evidence and implications: Cognitive Contributions To Gait and Falls. *Movement Disorders*, 28(11), 1520-1533. <https://doi.org/10.1002/mds.25674>
- Ambrose, A. F., Paul, G., & Hausdorff, J. M. (2013). Risk factors for falls among older adults : A review of the literature. *Maturitas*, 75(1), 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.009>
- Angel, L., & Isingrini, M. (2015). Le vieillissement neurocognitif : Entre pertes et compensation. *L'Année Psychologique*, 115(02), 289-324. <https://doi.org/10.4074/S0003503314000104>

- Anguera, J. A., Reuter-Lorenz, P. A., Willingham, D. T., & Seidler, R. D. (2010). Contributions of Spatial Working Memory to Visuomotor Learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(9), 1917-1930. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21351>
- Arnardottir, N. Y., Koster, A., Van Domelen, D. R., Brychta, R. J., Caserotti, P., Eiriksdottir, G., Sverrisdottir, J. E., Sigurdsson, S., Johannsson, E., Chen, K. Y., Gudnason, V., Harris, T. B., Launer, L. J., & Sveinsson, T. (2016). Association of change in brain structure to objectively measured physical activity and sedentary behavior in older adults : Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Behavioural brain research*, 296, 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.005>
- Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). Working Memory : The Multiple-Component Model. In A. Miyake & P. Shah (Éds.), *Models of Working Memory* (p. 28-61). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139174909.005>
- Bakeman, R. (2005). Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behavior Research Methods*, 37(3), 379-384. <https://doi.org/10.3758/BF03192707>
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2009). Parkinson's disease : The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, 45(8), 915-921. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.11.010>
- Beauchet, O., Annweiler, C., Allali, G., Berrut, G., Herrmann, F. R., & Dubost, V. (2008). Recurrent Falls and Dual Task-Related Decrease in Walking Speed : Is There a Relationship? *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(7), 1265-1269. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01766.x>
- Beauchet, O., & Berrut, G. (2006). Marche et double tâche : Définition, intérêts et perspectives chez le sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 4(3), 215-225.
- Beurskens, R., & Bock, O. (2012). Age-Related Deficits of Dual-Task Walking : A Review. *Neural Plasticity*, 2012, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/131608>
- Beurskens, R., Helmich, I., Rein, R., & Bock, O. (2014). Age-related changes in prefrontal activity during walking in dual-task situations : A fNIRS study. *International Journal of Psychophysiology*, 92(3), 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.03.005>

- Beurskens, R., Steinberg, F., Antoniewicz, F., Wolff, W., & Granacher, U. (2016). *Neural Correlates of Dual-Task Walking : Effects of Cognitive versus Motor Interference in Young Adults* [Research article]. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2016/8032180>
- Bhandari, A., Radhu, N., Farzan, F., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2016). A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *127*(8), 2834-2845. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.363>
- Blake, A. J., Morgan, K., Bendall, M. J., Dallosso, H., EBRAHIM, S. B. J., Arie, T. H. D., Fentem, P. H., & Bassey, E. J. (1988). FALLS BY ELDERLY PEOPLE AT HOME : PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS. *Age and Ageing*, *17*(6), 365-372. <https://doi.org/10.1093/ageing/17.6.365>
- Ble, A., Volpato, S., Zuliani, G., Guralnik, J. M., Bandinelli, S., Lauretani, F., Bartali, B., Maraldi, C., Fellin, R., & Ferrucci, L. (2005). Executive function correlates with walking speed in older persons : The InCHIANTI study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(3), 410-415.
- Brigadoi, S., Ceccherini, L., Cutini, S., Scarpa, F., Scatturin, P., Selb, J., Gagnon, L., Boas, D. A., & Cooper, R. J. (2014). Motion artifacts in functional near-infrared spectroscopy : A comparison of motion correction techniques applied to real cognitive data. *NeuroImage*, *85*, 181-191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.082>
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). An investigation of the phenomenon of "set" in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *3*(2), 152-161. <https://doi.org/10.1002/mds.870030207>
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(1), 30-40. <https://doi.org/10.1038/nrn1809>
- BYERS, J. C. (1989). Traditional and Raw Task Load Index (TLX) Correlations : Are paired comparisons necessary? *Advances in Industrial Ergonomics and Safety I: Taylor and Francis*. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10006466582/>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults : The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85-100. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.1.85>

- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and Task-specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory, Visual Attention and Episodic Retrieval. *Cerebral Cortex*, 14(4), 364-375. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg133>
- Cadore, E. L., Rodríguez-Mañas, L., Sinclair, A., & Izquierdo, M. (2013). Effects of Different Exercise Interventions on Risk of Falls, Gait Ability, and Balance in Physically Frail Older Adults: A Systematic Review. *Rejuvenation Research*, 16(2), 105-114. <https://doi.org/10.1089/rej.2012.1397>
- Calso, C., Besnard, J., & Allain, P. (2016). Le vieillissement normal des fonctions cognitives frontales. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 14(1), 77-85. <https://doi.org/10.1684/pnv.2016.0586>
- Camicioli, R., Howieson, D., Oken, B., Sexton, G., & Kaye, J. (1998). Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*, 50(5), 1496-1498. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1496>
- Cao, Z.-B., Maeda, A., Shima, N., Kurata, H., & Nishizono, H. (2007). The Effect of a 12-week Combined Exercise Intervention Program on Physical Performance and Gait Kinematics in Community-dwelling Elderly Women. *Journal of PHYSIOLOGICAL ANTHROPOLOGY*, 26(3), 325-332. <https://doi.org/10.2114/jpa2.26.325>
- Cegarra, J., & Morgado, N. (2009). Étude des propriétés de la version francophone du NASA-TLX. *Communication présentée à la cinquième édition du colloque de psychologie ergonomique (Epique)*.
- Chatrian, G. E., Lettich, E., & Nelson, P. L. (1985). Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities. *American Journal of EEG Technology*, 25(2), 83-92. <https://doi.org/10.1080/00029238.1985.11080163>
- Chopra, S., Shaw, M., Shaw, T., Sachdev, P. S., Anstey, K. J., & Cherbuin, N. (2018). More highly myelinated white matter tracts are associated with faster processing speed in healthy adults. *NeuroImage*, 171, 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.069>

- Christoforetti, G., Andrade, L. P., Beinotti, F., & Borges, G. (2014). Cognition and dual-task performance in older adults with Parkinson's and Alzheimer's disease. *International Journal of General Medicine*, 7, 383-388. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S65803>
- Clark, D. J. (2015). Automaticity of walking : Functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00246>
- Clark, D. J., Christou, E. A., Ring, S. A., Williamson, J. B., & Doty, L. (2014). Enhanced Somatosensory Feedback Reduces Prefrontal Cortical Activity During Walking in Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(11), 1422-1428. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu125>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D. X., Hu, L., & Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(11), 1166-1170. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166>
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults : A Meta-Analytic Study. *Psychological Science*, 14(2), 125-130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
- Collette, F., & Salmon, E. (2014). Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychologie Française*, 59(1), 41-58. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2013.03.006>
- Courtine, G., & Schieppati, M. (2003). Human walking along a curved path. I. Body trajectory, segment orientation and the effect of vision. *European Journal of Neuroscience*, 18(1), 177-190. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02736.x>
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J.,

- Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., ... Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, *134*(6), 1591-1609. <https://doi.org/10.1093/brain/awr039>
- Dahlin, E., Neely, A. S., Larsson, A., Bäckman, L., & Nyberg, L. (2008). Transfer of Learning After Updating Training Mediated by the Striatum. *Science*, *320*(5882), 1510-1512. <https://doi.org/10.1126/science.1155466>
- De Beni, R., & Palladino, P. (2004). Decline in working memory updating through ageing : Intrusion error analyses. *Memory*, *12*(1), 75-89. <https://doi.org/10.1080/09658210244000568>
- Desjardins-Crépeau, L., Berryman, N., Fraser, S. A., Vu, T. T. M., Kergoat, M.-J., Li, K. Z., Bosquet, L., & Bherer, L. (2016). Effects of combined physical and cognitive training on fitness and neuropsychological outcomes in healthy older adults. *Clinical Interventions in Aging*, *11*, 1287-1299. <https://doi.org/10.2147/CIA.S115711>
- de Souza Fortaleza, A. C., Mancini, M., Carlson-Kuhta, P., King, L. A., Nutt, J. G., Chagas, E. F., Junior, I. F. F., & Horak, F. B. (2017). Dual task interference on postural sway, postural transitions and gait in people with Parkinson's disease and freezing of gait. *Gait & posture*, *56*, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.05.006>
- Dietz, V. (2003). Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clinical Neurophysiology*, *114*(8), 1379-1389. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00120-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00120-2)
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease : A review. *Journal of Neuropsychology*, *7*(2), 193-224. <https://doi.org/10.1111/jnp.12028>
- Doi, T., Makizako, H., Shimada, H., Park, H., Tsutsumimoto, K., Uemura, K., & Suzuki, T. (2013). Brain activation during dual-task walking and executive function among older adults with mild cognitive impairment : A fNIRS study. *Aging Clinical and Experimental Research*, *25*(5), 539-544. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0119-5>
- Duchesne, C., Lungu, O., Nadeau, A., Robillard, M. E., Boré, A., Bobeuf, F., Lafontaine, A. L., Gheysen, F., Bherer, L., & Doyon, J. (2015). Enhancing both motor and cognitive functioning in Parkinson's disease : Aerobic exercise as a rehabilitative intervention. *Brain and Cognition*, *99*, 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.07.005>

