

UNIVERSITE LUMIERE LYON 2

Faculté de Psychologie

Ecole Doctorale Neurosciences sensorielles, comportements, cognition

**Vieillessement Cognitif Réussi :**  
**Systeme Nerveux Autonome, Sommeil et Interactions sociales**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2014

pour l'obtention d'un grade de Docteur de l'université Lyon 2,

à Lyon

par

**Magali Saint Martin**

*Spécialité : Neuropsychologie*

*Directrice de thèse : Dr Catherine Thomas-Antérion*

*Co-directeur de thèse : Pr Frédéric Roche*

**Membres du jury :**

Pr Florence Pasquier (Présidente du Jury)

Pr Hélène Amieva (Rapporteur)

Dr Béatrice Desgranges (Rapporteur)

Dr Catherine Thomas-Antérion (Directrice de thèse)

Pr Frédéric Roche (Co-directeur de thèse)

Pr Jean-Claude Barthélémy





UNIVERSITE LUMIERE LYON 2

Faculté de Psychologie

Ecole Doctorale Neurosciences sensorielles, comportements, cognition

**Vieillessement Cognitif Réussi :**  
**Système Nerveux Autonome, Sommeil et Interactions sociales**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2014

pour l'obtention d'un grade de Docteur de l'université Lyon 2,

à Lyon

par

**Magali Saint Martin**

*Spécialité : Neuropsychologie*

*Directrice de thèse : Dr Catherine Thomas-Antérion*

*Co-directeur de thèse : Pr Frédéric Roche*

**Membres du jury :**

Pr Florence Pasquier (Présidente du Jury)

Pr Hélène Amieva (Rapporteur)

Dr Béatrice Desgranges (Rapporteur)

Dr Catherine Thomas-Antérion (Directrice de thèse)

Pr Frédéric Roche (Co-directeur de thèse)

Pr Jean-Claude Barthélémy





## RESUME

### **Vieillessement cognitif réussi : Système Nerveux Autonome, Sommeil et Interactions Sociales.**

**Au travers des données cognitives de la cohorte stéphanoise PROOF, l'objectif** de ce travail de thèse a été de déterminer quelle pouvait être la valeur pronostique de plusieurs facteurs, entre autres psychosociaux et physiologiques, d'un maintien optimal du fonctionnement cognitif avec l'âge.

**Le premier axe de recherche de ce travail,** a mis en évidence que 70% des 632 participants âgés de 67 ans à la première évaluation cognitive de l'étude PROOF, présentaient une stabilité de leur fonctionnement cognitif après 8 ans de suivi. Le principal facteur mis en cause dans le vieillissement cognitif de cette population, que nous avons qualifié de « réussi », était, pour ces participants, d'avoir un haut niveau d'implication dans des activités sociales.

**Le second axe de recherche de ce travail,** a mis en évidence que la dégradation de la régulation autonome, et non la présence de facteurs de risque cardiovasculaires classiques, avait un impact négatif sur le fonctionnement mnésique des participants. Confortant ces résultats, nous avons montré que les pathologies respiratoires liées au sommeil avaient un impact négatif sur le vieillissement cognitif normal, avec un impact délétère de la fragmentation autonome nocturne sur l'évolution des capacités mnésiques. Une préservation de l'activité du Système Nerveux Autonome (SNA) pourrait donc être une clé d'un maintien optimal des capacités mnésiques au cours du vieillissement normal.

**Le troisième axe de recherche de ce travail,** a mis en évidence que les plaintes, qu'elles soient cognitives ou liées à la qualité de sommeil, étaient stables au décours du vieillissement normal. Nous avons pu démontrer que ce n'est pas l'âge qui génère la plainte, mais la qualité de vie et l'état anxiodépressif des personnes qui les expriment. Ceci n'est pas sans nous rappeler que le sujet, son symptôme et son histoire sont autant de déterminants du vieillissement cognitif « réussi ».

**Le quatrième axe de recherche de ce travail,** a enfin mis en exergue que la prise en compte de la richesse des interactions sociales menées tout au long de la vie était un élément déterminant du niveau de performances dans des tâches de cognition sociale de personnes âgées de 78 ans, et ce, indépendamment de la nature du fonctionnement exécutif et du niveau socioculturel.

**En conclusion,** le vieillissement cognitif « réussi » n'est pas uniquement une vision optimiste du bien vieillir, allant contre des stéréotypes négatifs sur une perte systématique des fonctions cognitives liée à l'âge. Il s'agit d'un concept multidimensionnel qu'il convient de bien cerner si l'on veut mettre en place des stratégies efficaces susceptibles d'intervenir sur le maintien des capacités cognitives avec l'âge. Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence l'identification de quatre facteurs déterminant du vieillissement cognitif « réussi » (et pour lesquels une intervention est possible !) qui sont : 1) le maintien des activités sociales tout au long de sa vie ; 2) la préservation d'un bon équilibre du système sympathique-parasympathique ; 3) l'absence de pathologies respiratoires liés au sommeil ; 4) la stabilité des plaintes (sommeil, cognition) exprimées avec l'âge.

**Présenté par :** Magali SAINT MARTIN

**Directrice :** Dr Catherine Thomas-Antérion

**Co-directeur :** Pr Frédéric Roche

**Mots clés :** Vieillessement cognitif réussi, Facteurs protecteurs, Epidémiologie du vieillissement normal, Activités Sociales, Système Nerveux Autonome, Sommeil.

## **REMERCIEMENTS**

### **A mes directeurs de thèse**

#### **Madame le Docteur Catherine THOMAS-ANTERION**

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces trois années, votre disponibilité, la confiance que vous m'avez accordée ainsi que votre enthousiasme toujours constant, et ce, quelles que soient les circonstances, m'ont permis de finaliser ce travail de recherche et de renforcer ma conviction qu'un travail de thèse est loin d'être un travail solitaire ! Vos travaux sur l'amnésie hystérique avaient été à l'origine de ma passion pour la neuropsychologie. Soyez assurée que de m'avoir fait partager votre immense expérience clinique et scientifique (comme nos discussions sur les symptômes cognitivoformes !) a été pour moi d'une extrême richesse professionnelle et humaine. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon plus sincère et profond respect.

#### **Monsieur le Professeur Frédéric ROCHE**

Merci pour l'intérêt et l'enthousiasme que vous accordez à ce travail depuis maintenant trois ans. Merci de toute la confiance que vous m'avez accordée, de la disponibilité dont vous avez fait preuve et de la richesse de nos échanges qui m'ont permis de mieux appréhender les liens qui pouvaient être fait entre le cœur et le cerveau, la physiologie et la psychologie ! Par ce travail, veuillez trouver l'assurance de ma plus profonde reconnaissance. Merci à vous monsieur ROCHE.

### **A mes rapporteurs**

#### **Madame Le Professeur Hélène AMIEVA**

C'est un immense honneur de vous compter parmi ce jury et que vous ayez accepté de porter sur ce travail votre regard d'experte dans le domaine de la recherche épidémiologique en neuropsychologie. Merci pour les échanges que nous avons pu avoir lors de congrès de la SNLF et qui m'ont confortée dans mes choix de thématique de recherche. Permettez-moi, au travers de ces quelques mots, de vous témoigner ma plus profonde gratitude.

#### **Madame Le Docteur Béatrice DESGRANGES**

C'est un grand honneur que vous me faites d'accepter de juger ce travail de votre regard d'experte dans le monde de la recherche clinique et fondamentale en neuropsychologie. Merci pour tous les précieux conseils que vous m'avez apportés lors de mon comité de supervision de thèse, conseils qui m'ont aidée à mener à terme mes travaux de recherche. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

### **A mon jury**

#### **Madame Le Professeur Florence PASQUIER**

Merci infiniment d'avoir accepté de juger ce travail de votre regard expert reconnu dans les domaines de la neurologie et de la neuropsychologie, particulièrement en ce qui concerne l'impact des facteurs de risque cardiovasculaires sur le vieillissement cognitif. C'est un honneur que vous soyez la présidente de ce jury de thèse, et par là-même, veuillez recevoir le témoignage de toute ma reconnaissance.

#### **Monsieur Le Professeur Jean-Claude BARTHELEMY**

Merci infiniment de m'avoir donnée la possibilité d'intégrer l'équipe d'accueil SNA-EPIS, et, de faire partie de ce beau projet de recherche qu'est l'étude PROOF-SIEMPRE. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir accordé un soutien inconditionnel au cours de ses quatre années de collaboration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus sincère et profond respect.



**Mes remerciements s'adressent ensuite à tous ceux, psychologues et médecins, qui ont contribué à ma formation professionnelle et qui m'ont soutenue dans la réalisation de ce travail**

**Madame le Docteur Emilia Sforza**

Au travers de ces quelques mots, je souhaite t'exprimer toute ma gratitude pour m'avoir soutenue tout au long de la réalisation de ce travail. Je te remercie pour la disponibilité dont tu as fait preuve - pris sur ton temps personnel, les dimanches soirs – pour ta patience, pour tes corrections méticuleuses, et, surtout pour ton écoute attentive. Merci à toi Emilia.

**Madame Bernadette Naegele**

Merci Bernadette de m'avoir appris mon métier de psychologue-neuropsychologue et de m'avoir rendue autonome dans la réalisation d'une activité de clinicienne et ou de chercheuse. Par ce travail, je souhaite t'exprimer toute ma reconnaissance pour le soutien inconditionnel que tu m'apportes depuis bientôt 10 ans.

**Et**, Madame le Docteur Assia Jaillard, Monsieur le Docteur Dominique Dress, Madame Laine-Cacitti, Madame le Docteur Rouvière, Madame Van De Meerssche, Monsieur le Professeur Bernard Laurent, Monsieur le Professeur Roland Peyron, Madame le Docteur Christelle Creac'h, Madame le Docteur Aurélie Richard-Mornas, Madame le Docteur Emilie Crawford-Achour.

**Ce travail, n'aurait pas pu aboutir sans soutien financier...**

Je tiens à remercier très chaleureusement VitalAir Rhône-Alpes, Monsieur Douglas Thom et Madame Sophie Chabanel. Merci à l'ALLP pour la bourse de recherche qui m'a été accordée. Merci à l'association SYNAPSE et à son ancien président Michel Ségura pour son aide précieuse. Enfin, j'adresse un immense merci au Pr Bernard Laurent et au Pr Roland Peyron pour l'aide financière qu'ils m'ont accordée, aide sans laquelle je n'aurais pas pu terminer ce doctorat dans ce délai de trois ans. Par ce travail, je souhaite leur témoigner mon respect sincère et ma reconnaissance.

**Merci à tous les membres de l'équipe d'accueil SNA-EPIS**, pour leur soutien et leur confiance dans la réalisation de ce travail, les médecins – Messieurs les Professeurs Roche et Barthélémy, Madame le docteur Emilie Crawford-Achour, Monsieur le Docteur Hupin - ; les ingénieurs-chercheurs du labo – sébastien, Vincent - ; les techniciennes et secrétaires – Delphine, Maryse, Manon - ; et mes collègues thésards – David, Morgane, Pierre et Mathieu – à qui je souhaite bon courage et succès dans la réalisation de leur propre doctorat. Un clin d'œil particulier à mon « brother », merci de m'avoir si patiemment écouté et d'avoir toujours été là pour moi.

**Merci à tous les membres de l'équipe du service de réadaptation cardio-respiratoire**, Michèle, Laure, Isabelle, Nathalie, Ivan, Martine, Frédérique, Manon, sans oublier Amélie, pour l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce travail.

**A mes parents, ma famille et mes amis, pour m'avoir soutenue et avoir contribué à mon épanouissement durant ces années.**

**Et enfin un immense merci à tous les participants de l'étude PROOF !**

**A mon grand-père,**

PUBLICATIONS

Cette thèse a été construite autour de plusieurs études ayant abouti actuellement à la rédaction de 8 articles publiés, soumis ou en cours de préparation dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture et indexées :

- **concernant le 1<sup>er</sup> axe de recherche de ce travail de thèse :**

- Saint Martin M, Sforza E, Richard-Mornas A, Barthélémy JC, Roche F, Thomas-Antérion C. Cognitive Reserve in the elderly is associated with long lasting active lifestyle. The PROOF study. [submitted]

- **concernant le 2<sup>nd</sup> axe de recherche de ce travail de thèse :**

- Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Roche F. Baroreflex Sensitivity, Vascular Risk factors, and Cognitive Function in a Healthy Elderly Population : The PROOF cohort. JAGS 2013;61:2096-2102.

- Saint Martin M, Roche F, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Sforza E. An eight-year parallel change in baroreflex sensitivity and memory function in a sample of healthy older adults. [in press] SLEEP.

- Saint Martin M, Sforza E, Barthélémy JC, Thomas-Antérion C, Roche F. An eight-year longitudinal study of baroreflex sensitivity and cognitive function in a healthy elderly population. [in press] JAGS.

- **concernant le 3<sup>ème</sup> axe de recherche de ce travail de thèse :**

- Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Roche F. Sleep perception in non-insomniac healthy elderly: a three-year longitudinal study. Rejuvenation Res 2014;17:11-8.

- Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Roche F. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. Sleep Med 2012;13:1146-1152.

- Saint Martin M, Sforza E, Crawford-Achour E, Barthélémy JC, Roche F, Thomas-Antérion C. Evolution of subjective cognitive complaints in healthy elderly: an eight-year longitudinal study. The PROOF cohort. [submitted]

- **concernant le 4<sup>ème</sup> axe de recherche de ce travail de thèse :**

- Saint Martin M, Sforza E, Richard-Mornas A, Barthélémy JC, Roche F, Thomas-Antérion C. Lifetime of social functioning and late social cognition skills in healthy elderly. [in preparation]

Durant ce travail de thèse, la participation à d'autres travaux portant sur des thématiques proches au sein de l'équipe SNA-EPIS a également conduit à des articles publiés ou soumis en tant **que co-auteurs** :

- Achour-Crawford E, Dauphinot V, Saint Martin M, Tardy M, Gonthier R, Barthélémy JC, Roche F. Long-term effect of CPAP therapy on cognitive performance in elderly patient with severe OSAS. The Proof study. [submitted]

## Publications et communications

- Sforza E, Celle S, Saint Martin M, Barthélémy JC, Roche F. Hippocampal volume is associated with subjective sleepiness in elderly with sleep-disordered breathing. [submitted]
- Sforza E, Pichot V, Saint Martin M, Barthélémy JC, Roche F. Prevalence and determinants of subjective sleepiness in healthy elderly with Obstructive Sleep Apnea. The Proof-Synapse cohort. [submitted]
- Sforza E, Saint Martin M, Roche F, Barthélémy JC. Association of self-reported sleep and hypertension in healthy elderly: results from the Proof cohort. J Clin Sleep Med 2014;10:965-971.
- Achour-Crawford E, Saint Martin M, Roche F. Stress hormones in obstructive sleep apnea complications: the role of cortisol. Sleep Med 2014;15:3-4.
- Sforza E, Bossier C, Saint Martin M, Feasson S, Barthélémy JC, Roche F. artery atherosclerosis and sleep disordered breathing in healthy elderly subjects: the Synapse cohort. Sleep Med 2013;14:66-70.
- Guillot M, Sforza E, Achour-Crawford E, Maudoux D, Saint Martin M, Barthélémy JC, Roche F. Association between severe obstructive sleep apnea and incident arterial hypertension in the older population. Sleep Med 2013;14:838-42.

## COMMUNICATIONS AFFICHEES

- Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Roche F. (Sleep and Aging 2014). Sleep disorders breathing and cognitive decline in healthy elderly subjects: an 8-year follow-up.
- Saint Martin M, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Antérion C. (Journée de l'école doctorale NsCo 2014). Cognitive reserve in the elderly is associated with long lasting active lifestyle. The PROOF study.
- Saint Martin M, Karunajeeva AS, Joannet A, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Roche F. (SFRMS 2013) Evaluation des capacités attentionnelles et de mémoire de travail chez des patients coronariens apnéiques.
- Saint Martin M, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Antérion C. (SNLF 2013) Sensibilité du baroréflexe, facteurs de risque cardiovasculaires, et fonctionnement cognitif chez des sujets âgés de 67 ans : la cohorte PROOF.
- Saint Martin M, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Antérion C. (Journée de l'école doctorale NsCo 2013). Sleep Breathing Disorders and cognitive function in healthy elderly subjects: an 8-year follow-up.
- Saint Martin M, Thomas-Antérion C, Sforza E, Maudoux D, Barthélémy JC, Roche F. (SFRMS 2012). Evolution sur 3 ans de la qualité subjective du sommeil, de la somnolence diurne et de la prise d'hypnotiques. La cohorte PROOF-SIEMPRE.
- Saint Martin M. (IFRESIS 2012). Évolution sur 3 ans de la qualité subjective du sommeil, de la somnolence diurne et de la prise d'hypnotiques. La cohorte PROOF.
- Saint Martin M. (IFRESIS 2012). Plaintes cognitives et estimation subjective du sommeil chez des sujets âgés normaux. La cohorte Proof.
- Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Roche F. (ESRS 2012). Subjective sleep, cognitive complaints and neuropsychological performances in healthy elderly subjects: the Proof cohort.
- Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Roche F. (SNLF 2012). Plaintes cognitives et estimation subjective du sommeil chez des sujets âgés normaux : la cohorte PROOF.
- Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Antérion C, Barthélémy JC, Roche F. (SFRMS 2011). Questionnaires de Pittsburgh, plaintes cognitives et évaluation neuropsychologique chez des sujets âgés normaux.