- Duncan, A., Meek, J. H., Clemence, M., Elwell, C. E., Fallon, P., Tyszczuk, L., Cope, M., & Delpy, D. T. (1996). Measurement of Cranial Optical Path Length as a Function of Age Using Phase Resolved Near Infrared Spectroscopy. *Pediatric Research*, 39(5), 889-894. <https://doi.org/10.1203/00006450-199605000-00025>
- Eggenberger, P., Wolf, M., Schumann, M., & de Bruin, E. D. (2016). Exergame and Balance Training Modulate Prefrontal Brain Activity during Walking and Enhance Executive Function in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00066>
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(4), 229-237. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00351-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00351-X)
- Etienne, V., Marin-Lamellet, C., & Laurent, B. (2008). Évolution du contrôle exécutif au cours du vieillissement normal. *Revue Neurologique*, 164(12), 1010-1017. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.03.021>
- Fama, R., & Sullivan, E. V. (2002). Motor Sequencing in Parkinson's Disease : Relationship to Executive Function and Motor Rigidity. *Cortex*, 38(5), 753-767. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70042-X)
- Feng, Y.-S., Yang, S.-D., Tan, Z.-X., Wang, M.-M., Xing, Y., Dong, F., & Zhang, F. (2020). The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sciences*, 245, 117345. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117345>
- Fisher, B. E., Wu, A. D., Salem, G. J., Song, J. E., Lin, C.-H. (Janice), Yip, J., Cen, S., Gordon, J., Jakowec, M., & Petzinger, G. (2008). The Effect of Exercise Training in Improving Motor Performance and Corticomotor Excitability in Persons With Early Parkinson's Disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(7), 1221-1229. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.01.013>
- Fraser, S. A., Dupuy, O., Pouliot, P., Lesage, F., & Bherer, L. (2016). Comparable cerebral oxygenation patterns in younger and older adults during dual-task walking with increasing load. *Frontiers in aging neuroscience*, 8.
- Fraser, S. A., Li, K. Z.-H., Berryman, N., Desjardins-Crépeau, L., Lussier, M., Vadaga, K., Lehr, L., Minh Vu, T. T., Bosquet, L., & Bherer, L. (2017). Does Combined Physical and Cognitive

- Training Improve Dual-Task Balance and Gait Outcomes in Sedentary Older Adults? *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 688. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00688>
- Fritz, S., & Lusardi, M. (2009). White paper : « walking speed: the sixth vital sign ». *Journal of Geriatric Physical Therapy* (2001), 32(2), 46-49.
- Funahashi, S., & Andreau, J. M. (2013). Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology-Paris*, 107(6), 471-482. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.05.001>
- Gagnon, L., Cooper, R. J., Yücel, M. A., Perdue, K. L., Greve, D. N., & Boas, D. A. (2012). Short separation channel location impacts the performance of short channel regression in NIRS. *Neuroimage*, 59(3), 2518-2528.
- Gagnon, L., Perdue, K., Greve, D. N., Goldenholz, D., Kaskhedikar, G., & Boas, D. A. (2011). Improved recovery of the hemodynamic response in diffuse optical imaging using short optode separations and state-space modeling. *NeuroImage*, 56(3), 1362-1371. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.001>
- Gazzaniga, M. S. (2000). Cerebral specialization and interhemispheric communication : Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain*, 123(7), 1293-1326. <https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1293>
- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Neurology*, 16(11), 877-897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)
- Godde, B., & Voelcker-Rehage, C. (2010). More Automation and Less Cognitive Control of Imagined Walking Movements in High- Versus Low-Fit Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2, 139. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00139>
- Godde, B., & Voelcker-Rehage, C. (2017). Cognitive Resources Necessary for Motor Control in Older Adults Are Reduced by Walking and Coordination Training. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 156. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00156>

- Gordt, K., Müller, C., Gerhardy, T., & Schwenk, M. (2019). [Influence of dual-tasking on straight ahead and curved walking in older adults]. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 52(7), 673-679. <https://doi.org/10.1007/s00391-018-01482-3>
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), 491-505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>
- Hackney, M. E., & Earhart, G. M. (2010). The effects of a secondary task on forward and backward walking in Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(1), 97-106. <https://doi.org/10.1177/1545968309341061>
- Hamacher, D., Herold, F., Wiegel, P., Hamacher, D., & Schega, L. (2015a). Brain activity during walking : A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 310-327.
- Hamacher, D., Herold, F., Wiegel, P., Hamacher, D., & Schega, L. (2015b). Brain activity during walking : A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 310-327. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.002>
- Harada, C. N., Love, M. C. N., & Triebel, K. L. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737-752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Hart, S. G. (2016). Nasa-Task Load Index (NASA-TLX); 20 Years Later: *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*. <https://doi.org/10.1177/154193120605000909>
- Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). Development of NASA-TLX (Task Load Index) : Results of empirical and theoretical research. In *Advances in psychology* (Vol. 52, p. 139-183). Elsevier.
- Hausdorff, J. M. (2005). Gait variability : Methods, modeling and meaning. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-2-19>
- Hausdorff, J. M., Cudkovicz, M. E., Firtion, R., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1998). Gait variability and basal ganglia disorders : Stride-to-stride variations of gait cycle timing in parkinson's disease and Huntington's disease. *Movement Disorders*, 13(3), 428-437. <https://doi.org/10.1002/mds.870130310>

- Hawkins, K. A., Fox, E. J., Daly, J. J., Rose, D. K., Christou, E. A., McGuirk, T. E., Otzel, D. M., Butera, K. A., Chatterjee, S. A., & Clark, D. J. (2018). Prefrontal over-activation during walking in people with mobility deficits : Interpretation and functional implications. *Human Movement Science, 59*, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2018.03.010>
- Herman, T., Giladi, N., Gruendlinger, L., & Hausdorff, J. M. (2007). Six Weeks of Intensive Treadmill Training Improves Gait and Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease : A Pilot Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 88*(9), 1154-1158. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.05.015>
- Herman, T., Mirelman, A., Giladi, N., Schweiger, A., & Hausdorff, J. M. (2010). Executive Control Deficits as a Prodrome to Falls in Healthy Older Adults : A Prospective Study Linking Thinking, Walking, and Falling. *The Journals of Gerontology: Series A, 65A*(10), 1086-1092. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq077>
- Herold, F., Wiegel, P., Scholkmann, F., & Müller, N. G. (2018). Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) Neuroimaging in Exercise–Cognition Science : A Systematic, Methodology-Focused Review. *Journal of Clinical Medicine, 7*(12), 466. <https://doi.org/10.3390/jcm7120466>
- Herold, F., Wiegel, P., Scholkmann, F., Thiers, A., Hamacher, D., & Schega, L. (2017). Functional near-infrared spectroscopy in movement science : A systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. *Neurophotonics, 4*(4), 041403.
- Hill, A., Bohil, C., Lewis, J., & Neider, M. (2013). Prefrontal Cortex Activity During Walking While Multitasking : An fNIR Study. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting, 57*(1), 1224-1228. <https://doi.org/10.1177/1541931213571272>
- Hoang, I., Ranchet, M., Derollepot, R., Moreau, F., & Paire-Ficout, L. (2020). Measuring the Cognitive Workload During Dual-Task Walking in Young Adults : A Combination of Neurophysiological and Subjective Measures. *Frontiers in Human Neuroscience, 14*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.592532>
- Holtzer, R., Mahoney, J. R., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Verghese, J. (2011). FNIRS study of walking and walking while talking in young and old individuals. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 66*(8), 879-887.

- Holtzer, R., Verghese, J., Xue, X., & Lipton, R. B. (2006). Cognitive processes related to gait velocity : Results from the Einstein aging study. *Neuropsychology*, *20*(2), 215-223. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.2.215>
- Howell, D. C. (2013). *Statistical methods for psychology* (8th ed). Wadsworth Cengage Learning.
- Huang, C.-M., Polk, T. A., Goh, J. O., & Park, D. C. (2012). Both left and right posterior parietal activations contribute to compensatory processes in normal aging. *Neuropsychologia*, *50*(1), 55-66. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.022>
- Huppert, T. J. (2016). Commentary on the statistical properties of noise and its implication on general linear models in functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*, *3*(1). <https://doi.org/10.1117/1.NPh.3.1.010401>
- Intzandt, B., Beck, E. N., & Silveira, C. R. A. (2018). The effects of exercise on cognition and gait in Parkinson's disease : A scoping review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *95*, 136-169. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.018>
- Izzetoglu, M., & Holtzer, R. (2020). Effects of Processing Methods on fNIRS Signals Assessed During Active Walking Tasks in Older Adults. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 1-1. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2020.2970407>
- Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. Prentice-Hall.
- Kelly, N. A., Wood, K. H., Allendorfer, J. B., Ford, M. P., Bickel, C. S., Marstrander, J., Amara, A. W., Anthony, T., Bamman, M. M., & Skidmore, F. M. (2017). High-Intensity Exercise Acutely Increases Substantia Nigra and Prefrontal Brain Activity in Parkinson's Disease. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *23*, 6064-6071. <https://doi.org/10.12659/MSM.906179>
- Kelly, V. E., Janke, A. A., & Shumway-Cook, A. (2010). Effects of instructed focus and task difficulty on concurrent walking and cognitive task performance in healthy young adults. *Experimental Brain Research*, *207*(1), 65-73. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2429-6>

- Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity : Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 51*(1). [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2008/018\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2008/018))
- Knaepen, K., Marusic, U., Crea, S., Rodríguez Guerrero, C. D., Vitiello, N., Pattyn, N., Mairesse, O., Lefeber, D., & Meeusen, R. (2015). Psychophysiological response to cognitive workload during symmetrical, asymmetrical and dual-task walking. *Human Movement Science, 40*, 248-263. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2015.01.001>
- Kocsis, L., Herman, P., & Eke, A. (2006). The modified Beer–Lambert law revisited. *Physics in Medicine and Biology, 51*(5), N91-N98. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/5/N02>
- Kressig, R. W., Herrmann, F. R., Grandjean, R., Michel, J.-P., & Beauchet, O. (2008). Gait variability while dual-tasking : Fall predictor in older inpatients? *Aging Clinical and Experimental Research, 20*(2), 123-130. <https://doi.org/10.1007/BF03324758>
- Kuznetsova, K. A., Maniega, S. M., Ritchie, S. J., Cox, S. R., Storkey, A. J., Starr, J. M., Wardlaw, J. M., Deary, I. J., & Bastin, M. E. (2016). Brain white matter structure and information processing speed in healthy older age. *Brain Structure and Function, 221*(6), 3223-3235. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1097-5>
- la Fougère, C., Zwergal, A., Rominger, A., Förster, S., Fesl, G., Dieterich, M., Brandt, T., Strupp, M., Bartenstein, P., & Jahn, K. (2010). Real versus imagined locomotion : A [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *NeuroImage, 50*(4), 1589-1598. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.060>
- Lamotte, G., Rafferty, M. R., Prodoehl, J., Kohrt, W. M., Comella, C. L., Simuni, T., & Corcos, D. M. (2015). Effects of Endurance Exercise Training on The Motor and Non-Motor Features of Parkinson’s Disease : A Review. *Journal of Parkinson’s Disease, 5*(1), 21-41. <https://doi.org/10.3233/JPD-140425>
- Langenecker, S. A., & Nielson, K. A. (2003). Frontal recruitment during response inhibition in older adults replicated with fMRI. *NeuroImage, 20*(2), 1384-1392. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00372-0](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00372-0)

- Langlois, F., Vu, T. T. M., Chassé, K., Dupuis, G., Kergoat, M.-J., & Bherer, L. (2013). Benefits of Physical Exercise Training on Cognition and Quality of Life in Frail Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series B*, *68*(3), 400-404. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbs069>
- Li, S.-C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification : A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. *Cognitive Neurosci Memory*.
- Li, S.-C., Lindenberger, U., & Sikström, S. (2001). Aging cognition : From neuromodulation to representation. *Trends in Cognitive Sciences*, *5*(11), 479-486. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01769-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01769-1)
- Li, Z., Wang, T., Liu, H., Jiang, Y., Wang, Z., & Zhuang, J. (2020). Dual-task training on gait, motor symptoms, and balance in patients with Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, *34*(11), 1355-1367. <https://doi.org/10.1177/0269215520941142>
- Lin, M.-I. B., & Huang, Y.-P. (2017). The impact of walking while using a smartphone on pedestrians' awareness of roadside events. *Accident Analysis & Prevention*, *101*, 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2017.02.005>
- Lin, M.-I. B., & Lin, K.-H. (2016). Walking while Performing Working Memory Tasks Changes the Prefrontal Cortex Hemodynamic Activations and Gait Kinematics. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00092>
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Graf, P., Beattie, B. L., Ashe, M. C., & Handy, T. C. (2010). Resistance Training and Executive Functions : A 12-Month Randomized Controlled Trial. *Archives of Internal Medicine*, *170*(2), 170-178. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.494>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell*, *153*(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Lu, C.-F., Liu, Y.-C., Yang, Y.-R., Wu, Y.-T., & Wang, R.-Y. (2015). Maintaining Gait Performance by Cortical Activation during Dual-Task Interference : A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *PLOS ONE*, *10*(6), e0129390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129390>

- Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., & Gustafson, Y. (1997). "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. *The Lancet*, 349(9052), 617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)24009-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)24009-2)
- Ma, L., Mi, T.-M., Jia, Q., Han, C., Chhetri, J. K., & Chan, P. (2020). Gait variability is sensitive to detect Parkinson's disease patients at high fall risk. *International Journal of Neuroscience*, 0(0), 1-13. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1849189>
- Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Denny, L. L., Hawk, T. C., Gottlob, L. R., & Coleman, R. E. (1999). Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Human Brain Mapping*, 7(2), 115-135. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)7:2<115::AID-HBM5>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)7:2<115::AID-HBM5>3.0.CO;2-N)
- Maidan, I., Fahoum, F., Shustak, S., Gazit, E., Patashov, D., Tchertov, D., Giladi, N., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2019). Changes in event-related potentials during dual task walking in aging and Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 130(2), 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.019>
- Maidan, I., Nieuwhof, F., Bernad-Elazari, H., Bloem, B. R., Giladi, N., Hausdorff, J. M., Claassen, J. A. H. R., & Mirelman, A. (2018). Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(3), 200-208. <https://doi.org/10.1177/1545968318763750>
- Maidan, I., Nieuwhof, F., Bernad-Elazari, H., Reelick, M. F., Bloem, B. R., Giladi, N., Deutsch, J. E., Hausdorff, J. M., Claassen, J. A. H., & Mirelman, A. (2016). The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking Among Patients With Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(10), 963-971. <https://doi.org/10.1177/1545968316650426>
- Maidan, I., Rosenberg-Katz, K., Jacob, Y., Giladi, N., Deutsch, J. E., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2016). Altered brain activation in complex walking conditions in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 25, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.025>

- Maidan, I., Rosenberg-Katz, K., Jacob, Y., Giladi, N., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2017). Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease. *Neurology*, *89*(17), 1804-1810. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004576>
- Manor, B., Zhou, J., Harrison, R., Lo, O.-Y., Trivison, T. G., Hausdorff, J. M., Pascual-Leone, A., & Lipsitz, L. (2018). TDCS may improve cognitive-motor function in functionally-limited older adults. *Neurorehabilitation and neural repair*, *32*(9), 788-798. <https://doi.org/10.1177/1545968318792616>
- Martins, R., Joannette, Y., & Monchi, O. (2015). The implications of age-related neurofunctional compensatory mechanisms in executive function and language processing including the new Temporal Hypothesis for Compensation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00221>
- Marusic, U., Verghese, J., & Mahoney, J. R. (2018). Cognitive-Based Interventions to Improve Mobility : A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, *19*(6), 484-491.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.02.002>
- Mattay, Venkata. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., Meyer-Lindenberg, A., Goldberg, T. E., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, *392*(1), 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.09.025>
- McKinley, J. W., Shi, Z., Kawikova, I., Hur, M., Bamford, I. J., Devi, S. P. S., Vahedipour, A., Darvas, M., & Bamford, N. S. (2019). Dopamine Deficiency Reduces Striatal Cholinergic Interneuron Function in Models of Parkinson's Disease. *Neuron*, *103*(6), 1056-1072.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.013>
- Meester, D., Al-Yahya, E., Dawes, H., Martin-Fagg, P., & Piñon, C. (2014). Associations between prefrontal cortex activation and H-reflex modulation during dual task gait. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00078>
- Menant, J. C., Maidan, I., Alcock, L., Al-Yahya, E., Cerasa, A., Clark, D. J., de Bruin, E. D., Fraser, S., Gramigna, V., Hamacher, D., Herold, F., Holtzer, R., Izzetoglu, M., Lim, S., Pantall, A., Pelicioni, P., Peters, S., Rosso, A. L., St George, R., ... Mirelman, A. (2020a). A consensus

- guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research. *Gait & Posture*, 82, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.09.012>
- Menant, J. C., Maidan, I., Alcock, L., Al-Yahya, E., Cerasa, A., Clark, D. J., de Bruin, E. D., Fraser, S., Gramigna, V., Hamacher, D., Herold, F., Holtzer, R., Izzetoglu, M., Lim, S., Pantall, A., Pelicioni, P., Peters, S., Rosso, A. L., St George, R., ... Mirelman, A. (2020b). A consensus guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research. *Gait & Posture*, 82, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.09.012>
- Metzger, F. G., Ehlis, A.-C., Haeussinger, F. B., Schneeweiss, P., Hudak, J., Fallgatter, A. J., & Schneider, S. (2017). Functional brain imaging of walking while talking—An fNIRS study. *Neuroscience*, 343, 85-93.
- Milman, U., Atias, H., Weiss, A., Mirelman, A., & Hausdorff, J. M. (2014). Can Cognitive Remediation Improve Mobility in Patients with Parkinson’s Disease? Findings from a 12 week Pilot Study. *Journal of Parkinson’s Disease*, 4(1), 37-44. <https://doi.org/10.3233/JPD-130321>
- Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019a). Gait impairments in Parkinson’s disease. *The Lancet. Neurology*, 18(7), 697-708. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30044-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4)
- Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019b). Gait impairments in Parkinson’s disease. *The Lancet Neurology*, 18(7), 697-708. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30044-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4)
- Mirelman, A., Maidan, I., Bernad-Elazari, H., Nieuwhof, F., Reelick, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2014). Increased frontal brain activation during walking while dual tasking : An fNIRS study in healthy young adults. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 11(1), 85.
- Mirelman, A., Maidan, I., Bernad-Elazari, H., Shustack, S., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2017). Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions. *Brain and cognition*, 115, 41-46.