**COMMUNICATIONS ORALES**

- Saint Martin M, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Antérion C. (SNLF 2013) Syndrome d'apnées du sommeil et vieillissement cognitif chez des sujets âgés suivis longitudinalement sur 8 ans : la cohorte PROOF
- Saint Martin M, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Antérion C. (SFRMS 2013) Pathologies respiratoires liées au sommeil et déclin cognitif: étude longitudinale sur 8 ans. La cohorte Proof.
- Saint Martin M, Sforza E, Celle C, Pichot V, Boissier C, Maudoux D, Barthélémy JC, Roche F. ESRS (2012) Carotid artery atherosclerosis and sleep-disordered breathing in healthy elderly: the Synapse cohort.

**DISTINCTIONS**

Les travaux de cette thèse ont abouti à 2 distinctions :

- Prix Jeunes Chercheurs de la Société de Neuropsychologie de Langue Française (2013). Titre : Sensibilité du baroréflexe, facteurs de risque cardiovasculaires, et fonctionnement cognitif chez des sujets âgés de 67 ans : la cohorte PROOF.
- Lauréate de la bourse d'étude ALLP Rhône-Alpes 2011 pour l'étude CapCorsas (Annexe 3).

## GLOSSAIRE

AAMI	:	Age-Associated Memory Impairment
AACD	:	Aging-Associated Cognitive Decline
ADC	:	Alzheimer's Disease Centre
ApoE	:	Apolipoprotéine
APP	:	Protéine Précurseur de l' Amyloïde
ARCD	:	Age Related Cognitive Decline
AVC	:	Accident Vasculaire Cérébral
AVLT	:	Auditory Verbal Learning Test
AVQ	:	Activités de la Vie Quotidienne
BHE	:	Barrière hémato-encéphalique
BSF	:	Beign Senescent Forgetfulness
BVRT	:	Test de Reconnaissance visuelle de Benton
CES-D	:	Center For Epidemiological Studies Depression Scale
CFAS 1 et 2	:	The Cognitive Function and Ageing Study I and II
CIND	:	Cognitive Impairment No Dementia
DNF	:	Dégénérescence NeuroFibrillaire
DSM-IV / -V	:	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux publié par l' American Psychiatric Association
DSST	:	Digit Symbol Substitution Test
DV	:	Démence Vasculaire
ESS	:	Echelle de Somnolence d'Epworth
EHPAD	:	Etablissement d' Hébergement pour Personnes Agées Handicapées
L' étude EVA	:	Etude du Vieillissement Artériel
HAS	:	Haute Autorité de Santé
HTA	:	Hypertension Artérielle
IADL	:	Inventaire d' Activités instrumentales De La vie quotidienne
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
MA	:	Maladie d' Alzheimer
MCD	:	Mild Cognitive Disorder
MCI	:	Mild Cognitive Impairment
MDI	:	Multi Domain Impairment
MMS	:	Mini Mental State
MNCD	:	Mild NeuroCognitive Disorder
NACC	:	National Alzheimer's Coodinating Centre
NIA-AA	:	National Institute on Aging-Alzheimer's Disease
NTS	:	Noyau du Tractus Solitaire
PAQUID	:	Personnes Agées Aquitaine ou Personnes Agées QUID ?
PASAT	:	Paced Auditory Serial Additional Test
POPAQ	:	POPulation Physical Activity Questionnaire
PPC	:	Pression Positive Continue
PROOF	:	« PRONostic of factors OF cardiovascular or neurovascular disease
PS	:	Plaque Senile
QE	:	Quotient d'Empathie
QM	:	Quotient Mémoire de Wechsler
RL/RI-16	:	Epreuve de Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items
RME	:	« The Reading the Mind in the Eyes »
SAOS	:	Syndrome d' Apnées Obstructifs du Sommeil
SBR	:	Sensibilité du Baroréflexe

SH	:	Sclérose de l'Hippocampe
SIEMPRE	:	Système nerveux autonome et vieillissement cognitif prématuré
SNA	:	Système Nerveux Autonome
SNC	:	Système Nerveux Central
STAI-Y	:	The State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)
SYNAPSE	:	Syndrome d'Apnées du Sommeil Et morbidités cardio- et cérébrovasculaire
TEP	:	Tomoscintigraphie par Emission de Positons
TMT-A	:	Trail Making Test Partie A
TMT-B	:	Trail Making Test Partie B
VCI	:	Vascular Cognitive Impairment
VFC	:	Variabilité de la Fréquence Cardiaque
WAIS	:	Wechsler Adult Intelligence Scale

**LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1 :** Synthèse de l’effet du vieillissement normal sur les différents systèmes et processus mnésiques .....33

**Tableau 2 :** Théorie sociale de la renégociation des rôles .....42

**Tableau 3 :** Traits cliniques du trouble cognitif majeur selon le DSM-5 .....43

**Tableau 4 :** Critères de diagnostic du déficit cognitif léger selon le DSM-5 .....43

**Tableau 5 :** Principaux critères de la maladie d’Alzheimer.....46

**Tableau 6 :** Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l’étude PAQUID .....77

**Tableau 7 :** Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l’étude 3 cités.....80

**Tableau 8 :** Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l’étude EVA .....81

**Tableau 9 :** Critères d’inclusion et d’exclusion de l’étude PROOF .....83

**Tableau 10 :** Investigations et calendrier des passations des examens de PROOF .....85

**Tableau 11 :** Critères d’inclusion et d’exclusion de l’étude SIEMPRE .....87

**Tableau 12 :** Tests neuropsychologiques dans l’ordre de passation de SIEMPRE .....88

**LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1</b> : Vulnérabilité et capacités de réserve fonctionnelle.....	28
<b>Figure 2</b> : Représentation du vieillissement cognitif normal selon une vision globale .....	29
<b>Figure 3</b> : Représentation du vieillissement cognitif selon une approche fonctionnelle .....	30
<b>Figure 4</b> : Représentation du vieillissement cognitif selon une approche structurale .....	31
<b>Figure 5</b> : Illustrations de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires.....	37
<b>Figure 6</b> : Vision statistique du vieillissement cognitif réussi .....	40
<b>Figure 7</b> : Progression et phase clinique du vieillissement cognitif pathologique.....	45
<b>Figure 8</b> : Représentation des 2 hypothèses amyloïdes et vasculaires de la MA.....	48
<b>Figure 9</b> : Représentation de la synergie entre les 2 hypothèses vasculaires et amyloïdes de la MA, selon Iadecola (2010).....	48
<b>Figure 10</b> : Représentation schématique de la barrière hémato-encéphalique localisée au niveau des capillaires cérébraux.....	56
<b>Figure 11</b> : Illustration du SNA .....	59
<b>Figure 12</b> : Illustration représentant l'équilibre sympathique-parasympathique du SNA .....	60
<b>Figure 13</b> : Cascade neuropathogénique de la maladie d'Alzheimer – hypothèse de Daulatzai M.....	61
<b>Figure 14</b> : Modèle proposé pour la pathogénie des troubles cognitifs induits par la présence d'un SAOS – hypothèse de Lal C (2012) - .....	64
<b>Figure 15</b> : Illustration de différents champs de recherche que permettent les plans d'étude de cohorte en épidémiologie du vieillissement cognitif .....	74
<b>Figure 16</b> : Prévalence des études de cohorte neuroépidémiologique dans le monde.....	76
<b>Figure 17</b> : Représentation des sessions d'examen de l'étude PAQUID .....	77
<b>Figure 18</b> : Représentation des sessions d'examen de l'étude des 3 cités.....	79
<b>Figure 19</b> : Caractéristiques de l'étude épidémiologique FRAMINGHAM.....	82
<b>Figure 20</b> : Représentation des sessions d'examen de l'étude PROOF.....	84
<b>Figure 21</b> : Schéma récapitulatif des principaux résultats .....	224



## SOMMAIRE

RESUME .....	7
REMERCIEMENTS .....	8
PUBLICATIONS.....	10
GLOSSAIRE.....	13
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES FIGURES .....	16
SOMMAIRE.....	17
1. Vieillessement cognitif normal, vieillissement cognitif réussi et vieillissement cognitif pathologique.....	25
1.1. Généralités et repères historiques .....	25
1.2. Le vieillissement cognitif « normal » .....	27
1.2.1 Définitions.....	28
1.2.2. Le déclin cognitif au cours du vieillissement normal .....	29
1.2.2.1. <i>Le vieillissement cognitif : un dénominateur commun ?</i> .....	30
1.2.2.2. <i>Le vieillissement cognitif normal : approche fonctionnelle et structurelle.</i> ...	31
1.2.2.3. <i>Vieillessement normal et mémoire : quels types de fonctions et de processus mnésiques épargnés versus altérés par l'âge ?</i> .....	33
1.2.2.4. <i>Vieillessement normal et émotions</i> .....	35
1.2.2.5. <i>Vieillessement normal et habiletés de cognition sociale</i> .....	36
1.2.3. Les changements cérébraux au cours du vieillissement normal .....	37
1.2.3.1. <i>Atrophie cérébrale (point de vue macroscopique)</i> .....	37
1.2.3.2. <i>Plaques séniles et sénescence cérébrale (altérations microscopiques)</i> .....	38
1.2.3.3. <i>Diminution de la neurotransmission</i> .....	39
1.2.3.4. <i>Modifications de la vascularisation cérébrale</i> .....	39
1.2.4. Les concepts de réserve cognitive et cérébrale .....	39
1.3. Le vieillissement cognitif « réussi » .....	41
1.3.1. Définitions.....	41
1.3.2. Comment le mesurer ? .....	41
1.3.3. Théorie sociale du vieillissement réussi .....	42
1.4. Le vieillissement cognitif « pathologique ».....	43
1.4.1. Généralités et définitions .....	43
1.4.1.1. <i>Définition du trouble cognitif majeur</i> .....	43
1.4.1.2. <i>Phase prodromale et concept de symptôme cognitif léger</i> .....	44

1.4.1.3. <i>Stade préclinique du vieillissement cognitif pathologique</i> .....	45
1.4.2. Critères diagnostiques et hypothèses étiologiques de la maladie d'Alzheimer .....	46
1.4.2.1. <i>Définition et critères diagnostiques</i> .....	46
1.4.2.2. <i>Hypothèses étiologiques de la maladie d'Alzheimer (altérations microscopiques)</i> .....	48
1.4.2.3. <i>Atrophie cérébrale (point de vue macroscopique)</i> .....	50
1.4.3. Les troubles neuropsychologiques dans la MA .....	50
1.4.3.1. <i>La plainte cognitive : un marqueur neuropsychologique préclinique?</i> .....	50
1.4.3.2. <i>L'évaluation neuropsychologique dans la MA</i> .....	52
1.4.4. Déficits cognitifs d'origine vasculaire : des facteurs de risque à la démence vasculaire. ....	53
2. Les facteurs de risque et de protection du vieillissement cognitif.....	56
2.1. Les facteurs de risque du vieillissement cognitif.....	56
2.1.1. Généralités .....	56
2.1.2. Les facteurs de risque vasculaire .....	56
2.1.2.1. <i>Quels mécanismes expliqueraient l'association entre facteurs de risque cardiovasculaire et risque accrue de démence ?</i> .....	56
2.1.2.2. <i>Quels aspects du vieillissement cognitif seraient altérés par la présence de facteurs de risque vasculaire?</i> .....	58
2.1.3. L'hypothèse d'un dysfonctionnement précoce du SNA .....	60
2.1.3.1. <i>Définitions</i> .....	60
2.1.3.2. <i>Comment évaluer la régulation autonome ?</i> .....	60
2.1.3.3. <i>Dysrégulation autonome et cognition</i> .....	61
2.1.4. Sommeil et vieillissement cognitif.....	63
2.1.4.1. <i>Plaintes de sommeil, plaintes cognitives et vieillissement cognitif</i> .....	63
2.1.4.2. <i>Pathologies respiratoires liées au sommeil et vieillissement cognitif</i> .....	64
2.2. Les facteurs protecteurs du vieillissement cognitif.....	66
2.2.1. Généralités .....	66
2.2.2. Le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire .....	66
2.2.2.1. <i>Traitement du diabète et vieillissement cognitif</i> .....	67
2.2.2.2. <i>Traitement de l'hypertension artérielle et vieillissement cognitif</i> .....	67
2.2.2.3. <i>Traitement des dyslipidémies et vieillissement cognitif</i> .....	67
2.2.3. Le traitement des pathologies respiratoires liées au sommeil.....	68
2.2.4. Activités physiques et vieillissement cognitif.....	68
2.2.4.1. <i>Données épidémiologiques</i> .....	68

2.2.4.2. <i>Données expérimentales</i> .....	69
2.2.5. Activités intellectuelles et vieillissement cognitif .....	70
2.2.5.1. <i>Données épidémiologiques</i> .....	70
2.2.5.2. <i>Données expérimentales</i> .....	70
2.2.6. Activités sociales et vieillissement cognitif.....	71
3. Epidémiologie du vieillissement cognitif .....	74
3.1. Objectifs de l'épidémiologie du vieillissement cognitif .....	74
3.1.1. Généralités et historique des études de cohorte .....	74
3.1.2. Intérêt des études de cohorte dans l'épidémiologie du vieillissement cognitif .....	74
3.1.3. Les études épidémiologiques françaises .....	77
3.1.3.1. <i>L'étude PAQUID</i> .....	77
3.1.3.2. <i>L'étude des 3 cités Bordeaux-Montpellier-Dijon</i> .....	79
3.1.3.3. <i>L'étude Nantaise EVA (Etude du Vieillissement Artériel)</i> .....	81
3.2. L'étude prospective PROOF et son étude ancillaire SIEMPRE.....	82
3.2.1. L'étude PROOF .....	82
3.2.1.1. <i>Problématique &amp; Objectif principal</i> .....	82
3.2.1.2. <i>Population</i> .....	83
3.2.1.4. <i>Mesures collectées et calendrier des passations</i> .....	85
3.2.2. L'étude SIEMPRE « Système Nerveux Autonome et Vieillissement cognitif PREmaturé » .....	87
3.2.2.1. <i>Problématique &amp; Objectifs</i> .....	87
3.2.2.2. <i>Population de l'étude SIEMPRE</i> .....	87
3.2.2.3. <i>L'évaluation neuropsychologique de l'étude SIEMPRE</i> .....	89
3.2.2.4. <i>Points forts et points faibles des études prospectives PROOF et SIEMPRE</i> ..	89
3.3. Apport personnel dans le traitement des données neuropsychologiques de l'étude PROOF.....	91
3.3.1. Positionnement dans l'étude PROOF et élaboration de projets de recherche .....	91
3.3.2. Objectifs et axes de recherche.....	92
4. Résultats des différentes études .....	96
4.1. 1 <sup>er</sup> axe de recherche : Epidémiologie du vieillissement cognitif réussi de la cohorte stéphanoise PROOF-SIEMPRE.....	96
4.2. 2 <sup>nd</sup> axe de recherche : Système Nerveux Autonome, Syndrome d'apnées du sommeil et Vieillissement cognitif .....	116
4.3. 3 <sup>ème</sup> axe de recherche : Evolution des plaintes (sommeil, cognition) en fonction des performances cognitives objectives au décours du vieillissement normal .....	163

4.4. 4ème axe de recherche : Capacités de cognition sociale, richesse des interactions sociales menées tout au long de la vie et vieillissement cognitif .....	202
5. Discussions, Conclusions et Perspectives .....	221
5.1. Synthèse.....	222
5.2. Quelle place pour la neuropsychologie dans les études épidémiologiques à grande échelle en 2014 ? .....	224
5.2.1. Des collaborations cardiologues-neuropsychologues.....	224
5.2.2. Des collaborations neuroimageurs-neuropsychologues.....	225
5.2.3. Des collaborations sociologues-ethnologues-neuropsychologues.....	225
5.2.4. Des collaborations épidémiologistes-neuropsychologues.....	226
5.3. Perspectives et projets personnels .....	226
BIBLIOGRAPHIE .....	228
ANNEXES .....	255
Annexe 1 : .....	256
Annexe 2 : .....	258
Annexe 3 : .....	263
Annexe 4 : .....	265
Annexe 5 : .....	270
Annexe 6 : .....	272

### Introduction

Le vieillissement cognitif est un phénomène normal qui peut être accéléré ou compliqué par un ensemble de facteurs, notamment le terrain génétique, l'état de santé (particulièrement cardiovasculaire) et le mode de vie notamment les stimulations sociales et intellectuelles. L'épidémiologie du vieillissement cognitif, via un suivi longitudinal des capacités cognitives : mnésiques, exécutives, attentionnelles, instrumentales, a pour objectif de procurer des informations essentielles afin de distinguer le vieillissement cognitif pathologique du vieillissement « normal » physiologique. Ce vieillissement « normal » est communément dénommé vieillissement « réussi » (Daffner, 2010), terme que nous utiliserons dans nos écrits.