- Mirelman, A., Shema, S., Maidan, I., & Hausdorff, J. M. (2018). Gait. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 159, p. 119-134). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00007-0>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks : A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49-100.
- Molavi, B., & Dumont, G. A. (2012). Wavelet-based motion artifact removal for functional near-infrared spectroscopy. *Physiological Measurement*, *33*(2), 259-270. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/33/2/259>
- Montero-Odasso, M., Verghese, J., Beauchet, O., & Hausdorff, J. M. (2012). Gait and Cognition : A Complementary Approach to Understanding Brain Function and the Risk of Falling. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(11), 2127-2136. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x>
- Morcom, A. M., Good, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Rugg, M. D. (2003). Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain*, *126*(1), 213-229. <https://doi.org/10.1093/brain/awg020>
- Morris, R., Lord, S., Bunce, J., Burn, D., & Rochester, L. (2016). Gait and cognition : Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *64*, 326-345. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.012>
- Muir-Hunter, S. W., & Wittwer, J. E. (2016). Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults : A systematic review. *Physiotherapy*, *102*(1), 29-40.
- Nguyen, L., Murphy, K., & Andrews, G. (2019). Cognitive and neural plasticity in old age : A systematic review of evidence from executive functions cognitive training. *Ageing Research Reviews*, *53*, 100912. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100912>
- Nóbrega-Sousa, P., Gobbi, L. T. B., Orcioli-Silva, D., Conceição, N. R. da, Beretta, V. S., & Vitório, R. (2020). Prefrontal Cortex Activity During Walking : Effects of Aging and Associations With Gait and Executive Function. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(10), 915-924. <https://doi.org/10.1177/1545968320953824>

- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50 : A systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, *52*(3), 154-160. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>
- Northey, J. M., Rattray, B., Pumpa, K. L., Pryor, D. J., Fraser, M. A., Shaw, M. E., Anstey, K. J., & Cherbuin, N. (2020). Objectively measured physical activity is associated with dorsolateral prefrontal cortex volume in older adults. *NeuroImage*, *221*, 117150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117150>
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(5), 292-305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.005>
- OMS | Vieillesse et santé. (2018). WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/fr/>
- Orcioli-Silva, D., Vitória, R., Nóbrega-Sousa, P., da Conceição, N. R., Beretta, V. S., Lirani-Silva, E., & Gobbi, L. T. B. (2020). Levodopa Facilitates Prefrontal Cortex Activation During Dual Task Walking in Parkinson Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(7), 589-599. <https://doi.org/10.1177/1545968320924430>
- O'Shea, S., Morris, M. E., & Iansek, R. (2002). Dual Task Interference During Gait in People With Parkinson Disease : Effects of Motor Versus Cognitive Secondary Tasks. *Physical Therapy*, *82*(9), 888-897. <https://doi.org/10.1093/ptj/82.9.888>
- Paas, F. G. W. C., & Van Merriënboer, J. J. G. (1994). Variability of worked examples and transfer of geometrical problem-solving skills : A cognitive-load approach. *Journal of Educational Psychology*, *86*(1), 122-133. <https://doi.org/10.1037/0022-0663.86.1.122>
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain : Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*(1), 173-196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Pelicioni, P. H. S., Tijmsma, M., Lord, S. R., & Menant, J. (2019). Prefrontal cortical activation measured by fNIRS during walking : Effects of age, disease and secondary task. *PeerJ*, *7*, e6833. <https://doi.org/10.7717/peerj.6833>

- Petersen, S. E., van Mier, H., Fiez, J. A., & Raichle, M. E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(3), 853-860.
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., Leeuwen, J.-E. V., Vukovic, M., Akopian, G., Meshul, C. K., Holschneider, D. P., Nacca, A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2010). Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia : The role of exercise in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *25*(S1), S141-S145. <https://doi.org/10.1002/mds.22782>
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *12*(7), 716-726. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6)
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2005). Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging : Evidence from diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, *26*(3), 891-899. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.034>
- Phillips, C. (2017). Lifestyle Modulators of Neuroplasticity : How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plasticity*, *2017*, 3589271. <https://doi.org/10.1155/2017/3589271>
- Pigeon, C., Li, T., Moreau, F., Pradel, G., & Marin-Lamellet, C. (2019). Cognitive load of walking in people who are blind : Subjective and objective measures for assessment. *Gait & Posture*, *67*, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.09.018>
- Plummer, P., Apple, S., Dowd, C., & Keith, E. (2015). Texting and walking : Effect of environmental setting and task prioritization on dual-task interference in healthy young adults. *Gait & Posture*, *41*(1), 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.08.007>
- Plummer, P., Zukowski, L. A., Giuliani, C., Hall, A. M., & Zurakowski, D. (2016). Effects of Physical Exercise Interventions on Gait-Related Dual-Task Interference in Older Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology*, *62*(1), 94-117. <https://doi.org/10.1159/000371577>
- Plummer-D'Amato, P., Cohen, Z., Daege, N. A., Lawson, S. E., Lizotte, M. R., & Padilla, A. (2012). Effects of once weekly dual-task training in older adults : A pilot randomized controlled

- trial. *Geriatrics & Gerontology International*, 12(4), 622-629. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00825.x>
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The Timed "Up & Go" : A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142-148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- Pope, P. A., Brenton, J. W., & Miall, R. C. (2015). Task-Specific Facilitation of Cognition by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 25(11), 4551-4558. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv094>
- Popova-Dlugosch, S., Breuninger, J., Lemme, B., & Bengler, K. (2013). Is Walking Bad for Tablet Use or is Tablet Use Bad for Walking? An Experimental Study on the Effect of Walking on Tablet Use. *IFAC Proceedings Volumes*, 46(15), 52-57. <https://doi.org/10.3182/20130811-5-US-2037.00076>
- Pothier, K., Benguigui, N., Kulpa, R., & Chavoix, C. (2015). Multiple Object Tracking While Walking : Similarities and Differences Between Young, Young-Old, and Old-Old Adults. *The Journals of Gerontology: Series B*, 70(6), 840-849. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu047>
- Potter, G. G., Helms, M. J., & Plassman, B. L. (2008). Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life. *Neurology*, 70(19 0 2). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000295506.58497.7e>
- Pourkhani, T., Daneshmandi, H., Norasteh, A. A., Bakhshayesh Eghbali, B., & Sedaghati, P. (2020). The Effects of Cognitive and Motor Dual-Task Training on Improvement of Balance, Quality of Life, and Fear of Falls in People with Idiopathic Parkinson's Disease. *Annals of Applied Sport Science*, 8(4), 0-0. <https://doi.org/10.29252/aassjournal.781>
- Predovan, D., Julien, A., Esmail, A., & Bherer, L. (2019). Effects of Dancing on Cognition in Healthy Older Adults : A Systematic Review. *Journal of Cognitive Enhancement*, 3(2), 161-167. <https://doi.org/10.1007/s41465-018-0103-2>
- Rae, C. L., Hughes, L. E., Anderson, M. C., & Rowe, J. B. (2015). The Prefrontal Cortex Achieves Inhibitory Control by Facilitating Subcortical Motor Pathway Connectivity. *Journal of Neuroscience*, 35(2), 786-794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3093-13.2015>

- Raffegeau, T. E., Haddad, J. M., Huber, J. E., & Rietdyk, S. (2018). Walking while talking : Young adults flexibly allocate resources between speech and gait. *Gait & Posture*, *64*, 59-62. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.05.029>
- Raichlen, D. A., Bharadwaj, P. K., Nguyen, L. A., Franchetti, M. K., Zigman, E. K., Solorio, A. R., & Alexander, G. E. (2020). Effects of simultaneous cognitive and aerobic exercise training on dual-task walking performance in healthy older adults : Results from a pilot randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, *20*, 83. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1484-5>
- Rajah, M. N., & D'Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age : A review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain*, *128*(9), 1964-1983. <https://doi.org/10.1093/brain/awh608>
- Ranchet, M., Hoang, I., Cheminon, M., Derollepot, R., Devos, H., Perrey, S., Luauté, J., Danaila, T., & Paire-Ficout, L. (2020). Changes in Prefrontal Cortical Activity During Walking and Cognitive Functions Among Patients With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601686>
- Raz, N. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo : Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, *7*(3), 268-282. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.3.268>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults : General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676-1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current directions in psychological science*, *17*(3), 177-182.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppe, R. A. (2000). Age Differences in the Frontal Lateralization of Verbal and Spatial Working Memory Revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 174-187. <https://doi.org/10.1162/089892900561814>

- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). Human Neuroscience and the Aging Mind : A New Look at Old Problems. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 65B(4), 405-415. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbq035>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355-370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Roche, P., Danaila, T., & Thobois, S. (2017). Évaluation des effets à court terme et long terme d'un programme de rééducation multidisciplinaire collectif intensif sur 5 semaines chez des patients parkinsoniens suivi à Lyon. *Revue Neurologique*, 173, S136. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.01.243>
- Rochester, L., Galna, B., Lord, S., & Burn, D. (2014). The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. *Neuroscience*, 265, 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.041>
- Rosano, C., Studenski, S. A., Aizenstein, H. J., Boudreau, R. M., Longstreth Jr, W. T., & Newman, A. B. (2011). Slower gait, slower information processing and smaller prefrontal area in older adults. *Age and Ageing*, 41(1), 58-64.
- Rubenstein, L. Z. (2006). Falls in older people : Epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and Ageing*, 35(suppl_2), ii37-ii41. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl084>
- Rubenstein, L. Z., Josephson, K. R., Trueblood, P. R., Loy, S., Harker, J. O., Pietruszka, F. M., & Robbins, A. S. (2000). Effects of a Group Exercise Program on Strength, Mobility, and Falls Among Fall-Prone Elderly Men. *The Journals of Gerontology: Series A*, 55(6), M317-M321. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.6.M317>
- Salazar, R. D., Ren, X., Ellis, T. D., Toraif, N., Barthelemy, O. J., Nearing, S., & Cronin-Golomb, A. (2017). Dual Tasking in Parkinson's Disease : Cognitive Consequences While Walking. *Neuropsychology*, 31(6), 613-623. <https://doi.org/10.1037/neu0000331>
- Salthouse, T. A. (1988). Resource-reduction interpretations of cognitive aging. *Developmental Review*, 8(3), 238-272. [https://doi.org/10.1016/0273-2297\(88\)90006-8](https://doi.org/10.1016/0273-2297(88)90006-8)

- Salthouse, T. A. (1994). The aging of working memory. *Neuropsychology*, *8*(4), 535-543. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.535>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403-428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, *30*(4), 507-514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023>
- Sammer, G., Reuter, I., Hullmann, K., Kaps, M., & Vaitl, D. (2006). Training of executive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1), 115-119. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.028>
- Sánchez-Izquierdo, M., & Fernández-Ballesteros, R. (2021). Cognition in Healthy Aging. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph18030962>
- Schabrun, S. M., Hoorn, W. van den, Moorcroft, A., Greenland, C., & Hodges, P. W. (2014). Texting and Walking : Strategies for Postural Control and Implications for Safety. *PLOS ONE*, *9*(1), e84312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084312>
- Schättin, A., Arner, R., Gennaro, F., & de Bruin, E. D. (2016). Adaptations of Prefrontal Brain Activity, Executive Functions, and Gait in Healthy Elderly Following Exergame and Balance Training : A Randomized-Controlled Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, 278. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00278>
- Schecklmann, M., Mann, A., Langguth, B., Ehlis, A.-C., Fallgatter, A. J., & Haeussinger, F. B. (2017). The temporal muscle of the head can cause artifacts in optical imaging studies with functional near-infrared spectroscopy. *Frontiers in human neuroscience*, *11*, 456.
- Scholkmann, F., Gerber, U., Wolf, M., & Wolf, U. (2013). End-tidal CO₂ : An important parameter for a correct interpretation in functional brain studies using speech tasks. *NeuroImage*, *66*, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.025>
- Schootemeijer, S., van der Kolk, N. M., Bloem, B. R., & de Vries, N. M. (2020). Current Perspectives on Aerobic Exercise in People with Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, *17*(4), 1418-1433. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00904-8>

- Segev-Jacobovski, O., Herman, T., Yogev-Seligmann, G., Mirelman, A., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). The interplay between gait, falls and cognition : Can cognitive therapy reduce fall risk? *Expert Review of Neurotherapeutics*, *11*(7), 1057-1075. <https://doi.org/10.1586/ern.11.69>
- Shaw, E. P., Rietschel, J. C., Hendershot, B. D., Pruziner, A. L., Miller, M. W., Hatfield, B. D., & Gentili, R. J. (2018). Measurement of attentional reserve and mental effort for cognitive workload assessment under various task demands during dual-task walking. *Biological Psychology*, *134*, 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.009>
- Sherrington, C., Michaleff, Z. A., Fairhall, N., Paul, S. S., Tiedemann, A., Whitney, J., Cumming, R. G., Herbert, R. D., Close, J. C. T., & Lord, S. R. (2017). Exercise to prevent falls in older adults : An updated systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, *51*(24), 1750-1758. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096547>
- Shimada, H., Ishii, K., Makizako, H., Ishiwata, K., Oda, K., & Suzukawa, M. (2017). Effects of exercise on brain activity during walking in older adults : A randomized controlled trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *14*, 50. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0263-9>
- Shubert, T. E., McCulloch, K., Hartman, M., & Giuliani, C. A. (2010). The Effect of an Exercise-Based Balance Intervention on Physical and Cognitive Performance for Older Adults : A Pilot Study. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, *33*(4), 157-164. <https://doi.org/10.1519/JPT.0b013e3181ff22f5>
- Silsupadol, P., Shumway-Cook, A., Lugade, V., van Donkelaar, P., Chou, L.-S., Mayr, U., & Wool-lacott, M. H. (2009). Effects of Single-Task Versus Dual-Task Training on Balance Performance in Older Adults : A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *90*(3), 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.09.559>
- Sipilä, S., Tirkkonen, A., Savikangas, T., Hänninen, T., Laukkanen, P., Alen, M., Fielding, R. A., Kivipelto, M., Kulmala, J., Rantanen, T., Sihvonen, S. E., Sillanpää, E., Neely, A. S., & Törmäkangas, T. (2021). Effects of physical and cognitive training on gait speed and cognition in older adults : A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *31*(7), 1518-1533. <https://doi.org/10.1111/sms.13960>

- Smith, G. S. (2013). Aging and neuroplasticity. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(1), 3-5.
- Smith-Ray, R. L., Makowski-Woidan, B., & Hughes, S. L. (2014). A randomized trial to measure the impact of a community-based cognitive training intervention on balance and gait in cognitively intact Black older adults. *Health Education & Behavior: The Official Publication of the Society for Public Health Education*, 41(1 Suppl), 62S-9S. <https://doi.org/10.1177/1090198114537068>
- Song, Y., Adams, S., & Legon, W. (2020). Intermittent theta burst stimulation of the right dorso-lateral prefrontal cortex accelerates visuomotor adaptation with delayed feedback. *Cortex*, 129, 376-389. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.033>
- Springer, S., Giladi, N., Peretz, C., Yogev, G., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2006). Dual-tasking effects on gait variability : The role of aging, falls, and executive function: Dual-Tasking Effects on Gait Variability. *Movement Disorders*, 21(7), 950-957. <https://doi.org/10.1002/mds.20848>
- States, R. A., Sweeny, T. L., Rossi, A., Spierer, D. K., & Salem, Y. (2017). Physical Functioning After 1, 3, and 5 Years of Exercise Among People With Parkinson's Disease : A Longitudinal Observational Study. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 40(3), 127-134. <https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000084>
- Stebbins, G. T., Carrillo, M. C., Dorfman, J., Dirksen, C., Desmond, J. E., Turner, D. A., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Glover, G., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychology and Aging*, 17(1), 44-55. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.1.44>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance : Operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging*, 83, 124-129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022>

- Stuart, S., Alcock, L., Rochester, L., Vitorio, R., & Pantall, A. (2019a). Monitoring multiple cortical regions during walking in young and older adults : Dual-task response and comparison challenges. *International Journal of Psychophysiology*, *135*, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.11.006>
- Stuart, S., Alcock, L., Rochester, L., Vitorio, R., & Pantall, A. (2019b). Monitoring multiple cortical regions during walking in young and older adults : Dual-task response and comparison challenges. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *135*, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.11.006>
- Stuart, S., Belluscio, V., Quinn, J. F., & Mancini, M. (2019). Pre-frontal Cortical Activity During Walking and Turning Is Reliable and Differentiates Across Young, Older Adults and People With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00536>
- Stuart, S., Vitorio, R., Morris, R., Martini, D. N., Fino, P. C., & Mancini, M. (2018). Cortical activity during walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease : A structured review. *Maturitas*, *113*, 53-72. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.04.011>
- Sturm, W., & Willmes, K. (2001). On the Functional Neuroanatomy of Intrinsic and Phasic Alertness. *NeuroImage*, *14*(1), S76-S84. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0839>
- Takakusaki, K. (2013). Neurophysiology of gait : From the spinal cord to the frontal lobe: Neurophysiology of Gait. *Movement Disorders*, *28*(11), 1483-1491. <https://doi.org/10.1002/mds.25669>
- Takakusaki, K. (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *Journal of Movement Disorders*. <https://doi.org/10.14802/jmd.16062>
- Takeuchi, N., Mori, T., Suzukamo, Y., Tanaka, N., & Izumi, S.-I. (2016). Parallel processing of cognitive and physical demands in left and right prefrontal cortices during smartphone use while walking. *BMC Neuroscience*, *17*. <https://doi.org/10.1186/s12868-016-0244-0>