Le vieillissement cognitif « réussi » constitue une vision optimiste du bien vieillir, allant contre des stéréotypes négatifs d'une perte systématique des fonctions cognitives liée à l'âge et en particulier de la mémoire. Identifier des facteurs protecteurs du vieillissement cognitif, et spécifiquement des facteurs pour lesquels une intervention est possible, constitue un enjeu fondamental de santé publique. Cela dit, il ne faut pas tomber dans des dérives hygiénistes et respecter les rythmes et désirs de chacun, y compris d'être seul et tranquille (ce qui est différent d'être isolé et abandonné). On comprend d'emblée que les études de groupe devraient intégrer davantage de caractéristiques sociologiques et psychologiques en tenant compte de la spécificité du recueil et de la quantification des données humaines, pour tendre à la même rigueur scientifique que celle que l'on peut avoir en mesurant une pression artérielle ou une glycémie. En outre, maintenir l'intégrité de ses compétences cognitives le plus longtemps possible y compris en sollicitant ses ressources cognitives (Stern, 2006; Tucker & Stern, 2010; Stern, 2012), pourrait retarder la date de survenue de pathologies neurodégénératives de quelques années et avoir ainsi un impact sur la prévalence de ces maladies sur la population, et un impact médico-économique de toute première importance.

Le vieillissement cognitif réussi n'est pas le résultat d'un processus uniforme et figé dans le temps, qui dépendrait seulement d'un niveau de réserve cognitive acquis en fonction de compétences scolaires et/ou professionnelles. Il s'agit en fait d'un phénomène multidimensionnel (Jefferson *et al.*, 2011) (médical, social, psychologique, démographique, économique etc.) qu'il convient de bien cerner si l'on veut mettre en place des stratégies efficaces, susceptibles d'intervenir sur un maintien optimal des capacités cognitives avec l'âge, de façon globale, et ce, quels que soient les sujets.

De nombreux auteurs ont identifié comme facteurs protecteurs de la qualité du vieillissement cognitif, le fait d'avoir eu tout au long de sa vie un niveau élevé d'activités sociales, sportives et intellectuelles (Gow *et al.*, 2012). Les capacités de cognition sociale s'acquièrent et se complexifient tout au long de l'existence sur la base du cumul des interactions et des expériences sociales. Il existe peu de travaux s'intéressant à la variation de ces aptitudes dans le temps et les quelques travaux existants semblent rapporter qu'elles sont globalement sensibles à l'âge (Moran, 2013). On peut légitimement s'interroger sur les capacités de cognition sociale, et le lien éventuel avec le niveau et le type d'activités sociales des personnes âgées avec un vieillissement cognitif « réussi ».

A l'inverse, des facteurs somatiques tels que les facteurs de risque cardiovasculaire, une diminution de la réponse sympathique, la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil non traité et la présence de plaintes cognitives ou de la qualité du sommeil sont considérés comme des facteurs susceptibles de majorer le vieillissement cognitif (Tworoger *et al.*, 2006; Kerola *et al.*, 2011; Sforza & Roche, 2012; Zimmerman & Aloia, 2012; Frewen *et al.*, 2013).

**Au travers des données cognitives de la cohorte stéphanoise PROOF, notre travail s'inscrit dans une dynamique de réflexion sur le vieillissement cognitif réussi.**

Dans une première partie, nous avons estimé la prévalence du vieillissement cognitif réussi dans une population suivie sur 8 ans, âgé de 65 ans à l'inclusion, issue du même bassin de population, et avec un niveau d'étude moyen inférieur à celui des autres études épidémiologiques qui s'intéressent au vieillissement cognitif.

Dans un second axe de recherche, nous nous sommes intéressés à la valeur pronostique de plusieurs paramètres comme le système nerveux autonome, les facteurs de risque cardiovasculaire, les troubles respiratoires liés au sommeil ainsi qu'aux plaintes (cognitives et liées à la qualité du sommeil), afin de mieux cerner si ces facteurs sont à prendre en considération ou non dans le pronostic du vieillissement cognitif.

Dans un troisième axe, nous avons recherché à l'aide des données démographiques dont nous disposons ainsi qu'un questionnaire élaboré pour ce travail de recherche sur les activités sociales, physiques et intellectuelles des sujets de la cohorte, des corrélations entre ces paramètres et le vieillissement cognitif réussi.

Enfin, nous avons proposé à un échantillon de 100 sujets, trois tâches classiques d'évaluation de la cognition sociale, « The Reading the Mind in the Eyes » (RME) (Baron-

Cohen *et al.*, 2001), le Quotient d'empathie (QE) (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004) et une tâche de décodage d'expressions faciales d'émotions primaires (Funkiewiez *et al.*, 2012) afin de déterminer si la richesse des activités sociales menées tout au long du parcours de vie (enfance, âge adulte, retraite) pourrait avoir un impact différentiel sur certaines aptitudes de cognition sociale de personnes âgées avec un vieillissement cognitif décrit comme « réussi ».

**Première Partie :**

Vieillessement cognitif normal, vieillessement cognitif réussi et  
vieillessement cognitif pathologique



## 1. Vieillessement cognitif normal, vieillissement cognitif réussi et vieillissement cognitif pathologique

Le vieillissement peut-être défini comme l'action du temps sur les êtres vivants. Il n'est pas un processus uniforme ni figé dans le temps. Il se caractérise par « la réduction des capacités ou de certaines d'entre elles, sans que l'on puisse attribuer cet amoindrissement des fonctions à une maladie de l'organe concerné » (Jeandel, 2005; Lutzler, 2005). L'Organisation Mondiale de la Santé, définit une personne comme étant « âgée » à partir de l'âge de 65 ans. Les repères sociaux sont souvent très arbitraires et se basent sur l'âge de la cessation de l'activité professionnelle [60-65 ans]. Classiquement, trois modes de vieillissement sont décrits : le vieillissement « réussi », le vieillissement « normal » et le vieillissement « pathologique ». Appliqués aux neurosciences cognitives, il est important de rappeler par quelques repères historiques, l'introduction respective de ces trois notions dans le langage médical puis de décrire les caractéristiques cognitives et physiologiques de ces trois modes de vieillissement. Notamment, le terme « réussi » doit être explicité car il peut suggérer que le vieillissement puisse être échoué, ce qui dans un climat socioculturel souvent tourné vers le « jeunisme » peut être ambigu.

### 1.1. Généralités et repères historiques

Le vieillissement cognitif *pathologique* est décrit depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle sous le nom de démence sénile, considéré alors comme une faillite globale des fonctions mentales (Lechevalier *et al.*, 2008). Des ouvrages comme celui de Serge Brion (Delay & Brion, 1962), dans les années 1960, identifient ou revisitent les bases anatomopathologiques et la clinique des *démences précoces* (maladie d'Alzheimer et maladie de Pick) : terme classique de la psychiatrie de Kraepelin. Le vieillissement pathologique est alors pensé comme un continuum pathologique du vieillissement normal et se distingue clairement des tableaux de démence précoce par la symptomatologie et les causes. Les démences séniles sont le reflet de pathologies vasculaires (encéphalopathie vasculaire).

Contre cette vision du vieillissement considéré comme un continuum normal-pathologique, s'est développée l'idée que l'on pouvait d'une part « bien » vieillir sans difficultés cognitives ou avec des pertes cognitives bénignes (liées à l'âge) avec le concept d'oubli bénin de l'âge (Kral, 1960); pertes différentes des troubles cognitifs de la

« sénilité » : l'oubli malin. La distinction entre vieillissement cognitif normal y compris avec oubli bénin et vieillissement cognitif pathologique, l'abandon du concept de démence précoce, la fréquence de l'observation de la protéine amyloïde dans les cerveaux âgés, les liens avec l'angiopathie amyloïde, l'intrication (ou la cause à effet) des facteurs vasculaires et de la maladie d'Alzheimer (MA), l'existence des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) y compris sans manifestation symptomatique a alors introduit l'idée que les pathologies neurodégénératives (telles que la MA) concernaient aussi bien les personnes âgées que les jeunes adultes (McKhann *et al.*, 1984). Le vieillissement cognitif pathologique est alors considéré comme une entité nosologique différenciée (démence) dont l'âge ne représenterait qu'un facteur de risque (Lechevalier *et al.*, 2008). A partir de cette redéfinition du concept de démence, élargie aux personnes âgées (qui sont les patients les plus nombreux !), les premières associations de familles sont nées en 1985, les 1ères consultations mémoire se sont développées dans les années 1990 (la 1ère à Lille en 1993 puis à St Etienne puis à Paris) puis les premiers traitements (la TACRINE) se sont développés et commercialisés dès 1994. L'objectif de ces consultations mémoire est alors de discriminer le vieillissement cognitif pathologique des oublis bénins liés au vieillissement cognitif normal ou à des problématiques somatiques et/ou psychiques et ce quel que soit l'âge des patients. L'émergence de ces consultations en neurologie (spécialité qui avait en charge jusque là les démences précoces) a progressivement glissé vers les équipes de gériatrie qui se sont peu à peu intéressées à la question notamment à cause du nombre de sujets concernés dans leurs services et les EPHAD, reléguant paradoxalement et compte-tenu de l'histoire de l'identification des démences, les sujets les plus jeunes à l'arrière plan (Allocation Personnalisée d'Autonomie à partir de 60 ans, dérogation d'âge pour gagner une EPHAD et aucun établissement spécialisé avant 60 ans etc.).

Depuis 2001, sur le plan sociétal et par rapport au nombre croissant de patients (compte tenu de l'allongement de la durée de vie), les maisons de retraite médicalisées deviennent progressivement des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Au-delà du nom, leur statut change et l'établissement s'engage sur de nombreux critères qualité dont la personnalisation de la prise en charge.

Le concept de vieillissement cognitif réussi (voire optimal !), c'est quant à lui développé plus tardivement (2002) compte tenu de la variabilité importante du « déclin cognitif normal » au sein de la population générale, avec pour certaines personnes « peu ou pas de diminution » des fonctions cognitives avec l'âge (Wilson *et al.*, 2002).

Dès la fin des années 2010, des détracteurs des traitements ont commencé à les dénoncer, en prônant que les personnes âgées n'avaient pas ou rarement qu'une maladie d'Alzheimer (MA), et probablement des lésions de MA mais surtout des lésions vasculaires (Gorelick *et al.*, 2011) (démences mixtes) voire pas de MA du tout. De plus, le courant du continuum normal-pathologique, selon lequel l'émoussement des aptitudes cognitives lié à l'âge peut être considéré comme une phase prodromale du vieillissement cognitif pathologique, est apparu prônant les tenants d'un vieillir à son rythme (Richard *et al.*, 2012; Portacolone *et al.*, 2013; Van der Linden, 2013), dans une attitude sociétale et dogmatique que l'on pourrait rapprocher du « *new age* ».

Connaître les caractéristiques physiologiques, cognitives, génétiques qui distinguent le vieillissement cognitif normal du pathologique (et des catégories intermédiaires de troubles cognitifs légers, phase prodromale de la MA pour tous ou non...) est donc un enjeu majeur : 1) pour les cliniciens avec un double intérêt scientifique mais aussi sociétal. Les études de cohorte sont une cible privilégiée d'informations pour le clinicien-chercheur car elles permettent de caractériser l'évolution des différentes habilités cognitives et d'analyser les corrélations et dissociations entre le vieillissement cognitif normal, pathologique versus réussi ; 2) pour les chercheurs dans une communauté scientifique actuellement agitée par l'investigation des facteurs protecteurs du vieillissement cognitif normal et par l'idée de traitement préventif (Jessen *et al.*, 2014) ; 3) pour le monde socio-économique compte-tenu des coûts de santé estimés et parce que le repérage et la prise en charge de ces pathologies sont une vraie fracture entre le Nord et le Sud de la planète ; 4) pour les choix de nos sociétés occidentales : toute puissance et promesses des neurosciences, jeunisme, place du soin (ou de l'arrêt de soin) du grand âge, implication plus grande financière et personnelle des familles (de surcroît volontiers fragmentées ou recomposées), développement ou frein des institutions de long séjour, *new age* et nouveaux projets communautaires et solidaires etc. Ainsi, on commence en 2014 des essais à grande échelle aux Etats-Unis où l'on recrute des personnes âgées de 70 ans et plus pour des traitements à visée de "prévention" avec des anti-amyloïdes tandis que des essais sont menés auprès d'apparentés de patients MA appartenant à des familles où sont identifiées des maladies génétiques à transmission dominante, environ 10 ans avant l'âge auquel leur proche a été atteint.

### 1.2. Le vieillissement cognitif « normal »

### 1.2.1 Définitions

Plusieurs concepts ont décrit le vieillissement cognitif lié à l'âge. On peut citer le concept BSF (*Benign Senescent Forgetfulness* : oubli bénin) (Kral, 1962), la notion de AAMI (*Age-Associated Memory Impairment* : trouble de mémoire associé à l'âge). Levy (Levy, 1994) prend également en compte des déficits cognitifs autres que des troubles mnésiques et proposent le concept de l'AACD (*Aging-Associated Cognitive Decline* : déclin cognitif associé au vieillissement). Dans le DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux publié par l'American Psychiatric Association) est également décrit le concept relatif de ARCD (*Age Related Cognitive Decline* : déclin cognitif associé à l'âge). Ces définitions sont très importantes à prendre en compte lorsqu'on étudie des cohortes suivies depuis plusieurs années, afin de bien comprendre sur quels critères les sujets ont été inclus, ceci pouvant expliquer des résultats différents entre des études *a priori* proches, pour les autres éléments.

Selon Van der Linden (Van der Linden & Hupet, 1994) le concept de vieillissement cognitif « normal » définit « un déclin de la performance à diverses épreuves supposées mesurer le vieillissement cognitif », on ne parle donc pas de détérioration, mais de changements progressifs, légers, sans impact significatif dans la vie de tous les jours, dans différents domaines du traitement de l'information avec comme seul facteur explicatif proposé, l'âge.

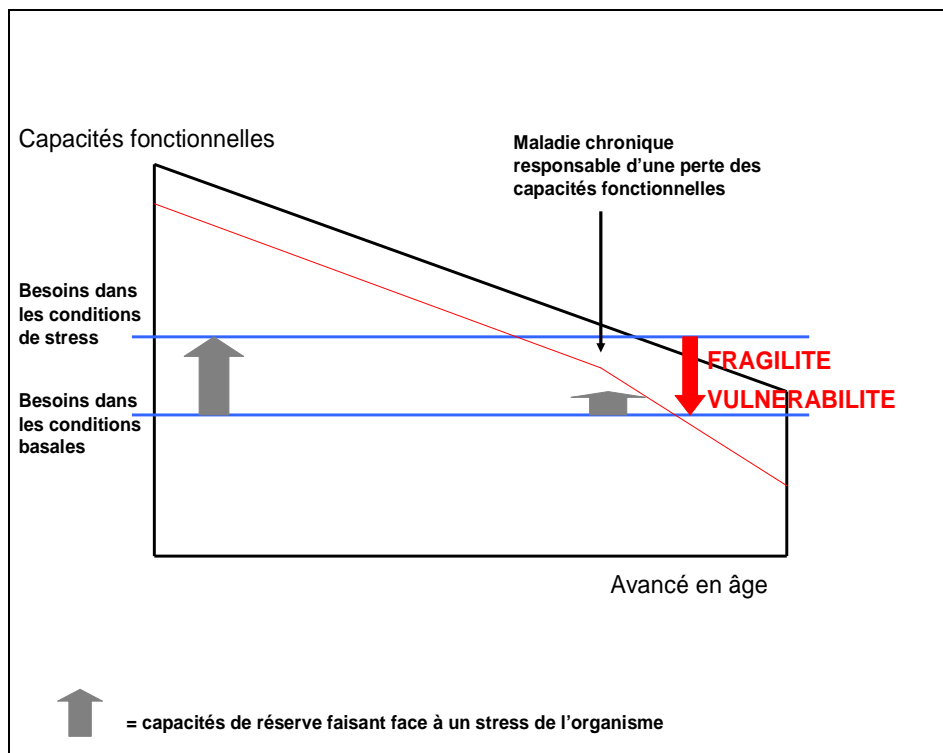
Le vieillissement cognitif normal peut être appréhendé selon 3 visions :

✓ *Une vision statistique* où le concept de vieillissement cognitif « normatif » définit que les performances obtenues dans des tâches cognitives doivent être supérieures à -1,67 écart-type pour ne pas être considérées comme résultant du vieillissement cognitif pathologique.