- Theill, N., Schumacher, V., Adelsberger, R., Martin, M., & Jäncke, L. (2013). Effects of simultaneously performed cognitive and physical training in older adults. *BMC Neuroscience*, *14*(1), 103. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-103>
- Tournier, I., Dommès, A., & Cavallo, V. (2016). Review of safety and mobility issues among older pedestrians. *Accident Analysis & Prevention*, *91*, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2016.02.031>
- Treisman, ANNE. M. (1964). SELECTIVE ATTENTION IN MAN. *British Medical Bulletin*, *20*(1), 12-16. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070274>
- Vallée, P., Tisserand, R., & Robert, T. (2015). Possible recovery or unavoidable fall ? A model to predict the one step balance recovery threshold and its stepping characteristics. *Journal of Biomechanics*, *48*(14), 3905-3911. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.09.024>
- van der Meulen, M., Allali, G., Rieger, S. W., Assal, F., & Vuilleumier, P. (2014). The influence of individual motor imagery ability on cerebral recruitment during gait imagery. *Human Brain Mapping*, *35*(2), 455-470. <https://doi.org/10.1002/hbm.22192>
- Vergheze, J., LeValley, A., Hall, C. B., Katz, M. J., Ambrose, A. F., & Lipton, R. B. (2006). Epidemiology of Gait Disorders in Community-Residing Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(2), 255-261. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00580.x>
- Vergheze, J., Mahoney, J., Ambrose, A. F., Wang, C., & Holtzer, R. (2010). Effect of Cognitive Remediation on Gait in Sedentary Seniors. *The Journals of Gerontology: Series A*, *65A*(12), 1338-1343. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq127>
- Vergheze, J., Wang, C., Ayers, E., Izzetoglu, M., & Holtzer, R. (2017). Brain activation in high-functioning older adults and falls Prospective cohort study. *Neurology*, *88*(2), 191-197.
- Villringer, A., & Chance, B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neurosciences*, *20*(10), 435-442. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01132-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01132-6)
- Wasylyshyn, C., Verhaeghen, P., & Sliwinski, M. (2011). Aging and task switching : A meta-analysis. *Psychology and Aging*, *26*(1), 15-20. <https://doi.org/10.1037/a0020912>

- Weinstein, A. M., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., Szabo, A., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., McAuley, E., Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2012). The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain, Behavior, and Immunity, 26*(5), 811-819. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.11.008>
- West, R. (1996). *An application of prefrontal cortex theory to cognitive aging* (Vol. 120). <https://doi.org/10.1037//0033-2909.120.2.272>
- Whittle, Michael W., Levine, D., & Richards, J. (2012). *Chapter 2 : Normal gait. In: Whittle's Gait Analysis* (p. 29-63).
- Whittle, M. W. (2007). Chapter 2—Normal gait. In M. W. Whittle (Éd.), *Gait Analysis (Fourth Edition)* (p. 47-100). Butterworth-Heinemann. <https://doi.org/10.1016/B978-075068883-3.50007-6>
- Wickens, C. D., Hutchins, S., Carolan, T., & Cumming, J. (2013). Effectiveness of Part-Task Training and Increasing-Difficulty Training Strategies : A Meta-Analysis Approach. *Human Factors, 55*(2), 461-470. <https://doi.org/10.1177/0018720812451994>
- Wilcox, T., Bortfeld, H., Woods, R., Wruck, E., & Boas, D. A. (2005). Using near-infrared spectroscopy to assess neural activation during object processing in infants. *Journal of Biomedical Optics, 10*(1), 011010. <https://doi.org/10.1117/1.1852551>
- Wilson, R. S., Yu, L., Lamar, M., Schneider, J. A., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2019). Education and cognitive reserve in old age. *Neurology, 92*(10), e1041-e1050. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007036>
- Woollacott, M., & Shumway-Cook, A. (2002). Attention and the control of posture and gait : A review of an emerging area of research. *Gait & posture, 16*(1), 1-14.
- Wu, T., & Hallett, M. (2008). Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 79*(7), 760-766. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.126599>
- Yogev, G., Plotnik, M., Peretz, C., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2007). Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers : When does the bilateral coordination

- of gait require attention? *Experimental Brain Research*, 177(3), 336-346.
<https://doi.org/10.1007/s00221-006-0676-3>
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*, 23(3), 329-342.
<https://doi.org/10.1002/mds.21720>
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2012). Do we always prioritize balance when walking? Towards an integrated model of task prioritization. *Movement Disorders*, 27(6), 765-770. <https://doi.org/10.1002/mds.24963>
- Young, G., Zavelina, L., & Hooper, V. (2008). Assessment of Workload Using NASA Task Load Index in Perianesthesia Nursing. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 23(2), 102-110.
<https://doi.org/10.1016/j.jopan.2008.01.008>
- Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white : Neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience*, 15(4), 528-536.
<https://doi.org/10.1038/nn.3045>
- Zhuang, J., Huang, L., Wu, Y., & Zhang, Y. (2014). The effectiveness of a combined exercise intervention on physical fitness factors related to falls in community-dwelling older adults. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 131-140. <https://doi.org/10.2147/CIA.S56682>
- Zirek, E., Ersoz Huseyinsinoglu, B., Tufekcioglu, Z., Bilgic, B., & Hanagasi, H. (2018). Which cognitive dual-task walking causes most interference on the Timed Up and Go test in Parkinson's disease : A controlled study. *Neurological Sciences*, 39(12), 2151-2157.
<https://doi.org/10.1007/s10072-018-3564-2>
- Zwergal, A., Linn, J., Xiong, G., Brandt, T., Strupp, M., & Jahn, K. (2012). Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. *Neurobiology of Aging*, 33(6), 1073-1084. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.022>

IV. Annexes

ANNEXE 1 : DESCRIPTION DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Le protocole expérimental était composé de différentes évaluations réalisées en trois étapes (voir Figure 16).

Les participants jeunes-âgés, âgés et les patients ont également réalisé une visite médicale avant de participer à l'expérimentation afin de vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion. Les visites médicales étaient réalisées par un médecin généraliste (M-F Boyer) pour les personnes âgées sans pathologie et un médecin neurologue (T. Danaila) ou de médecine physique et ré-adaptation (M. Cheminon).

Tous les participants ont réalisé :

- Une tâche de marche incluant différentes conditions
- Une évaluation neuropsychologique
- Des questionnaires

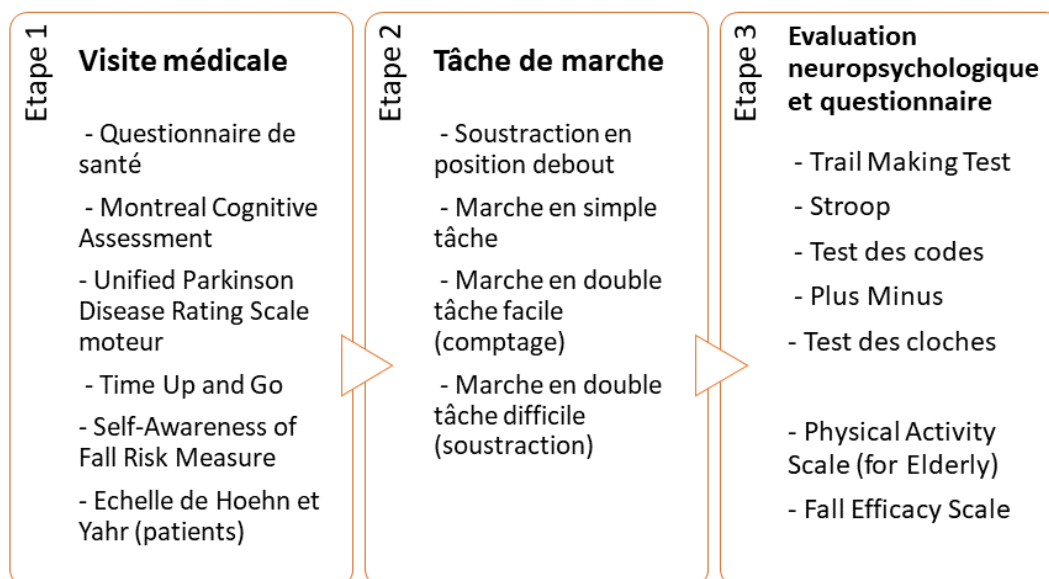


Figure 16 - Schéma récapitulatif des différentes étapes du protocole expérimental utilisé dans chaque étude

EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE

Cinq tests neuropsychologiques ont été choisis afin d'évaluer les fonctions exécutives.

Le test du Trail Making (TMT)

Ce test permet de tester la flexibilité mentale, l'exploration visuelle et la mémoire de travail (Reitan & Wolfson, 1985). Le TMT est un test divisé en deux parties :

- Partie A (TMT-A) : le participant doit relier des cercles numérotés de 1 à 25 dans l'ordre croissant le plus rapidement possible. Cette partie estime la vitesse psychomotrice du participant.
- Partie B (TMT-B) : il doit également relier des cercles en alternant les cercles numérotés de 1 à 13 et les cercles avec des lettres allant de A à L, toujours en respectant l'ordre croissant et l'ordre alphabétique (ex : 1-A-2-B-3-C etc.). Cette partie évalue spécifiquement la mémoire de travail et la flexibilité mentale.

Le temps en secondes pour réaliser chaque partie est mesuré. Un score final du TMT est calculé en soustrayant le temps du TMT-A au TMT-B (TMT (B-A)).

Le test de Stroop

Le test du Stroop évalue les capacités d'attention sélective et d'inhibition (Stroop, 1935). Ce test est constitué de 3 conditions que le participant doit réaliser le plus rapidement possible :

- Dénomination : dénommer à voix haute la couleur des rectangles présentés (rouge, bleu ou vert).
- Lecture : lire à voix haute les noms de couleurs (rouge, bleu ou vert) écrits avec une encre noire.
- Interférence : dénommer la couleur de l'encre dans laquelle les noms de couleurs sont écrits. Par exemple, le mot « rouge » est imprimé en bleu. Les participants doivent inhiber le processus automatique de lecture de mot pour dénommer la couleur, ce qui crée un phénomène d'interférence.

Le temps mis en secondes pour réaliser chaque condition est mesuré. Un score d'inhibition est calculé en soustrayant la condition d'interférence à celle de de dénomination.