✓ *Une vision « médicale »* qui différencie deux sortes de déclins cognitifs : 1) le déclin des performances cognitives lié à l'âge (=déclin normal) ; 2) le déclin cognitif considéré comme une expression clinique en rapport avec une physiopathologie de lésions cérébrales (=déclin pathologique).

✓ *Une vision gériatrique* fondée sur des notions 1) d'adaptabilité réussie dans la vie quotidienne aux défis du vieillissement ; 2) de capacités d'un individu à fonctionner dans un environnement physique et social comparativement à d'autres individus ayant le même âge chronologique et ; 3) sur des facteurs de bien-être émotionnel et psychologique.

A cette vision gériatrique, les concepts de vulnérabilité-fragilité et de capacités de réserve fonctionnelle du sujet âgé sont apparus depuis le début des années 2000 afin de quantifier les disparités entre plusieurs personnes de même âge, et ayant des comorbidités comparables (quelle qu'en soit la nature), d'évoluer de façon différente (Rockwood *et al.*, 2000) (Figure 1). Le sujet âgé qualifié de vulnérable est celui qui est menacé dans son autonomie, sa dignité ou son intégrité, physique ou psychique et qui ne présente plus les réserves de compensation fonctionnelle pour faire face à une situation de stress (maladie, chute, hospitalisation...). A l'inverse, le sujet âgé avec un vieillissement qualifié de « normal » présente les effets délétères du vieillissement qui réduisent progressivement les réserves fonctionnelles, sans qu'un stress puisse entraîner une décompensation (ou désadaptation homéostatique) menaçant son autonomie (Lang *et al.*, 2009).



**Figure 1 : Vulnérabilité et capacités de réserve fonctionnelle.**

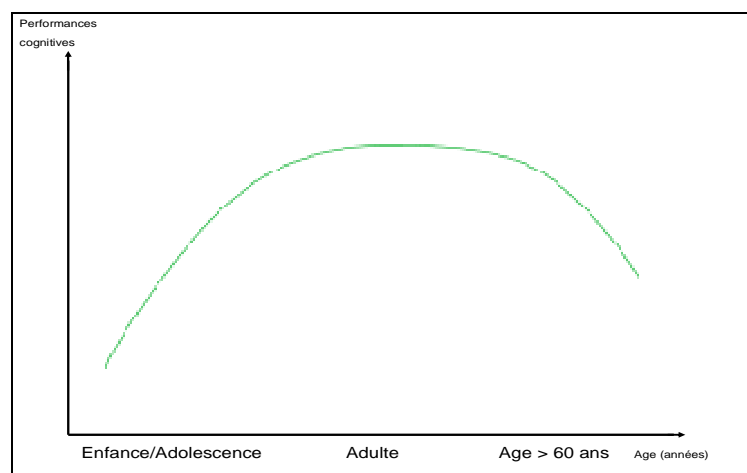
### 1.2.2. Le déclin cognitif au cours du vieillissement normal

Une des capacités de réserve fonctionnelle qui baisse avec l'âge est incontestablement la cognition. Deux modèles d'étude du vieillissement cognitif normal sont à prendre en considération. Le premier, selon une approche globale, considère que les effets délétères de l'âge sur la cognition s'expliqueraient par un nombre restreint de mécanismes généraux. Le

second, selon une approche plus analytique, estime que les effets de l'âge sur la cognition seraient très variables en fonction des différents systèmes et processus de fonctionnement cognitif et des différentes procédures et tâches expérimentales utilisées (Gély-Nargeot *et al.*, 2000). L'objectif de ce chapitre est de tenter d'établir une synthèse sur les connaissances actuelles concernant le vieillissement cognitif, et plus particulièrement sur les effets délétères de l'âge sur la mémoire, les émotions et la cognition sociale en considérant ces deux types d'approche.

### 1.2.2.1. Le vieillissement cognitif : un dénominateur commun ?

Selon cette approche, le vieillissement cognitif (tout comme les autres fonctions physiologiques) peut-être appréhendé selon le modèle « traditionnel » du *lifespan* ( Craik & Bialystok, 2006). Cela signifie que toute tâche cognitive subirait l'influence de l'âge de la même manière en fonction d'un dénominateur commun !



**Figure 2 : Représentation du vieillissement cognitif normal selon une vision « globale » selon Craik (2006) : augmentation des performances cognitives dans l'enfance, stabilisation à l'âge adulte, déclin avec le vieillissement.**

Le dénominateur commun du vieillissement cognitif serait principalement un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (Salthouse, 2001). Ce ralentissement serait plus ou moins marqué en fonction de la difficulté de la tâche, notamment quand la tâche nécessite la combinaison de plusieurs informations (Gély-Nargeot *et al.*, 2000).

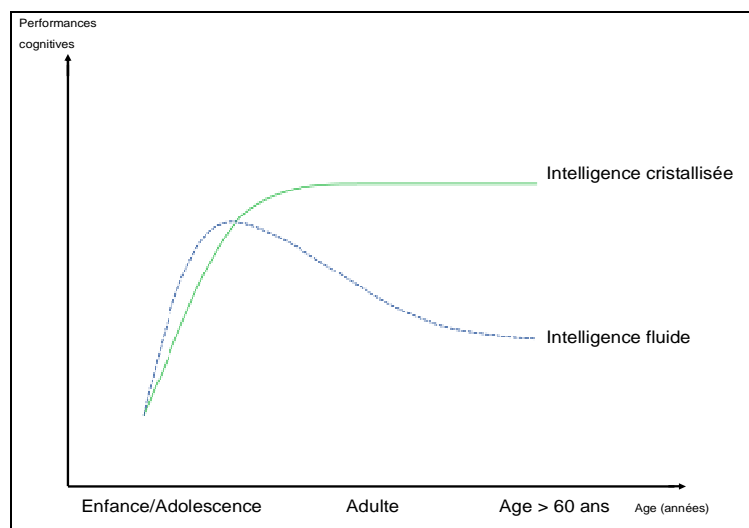
Sont également concernés l'allocation des ressources de traitement (Salthouse, 1988), les capacités de mémoire de travail (Salthouse & Kersten, 1993; Van der Linden *et al.*, 1994)

et les mécanismes d'inhibition et/ou d'activation d'informations ou non pertinentes (Kane *et al.*, 1994).

Néanmoins, certains travaux plus récents ont mis en évidence une dissociation entre des processus inhibiteurs intentionnels versus des processus automatiques dans le domaine du vieillissement normal, avec une atteinte sélective des premiers uniquement (Collette *et al.*, 2009). En ce qui concerne d'autres habiletés exécutives telles que les capacités de shifting, d'autres équipes ont montré que si la flexibilité mentale semble affectée par le vieillissement normal, les coûts de changements de stratégie (alternance entre plusieurs stratégies à exécuter) ne seraient pas influencés par l'âge (Hodzik & Lemaire, 2011). Ces derniers résultats suggèrent que le vieillissement cognitif normal ne peut être appréhendé uniquement au travers d'un dénominateur commun, mais en fonction de différents processus et/ou fonctions cognitives.

### 1.2.2.2. Le vieillissement cognitif normal : approche fonctionnelle et structurelle.

Selon l'approche fonctionnelle, le vieillissement cognitif normal ne touche pas tous les domaines cognitifs de la même façon (Laurent & Thomas Antérion, 2002). D'une manière générale, les domaines les plus concernés semblent être la mémoire épisodique, les fonctions exécutives et attentionnelles (les fonctions dites d'intelligence « fluide »), tandis que la mémoire sémantique, la mémoire procédurale ou implicite ainsi que les fonctions « cristallisées » comme le langage et les connaissances culturelles restent préservées (Cattell, 1971; Horn, 1982) (Figure 3).

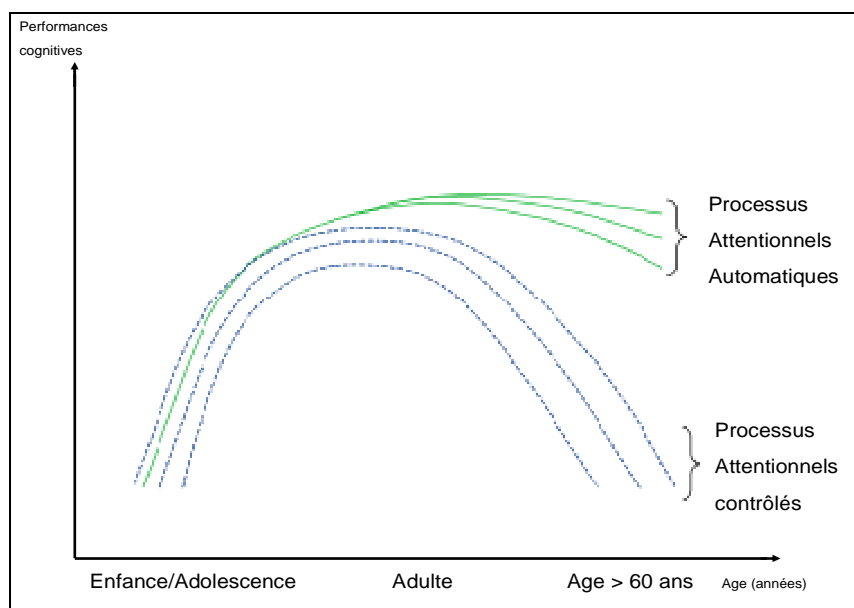


**Figure 3 : Représentation du vieillissement cognitif selon une approche fonctionnelle selon Craik (2006).**

L'effet du vieillissement sur différentes fonctions cognitives telles que la mémoire, les capacités émotionnelles et la cognition sociale sera développé plus en détail dans les 3 paragraphes suivants.

L'approche structurale a, quant à elle, le mérite de s'intéresser à la cognition pour ce qu'elle est, c'est-à-dire les éléments qui la composent, leur organisation et les processus qui les régissent (Brouillet, 2011b). L'approche structurale consiste par exemple au mode d'étude du vieillissement normal des capacités attentionnelles en fonction de processus intentionnels versus automatiques (Figure 4).

Si dans le champs d'étude du vieillissement sur les fonctions cognitives, les approches structuro-fonctionnelles sont les plus utilisées, certains auteurs (Brouillet, 2011b) soulignent que selon ces approches, le vieillissement cognitif s'étudie dans un système fermé où le « sujet » opère des tâches cognitives sur des représentations abstraites et amodales en déconnexion totale de son environnement, de son corps et de ses actions.



**Figure 4 : Représentation du vieillissement cognitif selon une approche structurale selon Craik (2006).**

De nouvelles perspectives plus écologiques dont l'objectif est d'expliquer comment le vieillissement modifie la réalisation d'activités dans la vie quotidienne (et non de comprendre comment il modifie la rétention d'une liste de mots par exemple) sont actuellement en plein essor. Par exemple l'analyse des liens entre cognition et fonctionnement sensorimoteur (la



marche), a permis de montrer que l'adaptation à des pertes cognitives et/ou sensorimotrices implique des comportements compensateurs ainsi qu'une mise à jour des buts et priorités (Brouillet, 2011b). Il a ainsi été montré que l'efficacité intellectuelle pouvait prédire la qualité de la marche sur 3 ans (Atkinson *et al.*, 2007).

### 1.2.2.3. Vieillessement normal et mémoire : quels types de fonctions et de processus mnésiques épargnés versus altérés par l'âge ?

Certains aspects de « la mémoire » ne semblent pas affectés par le vieillissement comme la mémoire sensorielle (Mozolic *et al.*, 2012), la mémoire procédurale (Howard & Howard, 1989), la mémoire implicite (La Voie & Light, 1994), la mémoire sémantique (Burke & Petres, 1986) et la mémoire musicale (Simmons-Stern *et al.*, 2010) (Tableau 1).

Il en va tout autrement pour la mémoire de travail (Van der Linden *et al.*, 1994), la mémoire prospective (Kalpouzos *et al.*, 2008) et la mémoire épisodique (Isingrini & Tacconat, 1997), avec pour cette dernière, un effet délétère de l'âge qui est cependant à nuancer selon les processus engagés.

En effet, il est maintenant admis qu'au niveau de la mémoire épisodique, on note un effet délétère du vieillissement sur le rappel libre ou l'évocation spontanée. Cette difficulté s'amenuise lorsque des indices de récupération sont proposés pour disparaître complètement dans une condition de reconnaissance (Isingrini & Tacconat, 1997). Par ailleurs, les souvenirs de faits uniques révélant un contexte spatiotemporel précis s'avèrent être les souvenirs les plus fragiles pour la personne âgée (Spencer & Raz, 1994). Ceci témoignerait d'une difficulté de réactualiser la situation de l'apprentissage, donc d'un déficit de la mémoire de source et aurait comme conséquences une sensibilité aux interférences et une mauvaise sécurité dans la reconnaissance.

Enfin, ces difficultés observées au niveau de la mémoire épisodique peuvent trouver leur explication dans la diminution des capacités exécutives et attentionnelles (Shing *et al.*, 2010), comme les processus d'inhibition, le maintien et la mise à jour des informations en mémoire à court terme et la réorientation des ressources attentionnelles; ce qui renvoie au mode d'approche global du vieillissement cognitif présenté ci-dessus (§ 1.2.2.1).

## Partie I : Vieillessement cognitif

	Rappels/Définitions	Effets du vieillissement
✓ <i>Différents systèmes</i>		
Mémoire sensorielle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stockage très bref, correspondant pratiquement au temps de perception d'un stimulus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☺ Préservation de la mémoire sensorielle visuelle et auditive, mais modifications sensorielles possibles interférentes.</li> </ul>
Mémoire à court terme (MCT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet un stockage temporel et limité d'informations :</li> <li>• verbales via la boucle phonologique</li> <li>• visuelles via le calepin visuo-spatial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☹️/☺ Capacité réduite de la MCT discutée</li> <li>☹️ Vitesse d'auto-récapitulation verbale de la boucle phonologique plus lente</li> <li>☹️ Effet délétère sur l'association entre positions spatiales et formes visuelles</li> </ul>
Mémoire de travail (MDT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet le traitement d'informations (stockage provisoire et actif) et le maintien à court terme des résultats d'opérations mentales effectuées.</li> <li>• Effectue ces opérations grâce à l'administrateur central qui coordonne les 2 systèmes de MCT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☹️ Effet délétère de l'âge sur l'administrateur central</li> <li>☹️ Diminution des processus inhibiteurs qui contrôlent l'accès et le maintien des informations en MDT.</li> <li>☹️ Effet délétère de l'âge sur les tâches d'empans envers visuels et spatiaux.</li> </ul>
Mémoire épisodique (ME)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mémoire déclarative</li> <li>• Stockage à long terme d'événements biographiques dans un contexte temporo-spatial précis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☹️ Réorganisation fonctionnelle de la ME</li> <li>☺ Stockage à long terme des événements biographiques préservé.</li> <li>☹️ Trace mnésique moins contextualisée</li> </ul>
Mémoire sémantique (MS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mémoire déclarative</li> <li>• Stockage à long terme de savoir universel non contextualité</li> <li>• Représentation des connaissances</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☺ La mémoire sémantique, tout comme le langage, (des fonctions « cristallisées ») sont épargnés par le vieillissement.</li> <li>☺ De meilleures performances!</li> </ul>
Mémoire procédurale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mémoire non déclarative</li> <li>• Mémoire des procédures et habilités motrices</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☺ Capacités de développement de nouvelles habilités préservées</li> <li>☹️ Performances diminuées à cause du ralentissement psychomoteur</li> </ul>
Mémoire musicale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indépendance des deux traitements sémantiques et mélodiques</li> <li>• Très liée à la perception, à l'affect et au corps.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☺ La mémoire musicale (de part son importante composante affective et sensorielle, renforcée par la répétition) est préservée avec le vieillissement.</li> </ul>
Mémoire prospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacité à mémoriser des intentions et à se souvenir de les effectuer dans le futur</li> <li>• Premières plaintes des sujets âgés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☹️ Altérée avec l'âge : surtout quand la tâche sollicite la mémoire rétrospective</li> <li>☹️ Mauvaise gestion temporelle des actions à effectuer</li> </ul>
✓ <i>Différents types de tâches</i>		
Mémoire explicite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tâche directe, requiert un processus de recherche explicite</li> <li>• Evaluation : tâche de rappel libre...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☹️ Altérée avec l'âge : processus très coûteux en ressources attentionnelles.</li> </ul>
Mémoire implicite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne demande pas de rappels intentionnels</li> <li>• Evaluation : Effet d'amorçage...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☺ Préservée avec l'âge : peu coûteuse en ressources attentionnelles.</li> <li>☺ Sentiment de familiarité intact</li> </ul>
✓ <i>Différents processus</i>		
Encodage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apprentissage d'une information cible dans un contexte environnemental, cognitif, émotionnel.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☹️ Moins bonne mise en œuvre de l'encodage sémantique</li> <li>☹️ Encodage moins contextualisé</li> <li>☺ L'émotion facilite l'encodage</li> </ul>
Stockage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensemble de phénomènes cognitifs qui permettent le maintien à long terme de l'information</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☺ Pas d'effet de l'âge sur le stockage</li> <li>☹️ Souvenir du contexte fragilisé par l'âge par rapport au contenu.</li> </ul>
Récupération	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensemble des phénomènes cognitifs qui permettent d'accéder aux informations stockées.</li> <li>• Fait appel à des mécanismes actifs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☹️ Effet quantitatif de l'âge : moins d'informations récupérées (surtout quand récupération très coûteuse en efforts)</li> <li>☹️ Effet qualitatif : les souvenirs récupérés sont moins précis et moins détaillés</li> </ul>

**Tableau 1 : Synthèse de l'effet du vieillissement normal sur les différents systèmes et processus mnésiques (Gély-Nargeot *et al.*, 2000; Brouillet, 2011a)**

### 1.2.2.4. Vieillessement normal et émotions

Si nombre de capacités cognitives diminuent, il est intéressant de noter qu'en vieillissant, les adultes (versus jeunes) privilégient les affects positifs et évitent ou réduisent au contraire leurs affects négatifs (Ruffman *et al.*, 2008). Ce changement du traitement des émotions, appelé effet de positivité, a été documenté dans divers paradigmes expérimentaux utilisant une large gamme de stimuli, montrant ainsi la robustesse de cet effet.

Par exemple quand on s'intéresse à l'attention visuelle, des tests basés sur le paradigme de l' « eye-tracking » ont montré que, par rapport aux adultes jeunes, les adultes âgés dirigent leur regard vers un visage heureux plutôt que vers un visage en colère ou triste (Isaacowitz *et al.*, 2006). L'effet de positivité a également été objectivé par des études portant sur la mémoire de travail (Schlagman *et al.*, 2006), la mémoire à court terme (Mikels *et al.*, 2005) et la mémoire autobiographique (Charles *et al.*, 2003). Par exemple, il a été montré que les sujets âgés positivaient davantage leurs souvenirs biographiques que les adultes jeunes. Par ailleurs, le vieillissement semble privilégier les stimuli positifs aux stimuli négatifs et ce quel que soit le type de stimuli utilisé : images (Charles *et al.*, 2003), listes de mots (Piguet *et al.*, 2008) ou expressions faciales à valence émotionnelle (Ruffman *et al.*, 2008).

Plusieurs interprétations à cet effet de positivité ont été avancées :

1) L'hypothèse sociopsychologique. The « Socioemotional Selectivity Theory » (Carstensen *et al.*, 2003) postule que le vieillissement permettrait une meilleure régulation des émotions. Cependant, les données les plus récentes (Sullivan *et al.*, 2010) ont démontré que le traitement des émotions au cours du vieillissement se caractérisait davantage par une stratégie d'adaptation afin d'éviter les situations désagréables.

2) L'hypothèse d'un déclin cognitif général lié à l'âge (approche globale). Plus particulièrement, l'information émotionnelle positive pourrait être préférée par les personnes âgées par comparaison aux informations à valence négative (Jain & Labouvie-Vief, 2010) car ces dernières seraient plus exigeantes et coûteuses au niveau des processus attentionnels contrôlés (ces derniers diminuant avec l'âge).

3) L'hypothèse de changements morphologiques des aires cérébrales impliquées dans le traitement des émotions négatives. Selon cette hypothèse, l'effet de positivité observé au cours du vieillissement résulterait de la dégénérescence neuronale d'aires du circuit limbique

(Cacioppo & Ortigue, 2011), le volume de l'amygdale se réduirait linéairement avec l'âge (Zimmerman *et al.*, 2006). Cet effet délétère de l'âge sur l'amygdale pourrait être à l'origine d'une inhibition des réponses émotionnelles à valence négative au profit des émotions positives.

### 1.2.2.5. Vieillessement normal et habiletés de cognition sociale

La cognition sociale est au centre de la compréhension des processus de communication de l'humain, qui utilisent de nombreux indices (prosodie, posture corporelle, expression faciale) permettant une meilleure intelligibilité dans la lecture de l'état d'esprit d'autrui (théorie de l'esprit) (Bertoux *et al.*, 2012; Le Bouc *et al.*, 2012). En outre, savoir inférer l'état d'esprit d'autrui et s'y adapter nécessite d'être conscient de ses propres états mentaux et d'avoir un certain niveau d'empathie (Bertoux *et al.*, 2012; Le Bouc *et al.*, 2012).

Deux composantes de la cognition sociale ont été décrites (Duval *et al.*, 2011) : 1) une composante affective qui renvoie à la capacité à se représenter les états affectifs des autres, soit à comprendre et déduire la valence et la signification émotionnelle des actions et des intentions des autres dans un contexte social. Cette composante s'évalue à partir de tâches telles que « The Reading the Mind in the Eyes » (RME) (Baron-Cohen *et al.*, 2001), des tâches de décodage d'expressions faciales d'émotions primaires (Funkiewiez *et al.*, 2012) ou des histoires verbales courtes faisant intervenir l'état émotionnel d'un personnage (Hynes *et al.*, 2006) ; 2) une composante cognitive qui peut-être définie par la capacité à inférer et raisonner sur les pensées, croyances ou intentions d'autrui, et ce indépendamment de toute connotation émotionnelle. Cette composante s'évalue à partir de tâches telles que le paradigme des fausses croyances, des tests d'attribution d'intention à autrui ou des questionnaires d'empathie même s'il est difficile de séparer les composantes affectives et cognitives de l'empathie (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004).

Plusieurs études récentes ont montré que des troubles de l'empathie et de l'attribution d'états mentaux d'autrui (par exemple en utilisant des échelles d'empathie ou en utilisant des tests d'identification d'émotions sur la base de photographies de regard comme le test du « reading the Mind in the Eyes », RME) pourraient être les premiers symptômes de certaines affections neurodégénératives, notamment la dégénérescence lobaire fronto-temporale comportementale ou la maladie d'Alzheimer (Bertoux *et al.*, 2012; Le Bouc *et al.*, 2012).

En ce qui concerne l'effet du vieillissement normal sur les capacités de cognition sociale, une méta-analyse récente (Moran, 2013) a conclu à un effet délétère de l'âge quelle que soit la tâche de cognition sociale étudiée. Cependant, quelques études ont conclu à une relative préservation des habiletés affectives versus les habiletés cognitives de la cognition sociale au cours du vieillissement (Bailey *et al.*, 2008). D'autres auteurs ont expliqué le déclin des habiletés sociales par le déclin des capacités exécutives lié à l'âge (Aboulafia-Brakha *et al.*, 2011). Bailey (2008) a ainsi montré que la diminution des performances au RME avec l'âge pouvait être expliquée par l'émoussement des capacités de contrôle de l'inhibition. Enfin, d'autres auteurs (Elamin *et al.*, 2012) ont soulevé le manque de contrôle de certaines variables comme l'impact de la richesse du réseau d'interactions sociales qui pourrait influencer le vieillissement des aptitudes de cognition sociale. En effet, l'accumulation des connaissances sociales tout au long de la vie peut conduire à être de plus en plus efficace dans les interactions sociales, et par conséquent dans certains aspects de la cognition sociale (Moran, 2013). En faveur de cette dernière hypothèse, il a été montré que la diminution des capacités d'empathie chez des adultes âgés pouvait être expliquée par une réduction des activités sociales avec l'âge (Bailey *et al.*, 2008). Il serait intéressant que de plus larges études soient menées sur ce type de paramètre en fonction de différents aspects de la cognition sociale.

### 1.2.3. Les changements cérébraux au cours du vieillissement normal

Le vieillissement est accompagné d'une baisse du niveau fonctionnel de « réserve cérébrale » caractérisée par des modifications structurelles du cerveau vieillissant et qui pourrait être considérée comme le substrat biologique du vieillissement cognitif (Daffner, 2010; Brouillet, 2011a).

#### 1.2.3.1. Atrophie cérébrale (point de vue macroscopique)

Les différentes études d'imageries morphologiques ont montré que le vieillissement normal se caractérisait par une diminution de l'épaisseur corticale (Raz & Rodrigue, 2006) et d'une diminution légère du volume cérébral, sans comparaison avec les effets de la maladie d'Alzheimer (Raz *et al.*, 2005). Raz (2005) a montré que les principales aires corticales dont le volume était affecté par l'âge étaient : le cortex préfrontal, l'hippocampe, l'amygdale, les noyaux gris centraux et le cortex cérébelleux ; avec peu d'impact du vieillissement sur les régions du cortex entorhinal et sur les aires corticales visuelles.

De plus, plusieurs auteurs ont décrit que le vieillissement s'accompagnait d'une augmentation des lésions de la substance blanche (leucoaraïose) et d'une diminution de la connectivité entre régions corticales, et ce, particulièrement avec les régions frontales (Salat *et al.*, 2004). Même si plusieurs auteurs (Goh & Park, 2009) stipulent que le vieillissement cognitif normal, particulièrement le déclin des aptitudes de mémoire de travail et la réduction de la vitesse de traitement, pourrait être expliqué par ces changements morphologiques (notamment par la diminution volumétrique des régions frontales et préfrontales), ce lien reste toutefois toujours débattu (Wardlaw *et al.*, 2011). En effet, les dégâts biologiques ne vont pas nécessairement de pair avec les pertes fonctionnelles et cognitives observées lors du vieillissement et, vice versa. Avoir un cerveau moins atrophique ne veut pas forcément dire qu'il y aurait moins de pertes fonctionnelles cognitives (cf. § 1.1.4)!

### 1.2.3.2. Plaques séniles et sénescence cérébrale (altérations microscopiques)

Avec le vieillissement normal, des études montrent que des lésions cérébrales telles que la présence de plaques séniles<sup>1</sup> (PS) et de dégénérescences neurofibrillaires (DNF)<sup>2</sup> constituent des lésions de la sénescence cérébrale (Braak & Braak, 1997; Duyckaerts & Hauw, 1997).



**Figure 5 : Illustrations de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires**

(Legende : DNF=dégénérescence neurofibrillaire, PS=plaque sénile)

L'âge d'apparition de ces plaques et dépôts est cependant très variable d'un individu à l'autre (Hauw *et al.*, 1991). Les PS et DNF sont également présents dans le vieillissement pathologique. Cependant, plusieurs études (Hauw *et al.*, 1991; Braak & Braak, 1997; Duyckaerts & Hauw, 1997) ont révélé que le vieillissement cognitif pathologique ne peut pas être considéré comme la simple exagération du vieillissement normal. La présence des PS et DNF est en proportion considérablement augmentée dans le vieillissement pathologique par

<sup>1</sup> Une plaque sénile est un dépôt extracellulaire de  $\beta$ -amyloïdes sous forme de plaques.

<sup>2</sup> La dégénérescence neurofibrillaire est un dépôt intracellulaire de protéines TAU (*Tubule Associated Unit*) sous forme de filaments entraînant progressivement la mort du neurone.

rapport au vieillissement normal et surtout, la répartition de ces lésions au niveau cortical est différente dans le vieillissement pathologique, notamment en ce qui concerne le cortex enthorinal, le gyrus parahippocampal, l'amygdale, le néocortex et les noyaux gris centraux (Hauw *et al.*, 1991; Braak & Braak, 1997; Duyckaerts & Hauw, 1997).

### 1.2.3.3. Diminution de la neurotransmission

Le vieillissement s'accompagne d'un ensemble de changements dans la morphologie dendritique et dans la connectivité inter-neuronale. La principale modification dans les systèmes de neurotransmission concerne une déplétion des récepteurs dopaminergiques dans le cortex frontal. Cette déplétion pourrait être, selon certains auteurs, impliquée dans l'émoussement des fonctions exécutives observé au cours du vieillissement (Li & Sikstrom, 2002).

### 1.2.3.4. Modifications de la vascularisation cérébrale

Le vieillissement est aussi accompagné de modifications de la microvascularisation cérébrale. Avec l'âge, les artérioles et capillaires semblent se raréfier, la plasticité microvasculaire être diminuée et les mécanismes de transport dans la barrière hémato-encéphalique modifiés (Farkas & Luiten, 2001). Une des raisons du déclin cognitif lié à l'âge pourrait donc être une moins bonne efficacité de la vascularisation cérébrale face à la demande métabolique qu'exige la réalisation d'une tâche cognitive (surtout quand celle-ci est très coûteuse en ressources attentionnelles).

## 1.2.4. Les concepts de réserve cognitive et cérébrale

Depuis le début des années 1990 est apparue une littérature abondante sur les dissociations observées entre les effets délétères de l'âge sur le substrat biologique qu'est le cerveau et les potentialités cognitives au cours du vieillissement. Cette littérature s'appuie sur la richesse des concepts de réserve cognitive et cérébrale qui font l'objet de ce chapitre.

✓ Le concept de « réserve » a émergé à partir de l'observation d'une variabilité assez importante observée chez les sujets âgés, en ce qui concerne à la fois leurs capacités cognitives et le degré de modifications structurelles du cerveau vieillissant en fonction de ces performances. Cette variabilité pourrait provenir de différences de réserve ou de

compensation fonctionnelle, processus variables d'un individu à l'autre qui détermineraient la durée de la résistance aux effets délétères de l'âge sur le cerveau.

✓ **Concept de réserve « cérébrale ».** Ce concept est né des observations cliniques de Katzman et collaborateurs (Katzman *et al.*, 1988) qui a décrit le cas de 10 femmes âgées qui ne présentaient pas de signe de détérioration cognitive, mais dont l'examen cérébral post mortem attestait d'un stade avancé de la maladie d'Alzheimer. L'idée était que ces femmes ne présentaient pas de manifestation clinique de la maladie car la taille de leur cerveau était plus élevée que la moyenne. Cette observation a donné naissance au concept de « capacité de réserve cérébrale ». Selon ce concept, la réserve est définie comme la quantité de détérioration qui peut être supportée avant d'atteindre un seuil critique, identique pour tous les individus, à partir duquel des signes cliniques vont se manifester. Cependant, cette définition de la réserve, par une variabilité de quantité de neurones ou de connexions disponibles, ne permet pas de rendre compte des phénomènes de plasticité cérébrale et des résultats d'imageries cérébrales qui ont montré des patterns d'activations cérébrales différents chez les adultes âgés versus jeunes (Sambataro *et al.*, 2012). En effet, la théorie de différenciation des réseaux stipule que face à l'altération de certaines régions cérébrales due à l'âge, d'autres réseaux cérébraux prendraient le relai afin que les sujets réalisent la tâche cognitive pour un même niveau de performances objectives (Reuter-Lorenz & Cappel, 2008).

✓ **Concept de réserve « cognitive ».** L'hypothèse de réserve cognitive a été proposée en réponse à cette double question des performances inégales entre des groupes d'adultes âgés et des patterns d'activation cérébraux différents entre adultes jeunes et âgés au cours d'une même tâche cognitive. Ce concept définit donc la capacité à optimiser ses performances par le recrutement accru du réseau cérébral normalement impliqué d'une part (soit le substrat biologique disponible), et, d'autre part, par le recrutement de réseaux cérébraux différents et/ou l'utilisation de stratégies cognitives alternatives (Stern, 2006, 2012). De plus, cette définition prend en compte la variabilité de ce processus de compensation interindividuelle qui serait influencé par les expériences vécues, l'état émotionnel du sujet, le niveau de dépression, par des facteurs génétiques et par des mesures relatives à la santé physique de l'individu comme la pression artérielle. Enfin cette définition prend également en compte la question du développement et de la variabilité de la réserve au cours du temps. En effet, certaines caractéristiques comme être gaucher ou avoir un retard de langage prédisposeraient à l'aphasie primaire progressive (Miller *et al.*, 2013) et pourraient



influencer la manière dont le cerveau se développe et les mécanismes de réserve ou de compensation s'opèrent.

### 1.3. Le vieillissement cognitif « réussi »

#### 1.3.1. Définitions

Neugarten et Havighurst (1961) (Neugarten *et al.*, 1961) sont les premiers auteurs à utiliser le terme de vieillissement « réussi » dans les années 1960 mais il faudra attendre 1987 pour que Rowe et Khan en propose une définition : « peu ou pas de diminution des fonctions physiologiques liée à l'âge » (Rowe, 1987). Cette terminologie gériatrique rend compte d'une variabilité importante dans le vieillissement, notamment cognitif, au sein de la population générale qui serait insuffisamment décrit par la seule distinction entre vieillissement normal et pathologique (Wilson *et al.*, 2002).