Le test des Codes

Le test des Codes permet d'évaluer la vitesse de traitement et l'attention soutenue. Ce test est un sous-test de la Wechsler Adult Intelligence Scale, quatrième édition (WAIS-IV, Wechsler, D. (1981)). Dans ce test, les chiffres de 1 à 9 sont associés à des symboles. Le participant doit recopier le plus de symboles possibles correspondant au chiffre indiqué, en 120 secondes. La mesure retenue est le nombre de symboles correctement transcrits.

Le test du Plus Minus (PMT)

Le PMT évalue la flexibilité mentale (Miyake et al., 2000) et est composé de 3 listes de nombres :

- Addition : ajouter 3 à chaque nombre de la liste
- Soustraction : soustraire 3
- Alternance : alterner entre une addition et une soustraction

Les mesures retenues sont le temps mis (en secondes) pour réaliser chaque liste et le nombre d'erreurs. Un score évaluant la flexibilité mentale est obtenu en soustrayant le temps mis pour réaliser la liste Alternance à la moyenne du temps mis pour les deux autres listes.

Le test des cloches

Ce test met en jeu l'attention et l'exploration visuelle. Le participant doit identifier les 35 cloches présentes sur la feuille parmi 280 distracteurs. Un chronomètre est lancé au début du test et est arrêté une fois que le participant estime avoir trouvé toutes les cloches quel que soit le nombre de cloches trouvés. Le temps mis pour trouver les cloches correspond au score du participant.

Les scores de chaque test ont été transformés en score z (score – moyenne du groupe/écart-type du groupe). Un score composite du niveau exécutif a été calculé en moyennant tous les scores Z pour chaque participant.

AUTO-EVALUATION DU NIVEAU D'ACTIVITE PHYSIQUE

Le niveau d'activité physique a été mesuré en utilisant une traduction du Physical Activity Scale for the Elderly (PASE), développé par Washburn et al. (1993). Les questions portent

sur les 7 jours précédents et incluent différents types d'activité d'intensité croissante (légères, modérés et intenses). En dehors des activités sportives, d'autres tâches comme les tâches ménagères, de bricolage ou de garde d'enfants sont également prises en compte pour mesurer l'activité physique chez les personnes âgées.

Pour chaque type d'activité physique, les personnes devaient indiquer s'ils avaient pratiqué celle-ci au cours des 7 derniers jours. Si c'était le cas, ils devaient indiquer combien de temps par jour ils avaient pratiqué cette activité. Un score total permettant d'évaluer le niveau d'activité physique était calculé en additionnant chaque activité, pondérée en fonction de l'intensité.

ANNEXE 2 : LA SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE

Principe

La spectroscopie proche infrarouge (en anglais, Near InfraRed Spectroscopy, NIRS) est une technique d'imagerie non invasive qui se base sur le principe que les matériaux ont des indices d'absorption à la lumière différents. Chaque groupement chimique (chromophore) absorbe la lumière différemment en fonction de la longueur d'onde utilisée. Alors que la lumière dans le spectre visible à l'œil nu est rapidement absorbée, le spectre infrarouges proches est capable de traverser les tissus humains. Lorsqu'un faisceau de lumière traverse un corps translucide, une partie de la lumière est absorbée par celui-ci. La couleur rouge est causée par l'hémoglobine pigmentaire dans les globules rouges, qui absorbe principalement les longueurs d'onde en dehors du spectre rouge et proche infrarouge. Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 μm à 1000 μm et est divisé en trois catégories : le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm), le moyen infrarouge (2,5 à 25-40 μm) et le lointain infrarouge (25-40 à 1000 μm) (voir Figure 17).

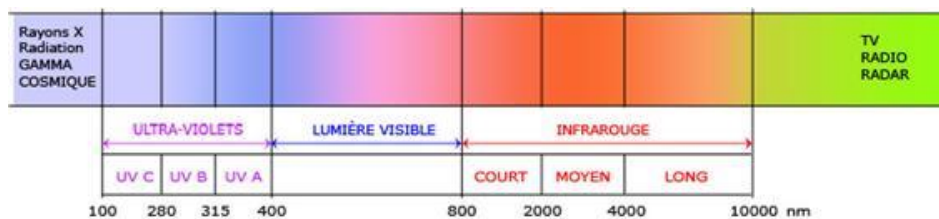


Figure 17 - Spectre lumineux

Une activation cérébrale implique une demande métabolique qui va augmenter le flux et le débit sanguin, c'est le couplage neurovasculaire. L'hémoglobine contenue dans le sang va transporter l'oxygène afin d'alimenter le cerveau. La réponse hémodynamique typique est définie par une augmentation d'hémoglobines oxygénées (ou oxyhémoglobine, HbO₂) apportés par le sang pour répondre au besoin engendré par la stimulation (voir Figure 18). Un pic en HbO₂ est atteint environ 4-6 secondes après le début de la stimulation. Une diminution d'hémoglobines déoxygénées (ou déoxyhémoglobine, HbR) se produit parallèlement à l'augmentation en HbO₂ puisque l'oxygène sera consommé par les neurones.

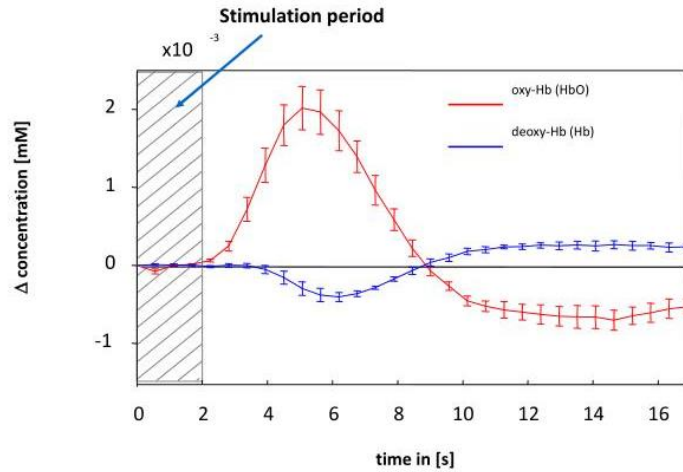


Figure 18 - Réponse hémodynamique typique

Afin de fournir l'oxygène aux neurones, l'hémoglobine se referme telle une « cage » pour capturer une molécule d'oxygène ce qui va modifier sa structure et donc changer ses propriétés optiques. En d'autres termes, l'hémoglobine a des indices d'absorption différents selon qu'elle transporte de l'oxygène ou non. Afin de mesurer l'activité cérébrale, il est donc nécessaire d'utiliser une paire de longueurs d'ondes qui peut traverser les tissus humains mais également de discriminer l'oxy- du déoxyhémoglobine. Les tissus humains étant relativement transparents à la lumière proche infrarouge, la fenêtre optique optimale est comprise entre 700 et 900 nanomètres (voir Figure 19). Pour une certaine longueur d'onde, l'HbO₂ et l'HbR ont le même coefficient d'absorption de la lumière, c'est le point isobestique. Il est donc nécessaire de prendre des longueurs d'onde de part et d'autre de ce point afin de s'assurer qu'une des deux longueurs d'onde est plus sensible à l'HbO₂ et l'autre à l'HbR.

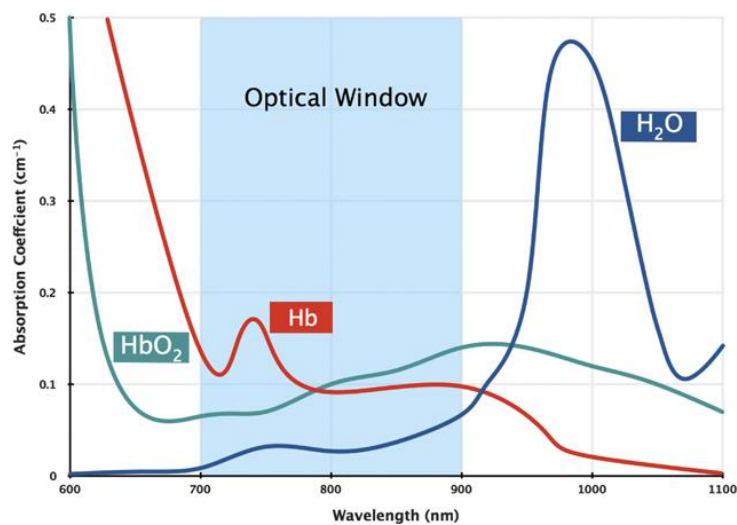


Figure 19 - Fenêtre optique de la NIRS

La loi de Beer-Lambert établit la relation entre l'atténuation de la lumière et les propriétés du milieu qu'elle traverse. Selon cette loi, la transmission de lumière décroît de façon exponentielle lorsque la concentration du chromophore dans la solution augmente. L'absorbance de la lumière dépend de trois éléments : 1) la concentration du chromophore, 2) de la longueur du trajet du faisceau lumineux (trajet optique) et 3) du coefficient d'extinction molaire propre au chromophore pour une longueur d'onde donnée. En principe, les faisceaux lumineux se déplacent en ligne droite mais lorsqu'elle rencontre un milieu qui n'est pas homogène comme les tissus humains, sa trajectoire est modifiée. La lumière doit traverser les différentes couches du de la tête comme la peau, l'os, les méninges, le liquide céphalo-rachidien, etc. La lumière incidente, qui provient de la source lumineuse, peut être absorbée mais également réfléchi et/ou dispersée. L'atténuation de la lumière sera faussement attribuée à une plus forte absorption des chromophores. Pour pallier ce problème, la loi de Beer-Lambert a été modifiée pour prendre en compte les propriétés du milieu traversé par la lumière. Ainsi, la loi de Beer-Lambert modifiée s'exprime de la façon suivante :