#### 1.3.2. Comment le mesurer ?

✓ *En considérant que le vieillissement cognitif est réussi s'il est optimal ?*

1) Selon Daffner (2010), le vieillissement cognitif réussi pourrait être défini, selon une vision statistique : « si un individu présente des performances, dans chaque domaine de traitement cognitif, supérieures au 75<sup>ème</sup> percentile par rapport à d'autres individus de même âge chronologique ». (Figure 6).

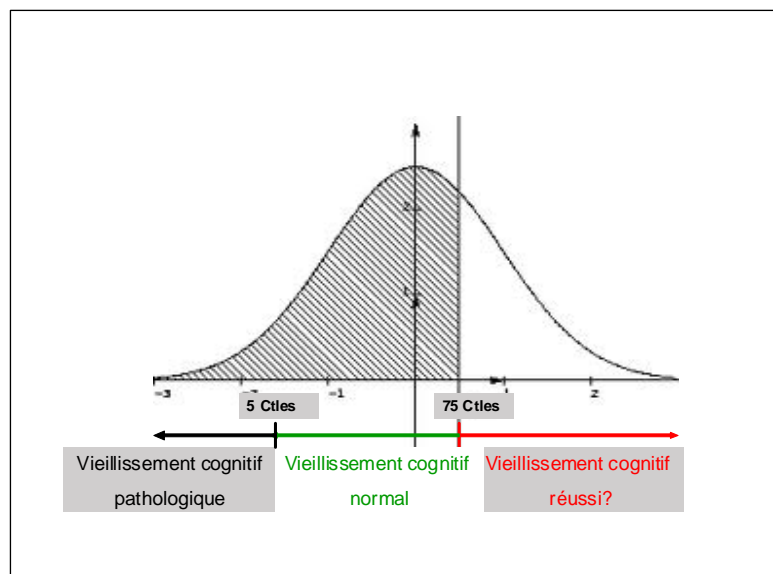


Figure 6: Vision statistique du vieillissement cognitif réussi

A ce point de l'introduction, il est important de rappeler qu'en psychométrie, beaucoup de données brutes suivent une distribution non normale en population générale, et devraient être traitées en centiles. Cependant, le raisonnement par z-score, en passant par une transformation centrée-réduite de données brutes (sur un échantillon conséquent) permet une représentation normale des données telles que représentées pour la figure 6. De plus, la transformation de scores bruts en z-scores permet le calcul de scores composites (par addition de plusieurs z-scores) représentatifs d'un domaine de traitement cognitif.

2) De Frias et collaborateurs (de Frias *et al.*, 2009) ont proposé une autre définition du vieillissement cognitif selon un continuum (une classification) du potentiel cognitif, qualifié : d'élite, de normal ou d'altéré. Selon cette classification, un individu aurait un potentiel cognitif dit « d'élite ou optimal » s'il présente des performances psychométriques supérieures à la moyenne dans chaque domaine de traitement cognitif.

Cependant, un des problèmes de ces définitions est qu'elles ne tiennent pas compte de l'aspect dynamique du vieillissement cognitif et de la grande variabilité des performances psychométriques au sein d'une population.

✓ *A partir de la définition de Rowe et Kahn (1987) et en tenant compte de l'hétérogénéité des performances cognitives d'une population et selon une vision plus dynamique et longitudinale, le vieillissement cognitif réussi correspondrait au « fait qu'un individu, quel que soit son niveau de performances cognitives à l'âge adulte maintienne avec succès son niveau de performances cognitives à un âge avancé » (Daffner, 2010).*

### 1.3.3. Théorie sociale du vieillissement réussi

Le vieillissement amène invariablement un désengagement physique, des bouleversements psychologiques (nouvel équilibre à construire) et une diminution des interactions sociales, (Cumming & Henry, 1961). Dans ce contexte, le vieillissement serait qualifié de réussi si les individus entrant dans « la vieillesse » parviennent à s'inscrire dans un continuum entre le passé et le présent, en assurant particulièrement un maintien des habitudes de vie, des préférences, des expériences et des engagements acquis et élaborés au cours de la vie (Atchley, 1989).

Maintenir une satisfaction de vie et son estime de soi serait donc pour la personne âgée lié à une renégociation des rôles pour éviter une diminution des interactions qui serait particulièrement nuisible au vieillissement cognitif.

Rôles	Pertes	Gains
<i>Social</i>	Rôle social du travail, pouvoir, utilité sociale, considération	Intérêts extra-personnels
	Relations professionnelles	Amitiés plus solides
<i>Interpersonnel</i>	Parents, conjoints (veuvage), amis, voisins	Nouveaux rôles : grands-parents, arrière-grands-parents, remariage.

**Tableau 2. Théorie sociale de la renégociation des rôles (Cumming & Henry, 1961)**

Au niveau cognitif, on peut trouver un grand intérêt à ces théories sociales, car réussir à assurer un niveau d’engagement social et intellectuel permettrait de lutter contre le déclin des performances cognitives lié à un arrêt prématuré d’activités comme après la cessation de l’activité professionnelle (Adam *et al.*, 2013). Plusieurs études (Fritsch *et al.*, 2007; Gow *et al.*, 2012; Small *et al.*, 2012) ont montré qu’il existait une corrélation entre arrêt d’activités sociales, physiques, intellectuelles et baisse des performances cognitives (résultats qui seront détaillés dans le chapitre 2.2.6). D’autres auteurs (Bennett *et al.*, 2006) ont montré qu’à un niveau égal de lésions caractéristiques de la MA (observées post-mortem), les sujets avec un large réseau d’interactions sociales avaient eu une détérioration cognitive plus lente que ceux étant étayé par un faible tissu social.

## **1.4. Le vieillissement cognitif « pathologique »**

### **1.4.1. Généralités et définitions**

#### *1.4.1.1. Définition du trouble cognitif majeur*

La définition du vieillissement cognitif pathologique semble assez facile lorsqu’il s’agit d’une véritable démence ou trouble cognitif majeur d’après les critères du DSM-5 (Tableau 3).

Par contre, cette définition est tout de suite moins aisée en ce qui concerne les atteintes cognitives intermédiaires. Or, les déficits cognitifs pour la personne âgée, en l'absence d'une démence, sont aussi fréquents que variables.

### **Définitions cliniques du trouble cognitif majeur selon le DSM 5**

Le trouble cognitif majeur est un syndrome caractérisé par des déficits cognitifs multiples au sein desquels les troubles de mémoire peuvent être présents mais pas nécessairement ; ces déficits cognitifs restreignent l'activité du sujet par rapport à son activité antérieure, et ne sont pas liés à une confusion ou à une affection psychiatrique.

### **Tableau 3 : Traits cliniques du trouble cognitif majeur selon le DSM 5**

#### *1.4.1.2. Phase prodromale et concept de symptôme (ou déficit) cognitif léger*

La phase prodromale (prodrome) est définie comme le signe avant-coureur d'une maladie, le symptôme précédant une crise (Figure 6). Dans le cas du vieillissement cognitif pathologique, il s'agit de la phase précédant l'apparition des premiers symptômes de la démence, c'est à dire l'atteinte de l'autonomie et la modification significative des activités de la vie quotidienne (Jessen *et al.*, 2014). Différents concepts qualifient cette phase comme le MCD (*Mild Cognitive Disorder* : trouble cognitif léger) de l'International Classification of Diseases, le MNCD (*Mild NeuroCognitive Disorder* : trouble neurocognitif léger) du DSM-IV et le CIND (*Cognitive Impairment No Dementia* : détérioration cognitive sans démence) (Graham *et al.*, 1997). Le concept le plus usité est incontestablement le MCI (*Mild Cognitive Impairment* : Symptôme ou Déficit ou Trouble Cognitif léger) du NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's disease).

### **Critères de diagnostic du déficit cognitif léger (ou MCI) :**

- Une plainte cognitive
- Preuve d'un fonctionnement anormal d'une fonction cognitive (au moins 1,5 écart-type en dessous de la moyenne) par rapport à l'âge avec un fonctionnement cognitif général normal
- Conservation des capacités à effectuer les tâches quotidiennes

### **Tableau 4 : Critères de diagnostic du déficit cognitif léger selon le DSM-5**

Différents sous-groupes de la notion de MCI se distinguent (Bowler *et al.*, 1999; Petersen *et al.*, 2001): le MCI amnésique (seule la mémoire est touchée), le MCI avec déficits cognitifs multiples (MDI, Multi Domain Impairment), le MCI avec déficit d'un secteur

cognitif autre que la mémoire (MCI non-amnésique) et le VCI (Vascular Cognitif Impairment) qui se définit comme un MCI avec atteintes vasculaires.

Beaucoup d'études ont cherché à savoir si le MCI constitue un stade prodromal ou non du vieillissement cognitif pathologique et en particulier de la maladie d'Alzheimer, et si oui, dans quelle proportion. Les résultats d'études longitudinales (Tierney *et al.*, 1996; Petersen *et al.*, 1999) tout comme les résultats des études d'imagerie (Visser *et al.*, 1999; Ferreira *et al.*, 2011) et d'électroencéphalogramme (EEG) (Jelic *et al.*, 2000; Luckhaus *et al.*, 2008) semblent confirmer un fort taux de sujets à risque de démence. Le taux de conversion serait le plus important pour les sujets présentant un MCI avec déficits cognitifs multiples (Tabert *et al.*, 2006).

En revanche, ces études ont montré que la capacité de prédiction de la conversion à l'aide des critères de MCI n'est pas la même dans un cadre clinique spécialisé (pour lequel les critères ont été développés) ou dans une population générale (Ritchie *et al.*, 2001). S'il apparaît que les symptômes cognitifs légers constituent un facteur de risque de démence, la prudence semble donc être de mise, car les étiologies des déficits cognitifs légers chez les personnes âgées sont nombreuses en dehors du champ de la maladie démentielle en cours d'installation.

### 1.4.1.3. Stade préclinique du vieillissement cognitif pathologique

Depuis une dizaine d'années, et par rapport aux différents travaux d'études épidémiologiques (Proust-Lima *et al.*, 2007; Amieva *et al.*, 2008) qui ont montré que l'état démentiel est précédé d'une longue et lente période asymptomatique (entre la survenue des premières lésions cérébrales et la constatation des premiers symptômes), la description d'une autre phase appelée « stade préclinique » selon le NIA-AA ou encore « stade asymptomatique à risque de développer une démence » selon le groupe international de recherche sur la MA (IWG) a été définie (Figure 6).

Selon le NIA-AA, la phase préclinique peut se définir par la présence objective de biomarqueurs caractéristiques du vieillissement cognitif pathologique avec la présence : 1) d'un émoussement cognitif subtil non égal au vieillissement cognitif normal ni aux troubles cognitifs légers tels que définis par le DSM-5 et ; 2) d'un déclin cognitif subjectif (= plaintes). La présence de l'émoussement cognitif objectif est très difficilement identifiable (et ses symptômes restent à préciser), par contre de nombreux projets de recherche (comme la

cohorte MEMENTO) s'intéressent aux plaintes cognitives, plus facilement identifiables, comme potentiel marqueur de la phase préclinique du vieillissement cognitif pathologique (Jessen *et al.*, 2014).

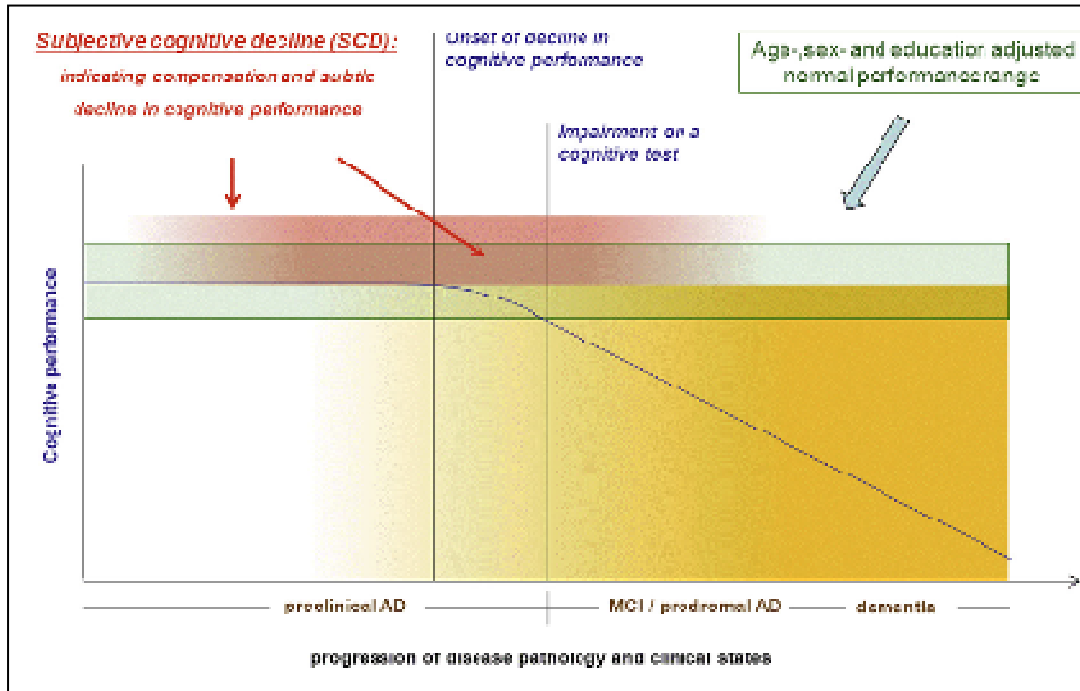


Figure 7 : Progression et phase clinique du vieillissement cognitif pathologique (selon Jessen, 2014)

Le Manuel du DSM-5 précise des critères diagnostiques pour les troubles neurocognitifs (TNC) suivants qui tous peuvent être légers ou majeurs: TNC dus à la maladie d'Alzheimer, TNC d'étiologie frontotemporale, TNC avec corps de Lewy, TNC vasculaires, TNC dus à une lésion cérébrale traumatique, TNC induits par une substance ou un médicament, TNC dus à une infection au HIV, TNC dus à une maladie à prion, TNC dus à la maladie de Parkinson, TNC dus à la maladie de Huntington, TNC dus à une autre condition médicale, TNC dus à de multiples étiologies, TNC non spécifiés.

Le chapitre suivant va se focaliser sur la description des altérations cognitives pathologiques qu'elles soient d'origine neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer (MA) ou d'origine cérébrovasculaire comme la démence vasculaire (DV).

## 1.4.2. Critères diagnostiques et hypothèses étiologiques de la maladie d'Alzheimer

### 1.4.2.1. Définition et critères diagnostiques

La maladie d'Alzheimer, initialement décrite par le neuropathologiste allemand Alois Alzheimer (élève et assistant de Kraepelin) en 1903, est définie par l'association de troubles cognitifs et comportementaux caractérisant un syndrome démentiel et par l'existence d'une perte neuronale, de plaques séniles (PS) et de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) à l'examen histologique du cerveau (Dubois, 2009). Il y a une convergence de données issues de l'histologie (Gomez-Isla *et al.*, 1996) et de l'imagerie cérébrale (Whitwell *et al.*, 2007) qui impliquent le cortex entorhinal comme un site primaire d'un dysfonctionnement dans la maladie d'Alzheimer. Elle est la maladie neurodégénérative la plus fréquente quelle que soit la tranche d'âge considérée (environ 60% chez les moins de 65 ans, et près de 80% chez les plus de 80 ans) (Berr *et al.*, 2007). La prévalence de la MA après 75 ans était chiffrée à 17,8% à partir des analyses de la cohorte PAQUID (Helmer *et al.*, 2006b). Le nombre de patients souffrant d'une démence en France en 2005 est estimé à 850 000 (Helmer *et al.*, 2006a).

Si le syndrome amnésique constitue l'élément central des troubles cognitifs de la MA, le diagnostic probabiliste (ne pouvant être un diagnostic de certitude) de cette affection ne peut être établi que lorsque le patient a atteint le stade de trouble cognitif majeur. Les premiers critères de la NINCDS-ADRDA définissaient la MA par un déficit de la mémoire épisodique et d'au moins une autre fonction cognitive, suffisamment sévère pour entraîner une perte d'autonomie dans la vie quotidienne.

De nouveaux critères plus spécifiques de la maladie, reposant sur la progression rapide des connaissances au sujet de la MA, notamment sur la corrélation, établie grâce à l'imagerie, entre épisodes de perte de mémoire et altérations de zones spécifiques du cerveau ont été proposés afin de pouvoir effectuer un diagnostic plus précoce (Tableau 5).

**Critères majeurs (obligatoires) :**

- Troubles de mémoire observés par le patient ou ses proches depuis plus de 6 mois
- Confirmation d'un trouble de la mémoire épisodique à long terme par des tests de mémoire qui montrent un syndrome amnésique de type hippocampique.

**L'un ou plusieurs des critères suivants :**

- Atrophie de l'hippocampe à l'IRM,
- Taux anormal de biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien (protéine tau, A $\beta$ )
- Métabolisme/perfusion réduits dans les régions temporale et pariétale du cerveau, par neuro-imagerie fonctionnelle (PET/SPECT)

**Tableau 5 : Principaux critères de la maladie d'Alzheimer (Dubois *et al.*, 2007)**

### 1.4.2.2. Hypothèses étiologiques de la maladie d'Alzheimer (altérations microscopiques)

Trois théories s'affrontent en ce qui concerne la contribution des lésions de type vasculaire par rapport au risque de survenue de la maladie d'Alzheimer (MA).

1) Tout d'abord, l'hypothèse exclusivement lésionnelle de la MA propose que la surexpression de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et la présence des lésions de DNF seraient les principales caractéristiques pathologiques de la MA sans qu'une anomalie vasculaire puisse y être associée. Bien que présentes dans le vieillissement cognitif normal, la localisation et l'importance de ses lésions sont très différentes dans la MA. S'il a été considéré qu'il existait des cas où il n'y avait pas de dégénérescence neurofibrillaire dans le cerveau alors qu'il existait à l'évidence des dépôts amyloïdes (laissant penser que les dépôts amyloïdes étaient à l'origine des autres lésions constatées dans la MA), une étude récente (Khan *et al.*, 2014) a montré que l'expression de l'APP agissait pour potentialiser et accélérer la toxicité des DNF dans la progression neurodégénérative de la maladie.

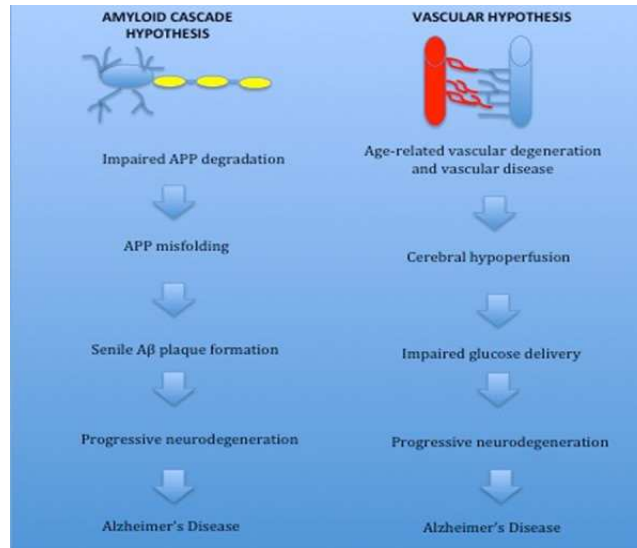
Concernant leurs localisations, il n'existe pas de superposition exacte des lésions représentées par les dépôts amyloïdes et DNF. Depuis les premiers travaux de Braak (1991), il a été décrit une hiérarchie topographique avec une progression des lésions neurofibrillaires débutant par le cortex entorhinal, puis l'hippocampe, puis le néocortex (Braak & Braak, 1991). De manière plus détaillée, une séquence de 10 stades dans l'évolution de la MA a ensuite été définie (Delacourte *et al.*, 1999) : Stade 1 (cortex transentorhinal), Stade 2 (cortex entorhinal), Stade 3 (cortex hippocampique), Stade 4 (cortex temporal antérieur), Stade 5 (cortex temporal inférieur), Stade 6 (cortex temporal moyen), Stade 7 (cortex temporal supérieur), Stade 8 (cortex unimodal), Stade 9 (cortex primaire moteur et somesthésique) et le Stade 10 (toutes les aires néocorticales).

La présence d'un stade 0, définissant seulement un dysfonctionnement du tronc cérébral, pourrait être encore plus précocement signalée dans plusieurs pathologies neurodégénératives (Grinberg *et al.*, 2011). Enfin, il est important de noter qu'au niveau des noyaux gris centraux, les DNF siègent essentiellement dans le locus coeruleus, les noyaux du raphé, la substance noire et le noyau basal de Meynert. L'atteinte de ce dernier est à l'origine du déficit cholinergique observé chez les patients.

2) Ensuite a été proposée une hypothèse exclusivement vasculaire (Kelleher & Soiza, 2013) qui suggère qu'un dysfonctionnement vasculaire associé au vieillissement serait le



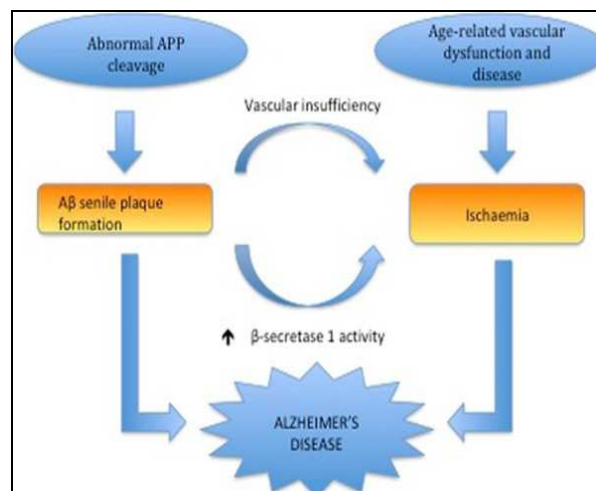
principal déclencheur de la MA (Figure 8). Cette hypothèse s'appuie sur le fait que la prévalence des facteurs de risque vasculaire est plus grande chez les personnes âgées et, sur le constat, que les dysfonctionnements vasculaires favorisent la conversion d'un déficit cognitif léger en MA. Cette hypothèse soulève même à l'extrême la question d'une possible entité nosologique commune entre la MA et la démence vasculaire.



**Figure 8 : Représentation des 2 hypothèses amyloïdes et vasculaires de la maladie d'Alzheimer.**

Légende : APP= protéine précurseur de l'amyloïde, selon Kelleher (2013).

3) Enfin, certains auteurs (Iadecola, 2010) évoquent une hypothèse d'étiologie mixte de la MA selon laquelle l'insuffisance vasculaire et la production d'agrégats  $\beta$ -amyloïde interagiraient via un mécanisme de rétroaction positive et augmenteraient le déclin cognitif et le risque de développer une MA (Figure 9).



**Figure 9 : Représentation de la synergie entre les 2 hypothèses vasculaires et amyloïdes de la maladie d'Alzheimer, selon Iadecola (2010).**

Légende : APP= protéine précurseur de l'amyloïde.

### 1.4.2.3. Atrophie cérébrale (point de vue macroscopique)

Globalement, il a été montré que l'atrophie cérébrale au décours de la MA évoluait de façon superposable à la progression topographique des DNF du lobe temporal interne au néocortex (Yang *et al.*, 2012). Ce profil évolutif suggère que l'IRM, qu'elle soit anatomique ou fonctionnelle, permet de surveiller *in vivo* la progression de la pathologie (Fouquet *et al.*, 2007). Dès la phase préclinique de la MA, l'imagerie de résonance fonctionnelle au repos (CBV-IRMf) montre une atteinte du cortex entorhinal latéral et du gyrus parahippocampal sans que l'hippocampe ne soit encore touché (Khan *et al.*, 2014). De plus, les mêmes auteurs ont montré que le dysfonctionnement du cortex entorhinal était lié à un dysfonctionnement dans le gyrus para-hippocampique et du cortex precuneus dans le lobe pariétal, suggérant les premières étapes de la cascade neuropathogénique de la MA. Chez des patients présentant un MCI amnésique, et donc le stade prodromal de la maladie, des modifications structurelles (atrophie) (Atiya *et al.*, 2003), fonctionnelles (hyperactivation des structures pour compenser la perte neuronale) (Dickerson *et al.*, 2005) et métaboliques (Chetelat *et al.*, 2006) du cortex entorhinal et de l'hippocampe ont été montrées. De plus, il a été établi des corrélations entre l'atrophie (Fjell *et al.*, 2008) et l'hypométabolisme (Chetelat *et al.*, 2003) de ces structures avec des mesures objectives de mémoire épisodique chez ces patients.

Enfin, à un stade démentiel avéré, la perte de substance grise au niveau de l'hippocampe semble plus marquée que dans la phase prodromale (Baron *et al.*, 2001) ; l'atrophie est plus globale, s'étendant à d'autres régions sous-corticales et corticales impliquées dans l'évolution des troubles cognitifs des patients (Yang *et al.*, 2012).

### 1.4.3. Les troubles neuropsychologiques dans la MA

#### 1.4.3.1. La plainte cognitive : un marqueur neuropsychologique préclinique?

La plainte cognitive est un signe subjectif fréquent au cours du vieillissement normal puisqu'elle touche de 30 à 50% des sujets âgés de plus de 65 ans (Cutler & Grams, 1988; Commissaris *et al.*, 1998). Elle est le résultat de mécanismes variés, influencée par les stéréotypes sociaux, la personnalité, l'état psychoaffectif du sujet (Ronnlund *et al.*, 2011), l'état de santé (physique) (Begum *et al.*, 2012; Lee, 2014), la qualité de vie (Montejo *et al.*, 2012), le vieillissement réussi (Waldorff *et al.*, 2009), la présence de troubles du sommeil (pathologies respiratoires liées au sommeil) (Vaessen *et al.*, 2014) ou d'un facteur iatrogène (benzodiazépine etc.) (Sonnenberg *et al.*, 2012).

En outre, les plaintes cognitives ont été associées longitudinalement à une probabilité accrue de déclin cognitif (Lane & Zelinski, 2003; Reid & MacLulich, 2006; Stewart, 2012), ou de démence (Jonker *et al.*, 2000; Jungwirth *et al.*, 2008; Hohman *et al.*, 2011a). Plusieurs études ont montré que la présence d'un déclin cognitif subjectif, même en l'absence de troubles cognitifs objectifs, était associée à la présence de biomarqueurs caractéristiques de la MA (Amariglio *et al.*, 2012; Perrotin *et al.*, 2012). La présence de plaintes cognitives est donc un élément particulièrement instructif dans la pratique clinique, si l'on considère qu'elle peut être un des premiers effets cliniques des lésions pathologiques de la MA, même à un stade très précoce de la maladie (Jessen *et al.*, 2014).

S'intéresser aux plaintes cognitives comme marqueur préclinique de la MA, nécessite d'avoir une bonne connaissance de l'évolution des plaintes cognitives au cours du vieillissement cognitif normal car elles sont probablement fréquentes et non annonciatrices de pathologies à venir. Compte tenu de la richesse de la littérature scientifique sur les plaintes cognitives, peu d'études se sont finalement intéressées à leur évolution avec l'âge physiologique et plusieurs questions restent à débattre.

1) En ce qui concerne la prévalence des plaintes cognitives et son augmentation avec l'âge, les données de la littérature sont controversées. Bien que des études transversales ont montré que la prévalence des plaintes mnésiques augmentait avec l'âge (Commissaris *et al.*, 1998; Begum *et al.*, 2012), d'autres études ont conclu que, malgré la prévalence accrue des plaintes de mémoire chez les personnes âgées, l'incidence de ces dernières ne serait pas corrélée avec l'âge (Derouesne *et al.*, 1999; Geerlings *et al.*, 1999; Cooper *et al.*, 2011). La variabilité des choix méthodologiques utilisés dans ces études peut expliquer la diversité de ces résultats. Au niveau des différences méthodologiques utilisées, on peut relever : le type de design expérimental (longitudinal versus transversal), le matériel utilisé (une question isolée versus des questionnaires plus complets), la définition même de plainte cognitive (limitée à la sphère mnésique versus considérant d'autres domaines cognitifs) et le choix des populations recrutées (patients de consultation mémoire versus cohortes randomisées).

2) Une autre question importante concernant l'évaluation des plaintes cognitives est de savoir si les adultes âgés avec un vieillissement cognitif décrit comme normal sont en mesure d'identifier avec précision leur niveau actuel et/ou l'évolution de leurs performances cognitives objectives. Bien que des études transversales (Zelinski *et al.*, 1990; Manes *et al.*, 2008; Silva *et al.*, 2008) et longitudinales (Hohman *et al.*, 2011a; Mascherek & Zimprich,

2011; Parisi *et al.*, 2011) aient démontré une association significative entre plaintes de mémoire et performances mnésiques objectives, d'autres études (Hohman *et al.*, 2011b; Reid *et al.*, 2012; Zlatar *et al.*, 2014) ont conclu que l'augmentation des plaintes cognitives avec l'âge était plus étroitement liée à l'apparition de syndrome dépressif qu'à un déclin cognitif objectif, en particulier au décours du vieillissement normal. Il reste à déterminer ce que sont ces éléments dépressifs, notamment s'ils pourraient être une prise de conscience d'un émoussement avant qu'il ne soit mesurable (*insight* et métamémoire) qui entraînerait dévalorisation et inquiétude.

Il serait donc intéressant que d'autres études associant l'évolution de plaintes cognitives (incluant différents domaines neurocognitifs et utilisant des questionnaires validés) et déclin cognitif objectif soient reproduites à partir de populations plus représentatives de la population générale et ce, tout en tenant compte des variables thymiques et sociodémographiques des populations étudiées.

### 1.4.3.2. L'évaluation neuropsychologique dans la MA

Il faut bien comprendre que l'on distingue le diagnostic clinique et le diagnostic neuropathologique ou biologique de la maladie. Le diagnostic clinique repose sur l'entretien avec le patient et son entourage, l'évaluation de son autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) habituelles et la mesure des performances cognitives (scores qualitatifs et quantitatifs notamment globaux, mnésiques, de langage et des fonctions exécutives). L'imagerie encéphalique classique (IRM ou scanner) et un minime bilan biologique sont les seuls examens recommandés (recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS, 2011). Les différents biomarqueurs sont réservés aux diagnostics atypiques et précoces. L'examen neuropsychologique reste essentiel en clinique pour diagnostiquer le stade léger, voire modéré et peut avoir son intérêt quant à l'interprétation des biomarqueurs en recherche (Eustache *et al.*, 2013a). Cette interprétation des biomarqueurs apporte des renseignements sur l'analyse fine des déficits et permet des hypothèses plus précises et étayées sur l'altération d'un ou plusieurs systèmes cérébraux. Ces informations sont cruciales au diagnostic de première ligne, à l'explication des symptômes au patient et à ses proches, à l'accompagnement des déficits et à leur compensation notamment par la mise en place d'aides externes appropriées. Dans cette perspective, on évalue également les fonctions maintenues.

Le profil neuropsychologique des patients atteints d'une démence due à une MA se définit le plus souvent par: une efficacité globale déficitaire, une désorientation spatio-temporelle, des troubles de la mémoire autobiographique, des troubles exécutifs, des troubles psycho-comportementaux et des troubles mnésiques importants (Eustache *et al.*, 2013b). Généralement, les troubles de la mémoire sont un symptôme inaugural qui reste longtemps prédominant et apparaissent d'emblée dans plus de 75% des cas lors du bilan neuropsychologique (McKhann *et al.*, 2011).

La présence d'un déclin de certains processus et/ou fonctions mnésiques sont également présents dans le vieillissement normal. Cependant, les troubles mnésiques dans la MA ne peuvent pas être considérés comme la simple exagération du vieillissement normal avec notamment : 1) la présence de déficits de la mémoire sémantique (Chertkow *et al.*, 1993; Thomas-Anterion & Laurent, 2006) présents très tôt dans la MA et, qui résistent pourtant bien à l'âge ; 2) la présence d'un profil bien particulier des troubles de la mémoire épisodique dans la MA avec des capacités d'encodage déficientes, un déficit majeur de stockage et de la récupération (Ergis *et al.*, 2005).

Des troubles très précoces de la cognition sociale ont également été décrits dans la MA (Le Bouc *et al.*, 2012). L'évaluation de ces déficits est un enjeu capital des années à venir (Bennett *et al.*, 2006), notamment leur interaction avec les troubles de la mémoire épisodique et sémantique ainsi que la mémoire biographique et le sentiment d'identité du patient (Eustache *et al.*, 2013a).

#### **1.4.4. Déficits cognitifs d'origine vasculaire : des facteurs de risque à la démence vasculaire.**

Les déficits cognitifs d'origine vasculaire, concept développé par Hachinski (Hachinski, 1994), regroupent sous la forme d'un continuum un ensemble de terminologies, allant du concept de marqueurs (cardiovasculaires) de la phase préclinique de la démence vasculaire, au concept de VCI (vascular cognitive impairment) qui se définit comme un MCI avec atteintes vasculaires, et à la notion de démence vasculaire (DV) (Sachdev, 1999).