Équation 1 - Loi de Beer-Lambert modifiée

$$OD(\lambda) = \alpha(\lambda).c.l.DPF + S(\lambda)$$

Où :

- *OD est la densité optique ou absorbance du milieu*
- *α est le coefficient d'extinction molaire du chromophore*
- *c est la concentration du chromophore*
- *l est la distance parcourue par la lumière entre le point entrant et sortant (trajet optique)*
- *DPF correspond au facteur différentiel de la longueur du trajet (en anglais *Differential Pathlength Factor*) qui représente le facteur de correction de la distance en considérant le milieu comme diffusant (c'est-à-dire provoquant de la diffusion, dispersion ou déviation de la lumière)*
- *λ est la longueur d'onde utilisée*
- *S correspond à la perte de lumière due au milieu et non aux chromophores*

Le DPF peut changer avec l'âge ou en fonction de la zone mesurée. L'absorbance, ou densité optique, est calculée pour chaque longueur d'onde. Par ailleurs, ces lois sont additives,

c'est-à-dire que la densité optique totale de la lumière correspond à la somme de la densité optique de chaque chromophore présent dans le milieu. Cette loi de Beer-Lambert modifiée permet donc de mesurer la densité optique d'un chromophore. Une fois identifiée, il sera possible de déterminer la concentration d'un chromophore. Toutefois, il n'est pas possible de déterminer la valeur absolue de la concentration d'un chromophore pour deux raisons. D'une part, il est difficile pour la NIRS de quantifier avec précision l'intensité lumineuse émise et par conséquent reçue. D'autre part, le même problème se présente pour le facteur S concernant l'estimation de la perte de lumière due au milieu. Ces éléments sont considérés comme invariants et une manière de détourner ces inconnus est de calculer les valeurs relatives et donc des changements de concentration et non pas des valeurs absolues.

En somme, la fNIRS va mesurer indirectement l'activité cérébrale en fournissant des informations sur les changements hémodynamiques basées sur le couplage neurovasculaire. En comparant l'intensité de la lumière avant et après son passage dans la tête, il est possible d'estimer les variations de concentration en HbO₂ et HbR.

Mise en place

Afin de mesurer les variations de concentration en HbO₂ et HbR, des optodes (équivalent des électrodes mais en optique) sont placés sur la tête d'une personne. Une partie de ces optodes sont des sources et d'autres des détecteurs de lumière. Les sources vont émettre de la lumière qui va traverser les différentes couches de la surface de la tête qui sera recueillie quelques centimètres plus loin par les détecteurs. La combinaison d'une source et d'un détecteur est considéré comme un canal. Les optodes sont positionnées perpendiculairement au crâne. Le fait que le crâne soit de forme arrondie, le faisceau lumineux va avoir une forme de « banane » entre la source et le détecteur. Ce faisceau va pénétrer plus ou moins profondément dans le cortex en fonction de la distance entre les optodes. Plus cette dernière est grande, plus le signal pénètre en profondeur en diminuant néanmoins le ratio signal-sur-bruit. À l'inverse, plus elle est petite, plus la lumière reste en surface. La profondeur correspond à la moitié de la distance entre la source et le détecteur. La distance interoptode varie entre 2.2 cm à 4 cm selon les études avec une distance optimale de 3 cm (Strangman et al., 2013). De ce fait, la lumière pénètre à environ 1.5 cm de profondeur.

Le fait que la lumière ait à traverser les différentes couches de la tête va inclure dans la mesure des informations extra-cérébrales. Le signal va devoir traverser ces couches deux fois,

en entrée et en sortie ce qui le rend particulièrement sensibles à ces couches superficielles. Le bruit physiologique extra-cérébral représente donc une part importante du signal fNIRS qu'il convient d'isoler pour le supprimer. Une solution proposée par Saager et Berger est d'utiliser le lien entre distance inter-optode et profondeur du signal. En faisant diminuer la distance inter-optode, il est possible de mesurer uniquement ces couches superficielles. L'utilisation conjointe de canaux courte et longue distance (3 cm) permet de soustraire le bruit extra-cérébral du signal fNIRS afin d'isoler la réponse hémodynamique provoquée par la stimulation. La distance interoptode des canaux courte distance varie entre 0.5 et 1.3 cm avec une distance optimale de 0.84 cm (Brigadoi & Cooper, 2015). Les optodes sont positionnées en suivant le système international EEG afin d'assurer une certaine reproductibilité entre les participants.

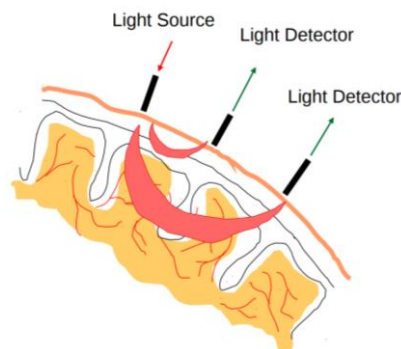


Figure 20 - Canaux longue et courte distance

Pourquoi utiliser la fNIRS pour étudier la marche ?

Le choix de la technique d'imagerie se fait en fonction des caractéristiques de celle-ci. L'utilisation de la fNIRS pour mesurer l'activité cérébrale se justifie d'abord par le fait que c'est une technique d'imagerie non invasive et relativement peu coûteuse. Par ailleurs, elle dispose d'un bon rapport signal-sur-bruit et d'une grande flexibilité d'utilisation (Quaresima & Ferrari, 2019). Étudier la marche réelle impose nécessairement un matériel qui puisse être transporté sans imposer trop de contraintes matérielles et logistiques. Ces avantages valent également pour l'électroencéphalographie (EEG). Toutefois, la fNIRS et l'EEG diffèrent sur certains points. La fNIRS est moins sensible aux interférences électromagnétiques et présente une meilleure résolution spatiale.

ANNEXE 3 : LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

PUBLICATIONS EN REVUES DEPUIS LE DEBUT DE LA THESE

- **Hoang**, I., Ranchet, M., Derollepot, R., Moreau, F., & Paire-Ficout, L. (2020). Measuring the Cognitive Workload During Dual-Task Walking in Young Adults: A Combination of Neurophysiological and Subjective Measures. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 511.
- Ranchet, M., **Hoang**, I., Cheminon, M., Derollepot, R., Devos, H., Perrey, S., Luauté J., Danaila T., & Paire-Ficout, L. (2020). Changes in Prefrontal Cortical Activity During Walking and Cognitive Functions Among Patients With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 11, 1658.
- **Hoang** I., Paire-Ficout L., Derollepot R., Perrey S., Devos H., Ranchet M., (en révision) Increased prefrontal activity during walking in the early stages of aging, *International Journal of Psychophysiology*
- **Hoang** I., Ranchet M., Cheminon M., Derollepot R., Devos H., Perrey S., Luauté J., Danaila T., Paire-Ficout L. (en révision) Benefits of an intensive exercise-based training program on prefrontal activity during usual walking in Parkinson's disease, *Clinical Parkinsonism and Related Disorders*
- Ranchet M., **Hoang** I., Derollepot R., Paire-Ficout L., (soumis) Between-sessions test-retest reliability of prefrontal cortical activity during usual walking in patients with Parkinson's Disease: a fNIRS study, *Neuroscience Research*

CONFERENCES DEPUIS LE DEBUT DE LA THESE

- **Hoang**, I., Ranchet, M., & Paire-Ficout, L. (2018). Cognitive load during a walking task: A pilot study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61, e445. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.05.1036>
- **Hoang** I., Ranchet M., Cheminon M., Derollepot R., Devos H., Perrey S., Luauté J, Paire-Ficout L., Danaila T., Effects of an intensive rehabilitation program (SIROCCO) on prefrontal activity during walking in patients with Parkinson Disease, *International Congress Of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Sept 2019, Lyon.
- **Hoang**, I., Ranchet, M., Cheminon, M., Luauté, J., Paire-Ficout, L., Danaila, T. Effet d'un programme intensif auprès de patients atteints de la Maladie de Parkinson : premiers résultats. Les 31èmes Entretiens Jacques Cartier : Comment faire rimer innovations avec inclusion ? 13-14 novembre 2018, Lyon.
- **Hoang**, I., Ranchet, M., Paire-Ficout, L. Impact d'une double tâche sur la performance de marche dans le vieillissement : résultats préliminaires. *RFTM 2019*, Montréal, Canada.
- Ranchet, M., **Hoang**, I., Cheminon, M., Derollepot, R., Devos, H., Perrey, S., Luauté, J., Danaila, T., Paire-Ficout, L. Mesure de l'activité cérébrale pendant la marche chez des patients Parkinsoniens : étude pilote. 10ème conférence de Psychologie Ergonomique (EPIQUE), 9-12 Juillet 2019, Lyon.
- Cheminon, M., **Hoang**, I., Paire-Ficout, L., Ranchet, M., Danaila, T., Luauté, J. (2019). SIROCCO : un programme intensif de rééducation pour favoriser la mobilité de patients parkinsoniens. Les 32èmes Entretiens Jacques Cartier, 5 novembre 2019, Québec, Canada.