En fait, il s'agit de concepts qui ont beaucoup évolué du fait même de l'évolution des examens paracliniques, comme l'IRM 3T montrant des lésions vasculaires de toutes petites tailles (bleeds) chez des sujets considérés jusque là comme des patients Alzheimer (Godefroy *et al.*, 2013). Les modèles animaux et l'importance des phénomènes vasculaires sur la

neurogénèse, la mort neuronale, les mécanismes inflammatoires, les DNF et les dépôts amyloïdes font que l'on s'interroge sur le continuum MA-DV : 1) les deux pathologies peuvent être associées notamment au grand âge ; 2) être la conséquence de l'une sur l'autre ; 3) voire des maladies vasculaires pourraient, chez les sujets très âgés, s'exprimer par des tableaux amnésiques peu différents de ceux d'une MA pure. De ce fait, le DSM-5 propose de parler de symptômes vasculaires mineurs ou majeurs sans profil particulier, chez les sujets aux facteurs de risque cardiovasculaire et à l'imagerie vasculaire, et sans qu'une participation de la MA ne soit facile à évoquer cliniquement.

Un certain nombre de sujets avec des « profils neuropsychologiques évoquant une MA » (cf ci dessus : amnésie et syndrome aphasoapraxoagnosique) et une atrophie hippocampique et postérieure sur l'IRM associée aux lésions vasculaires sont considérés comme pouvant présenter une démence mixte (des biomarqueurs positifs sont aussi parfois pris en compte : on les réalise dans le cadre des situations atypiques).

Enfin, si les facteurs de risque cardiovasculaire ont été associés au risque de développer une pathologie neurodégénérative (Kivipelto *et al.*, 2006), ces facteurs ne sont pas spécifiques à la DV (de la Torre, 2002) et donc au VCI. De plus, leur rôle sur le vieillissement cognitif normal reste encore obscur, en particulier chez les sujets très âgés (Piguet *et al.*, 2003).

**Deuxième Partie :**

Les facteurs de risque et les facteurs protecteurs

Du vieillissement cognitif

## 2. Les facteurs de risque et de protection du vieillissement cognitif

### 2.1. Les facteurs de risque du vieillissement cognitif

#### 2.1.1. Généralités

Les processus du vieillissement cérébral sont multifactoriels et encore mal compris. Ceci se manifeste particulièrement lorsqu'on regarde l'abondante littérature concernant la recherche des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. A ce jour, les seuls facteurs de risque incontestés seraient l'âge et le sexe. D'autres facteurs ont pu être rapportés tels qu'un faible niveau socioculturel (Glymour *et al.*, 2012), des antécédents de dépression (Lipnicki *et al.*, 2013) et l'anxiété (Nation *et al.*, 2011). La présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène codant pour l'ApoE (apolipoprotéine) est un facteur qui influencerait l'âge de début de la MA (Lyll *et al.*, 2013). Les seuls facteurs avec une action directe sur la physiopathologie de la maladie sont les facteurs de risque cardiovasculaire qui prennent une place de plus en plus importante dans les hypothèses étiologiques de la démence de type Alzheimer et ne sont plus seulement considérés comme des facteurs associés notamment dans la maladie du grand âge (Ciobica *et al.*, 2013).

#### 2.1.2. Les facteurs de risque vasculaire

Plusieurs études ont montré que le diabète (Sato & Morishita, 2013), l'hypertension artérielle (Kohler *et al.*, 2013), l'obésité (Gu *et al.*, 2013), la présence d'une athérosclérose carotidienne (Lopez-Oloriz *et al.*, 2013) et le tabagisme (Hagger-Johnson *et al.*, 2013) sont associés à un risque accru de déclin cognitif (Kohler *et al.*, 2013) y compris de démence (Sato & Morishita, 2013), suggérant que ces facteurs pourraient constituer une cible importante pour des stratégies de prévention. D'autres auteurs n'ont cependant pas pu mettre en évidence de telles associations (Kloppenborg *et al.*, 2008; Barnes & Yaffe, 2011). Debette (Debette, 2013) souligne que «les associations significatives entre facteurs de risque vasculaire et cognition sont principalement observées dans les études où les facteurs de risque cardiovasculaire sont évalués à un âge moyen, suggérant un effet modulateur important de l'âge».

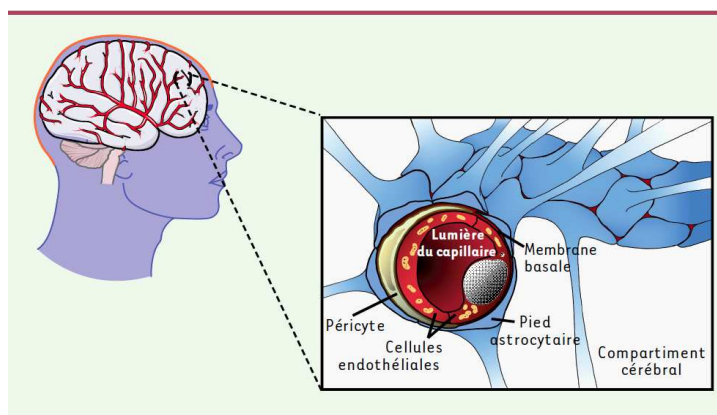
2.1.2.1. *Quels mécanismes expliqueraient l'association entre facteurs de risque cardiovasculaire et risque accrue de démence ?*



## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

L'association entre facteurs de risque cardiovasculaire et déclin cognitif serait directement liée à des modifications de vascularisation cérébrale à l'origine de pathologies cérébrovasculaires (Nation *et al.*, 2011). En effet, les modifications de débit sanguin cérébral liées à la présence d'hypertension artérielle ou de diabète seraient responsables d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et/ou de lésions cérébrales silencieuses. La survenue de troubles cognitifs vasculaires (VCI) ou de démence vasculaire surviendrait après un ou plusieurs AVC ou serait liée à la présence d'anomalies diffuses de la substance blanche cérébrale (Gorelick *et al.*, 2011).

Une autre hypothèse cible la barrière hémato-encéphalique (BHE), localisée au niveau des capillaires cérébraux et constituée de cellules endothéliales cérébrales aux propriétés particulières, pourrait constituer un déterminant clé de vieillissement cognitif pathologique (Figure 10).



**Figure 10. Représentation schématique de la barrière hémato-encéphalique localisée au niveau des capillaires cérébraux (Gosselet *et al.*, 2011).**

Cette barrière est au centre du métabolisme des peptides  $A\beta$  et son action vise à restreindre l'entrée des peptides  $A\beta$  vers le parenchyme cérébral. La présence de facteurs de risque cardiovasculaire pourrait être responsable de l'altération de la paroi endothéliale de la BHE, entraînant une nocivité pour le système nerveux central, et donc pour le fonctionnement cognitif, par le passage d'éléments inflammatoires et neurotoxiques (Grammas, 2011).

Enfin, très récemment, une équipe de l'Université du Kentucky, de l'ADC (Alzheimer's Disease Centre), de la « Nun Study » et du NACC (National Alzheimer's Coordinating Centre) (Neltner *et al.*, 2013) a repris l'analyse de 226 cerveaux avec sclérose de l'hippocampe (SH) (pathologie très fréquente chez les sujets âgés) et ceux de 1792

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

contrôles sans SH. Tous les sujets étaient décédés à un âge supérieur à 80 ans. Les critères de sélection ont été drastiques et les données cliniques devaient être complètes. Les auteurs n'ont trouvé qu'une seule association entre SH et athérome ; les autres pathologies vasculaires: lacune, AVC de grand taille, athérosclérose du cercle de Willis, angiopathie amyloïde étaient sans rapport. Les sujets avec SH ne présentaient pas non plus d'augmentation du risque de présenter une hypertension artérielle (HTA), un diabète ou d'autres facteurs de risque vasculaire. La corrélation entre SH et athérome est forte y compris pour des lésions artériosclérotiques dans des régions très éloignées de l'hippocampe. Les auteurs ont de plus utilisé une technique de haute précision (ApérioScanScope) pour étudier des sections de cortex frontal de 15 cerveaux avec SH versus 42 cerveaux contrôles. Cette technique par immunomarquage distingue l'actine des fibres lisses avec le dosage de l'alpha-SMA (marqueur de la paroi de l'artériole) et le CD34 (marqueur cellulaire endothélial). Elle étudie ainsi la vascularisation de la substance grise versus la substance blanche. Seules les artérioles marquées pour l'actine sont différentes dans le cortex frontal des cerveaux avec SH versus leurs contrôles (épaisseur, diamètre et surface). Cette distinction, entre cerveau avec lésions de SH et cerveau sans lésions, suggère qu'il pourrait s'agir d'un mécanisme concernant l'ensemble du cerveau qui contribuerait à induire la sclérose hippocampique. Ce travail souligne, outre son intérêt scientifique majeur, d'une part la difficulté de réaliser des méta-analyses du fait de la variété des angles d'approche, et, d'autre part, la difficulté de comparer les recherches actuelles utilisant des marqueurs biologiques et d'imagerie sophistiqués versus des travaux plus anciens n'en disposant pas (Neltner *et al.*, 2013).

*2.1.2.2. Quels aspects du vieillissement cognitif seraient altérés par la présence de facteurs de risque vasculaire?*

### ✓ Le diabète

Depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle (Miles & Root, 1922), il est reconnu que le diabète aurait un effet néfaste sur les performances cognitives. Depuis, de nombreuses études ont analysé l'impact du diabète sur la survenue de troubles cognitifs chez les personnes âgées. Si les résultats sont divergents (Kanaya *et al.*, 2004; Arvanitakis *et al.*, 2006), les principales fonctions cognitives dont le déclin lié à l'âge est affecté par le diabète sont les fonctions exécutives (Kalmijn *et al.*, 1995; Elias *et al.*, 1997; Rouch *et al.*, 2012) et la mémoire épisodique (Kanaya *et al.*, 2004). Kerti et ses collaborateurs (Kerti *et al.*, 2013) ont

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

récemment mis en évidence chez 141 femmes non diabétiques âgées de 63 ans un lien significatif entre le taux d'hémoglobine glyquée, les performances d'apprentissage et de rappel différé à l'épreuve de l'AVLT (Auditory Verbal Learning Test) ainsi que le volume des structures hippocampiques des participantes. Cette étude va dans le sens d'un lien linéaire entre un taux de glucose élevé dans le sang (même si cette glycémie reste normale) et le risque de présenter des troubles mnésiques (Yaffe *et al.*, 2004).

### ✓ L'hypertension artérielle

La relation entre pression artérielle et fonctions cognitives est complexe et n'apparaît pas établie chez les personnes âgées sans atteinte neurodégénérative (Birns & Kalra, 2006; Alperovitch *et al.*, 2013) notamment concernant les années d'exposition à ce facteur de risque, le niveau d'hypertension délétère, le degré de variabilité de pression artérielle, les comorbidités éventuelles nécessaires et, éventuellement les périodes de la vie les plus vulnérables. De nombreuses études (Elias *et al.*, 1997; Beauchet *et al.*, 2010; Kohler *et al.*, 2013) ont démontré que les effets de l'hypertension artérielle sur les performances cognitives dépendraient du type de fonction cognitive évaluée. Les fonctions exécutives et la mémoire épisodique sembleraient particulièrement vulnérables à un haut niveau de pression artérielle, que celle-ci soit systolique ou diastolique, et ce particulièrement dans une tranche d'âge entre 45 et 55 ans (Kohler *et al.*, 2013). Dans son étude, Kohler et ses collaborateurs (2013) ont montré un effet graduel de l'hypertension à 6 ans et à 12 ans de suivi sur les performances mnésiques et la vitesse de traitement chez 1805 participants âgés entre 25 et 84 ans. Cet effet graduel était particulièrement prononcé pour les participants non traités et dans la tranche d'âge des cinquantenaires.

### ✓ Les dyslipidémies

Tout comme l'hypertension et le diabète, la présence d'une dyslipidémie aurait un impact négatif sur le vieillissement cognitif, (Kivipelto *et al.*, 2002; Gu *et al.*, 2013). D'autres auteurs (Kerola *et al.*, 2011; Singh-Manoux *et al.*, 2012) ont montré que la présence d'une diminution du taux de lipides ou d'une perte de poids au décours du vieillissement seraient des facteurs défavorables du devenir cognitif. L'identification du ou des domaine(s) cognitif(s) le(s) plus sensible(s) à la présence d'une dyslipidémie est encore plus débattue que pour l'hypertension artérielle et le diabète (Kerola *et al.*, 2011). La plupart des études réalisées n'ont pas montré d'association entre dyslipidémie et fonctionnement ou déclin

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

exécutif, attentionnel et/ou mnésique (Arntzen *et al.*, 2011; Vicario *et al.*, 2012; Okusaga *et al.*, 2013). De plus, la présence de plaques d'athérosclérose carotidienne (même asymptomatiques), serait corrélée avec le déclin des performances exécutives, mnésiques et de la vitesse de traitement (Fergenbaum *et al.*, 2009; Romero *et al.*, 2009; Arntzen *et al.*, 2012). De plus, l'effet des dyslipidémies sur la cognition pourrait être indirect en lien avec la formation de plaques d'athérome sur les axes à destinée cérébrale et le niveau de leucoaraïose cérébrale (Dempsey *et al.*, 2010).

### 2.1.3. L'hypothèse d'un dysfonctionnement précoce du SNA

#### 2.1.3.1. Définitions

Sur la base des informations de l'organisme et de l'environnement, le Système Nerveux Autonome (SNA) (Figure 11) coordonne et adapte l'activité de chaque organe pour compenser les modifications de l'organisme ainsi que pour anticiper ces changements. L'activité du système nerveux autonome reflète la capacité d'adaptation de l'organisme aux conditions physiologiques et pathologiques.

L'activité intégrative du système nerveux autonome peut ainsi être comparée au fonctionnement d'un contrôle biologique.

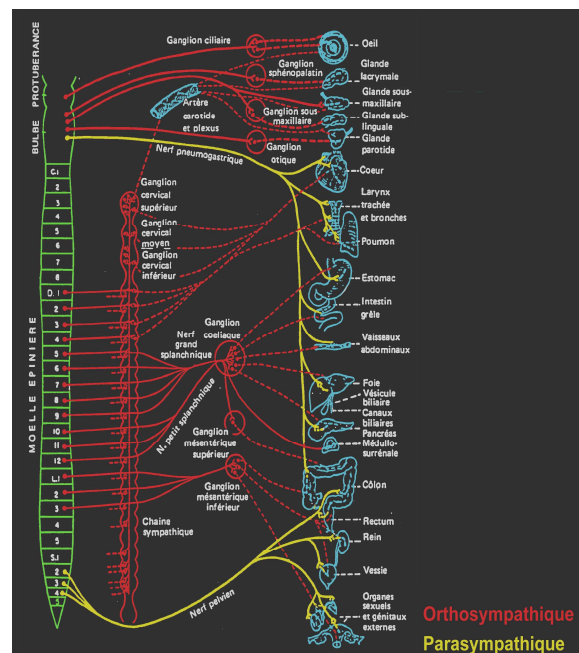


Figure 11. Illustration du SNA

Le niveau de « vigilance neurobiologique » apparaît alors comme un marqueur potentiel majeur de notre âge neurologique, le prédicteur le plus puissant de mortalité quelle que soit la cause selon certains auteurs (Dekker *et al.*, 1997).

#### 2.1.3.2. Comment évaluer la régulation autonome ?

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

Le système nerveux autonome peut être représenté comme le balancier d'un équilibriste, un bras représentant l'activité parasympathique, l'autre l'activité sympathique (Figure 12). Il est difficile d'accéder directement à une mesure de l'activité des centres du système nerveux autonome. Cependant, un organe périphérique, le cœur, est richement innervé par les deux bras du SNA. L'activité parasympathique est reflétée par la variabilité « hautes fréquences » de la fréquence cardiaque, qui constitue une première source de mesure de l'activité du SNA.



**Figure 12. Illustration représentant l'équilibre sympathique-parasympathique du SNA.**

Les premières études traitant des liens entre fonctionnement du SNA et maladie d'Alzheimer se sont basées sur ce type de mesure (Szili-Torok *et al.*, 2001; Royall *et al.*, 2006).

La mesure de l'activité du Baroréflexe quant à elle représente une autre vision de l'activité du système nerveux autonome. La boucle réflexe passe par les barorécepteurs carotidiens (éléments récepteurs de l'information) puis par un relais central autonome avant de venir réguler en retour la fréquence cardiaque, et ceci systole après systole en continu (Souza Neto *et al.*, 2003). Ce critère d'activité du système nerveux autonome est un puissant prédicteur de complications cardiovasculaires et a pourtant jusque-là peu été utilisé (Yasumasu *et al.*, 2006) dans les recherches sur le vieillissement cognitif.

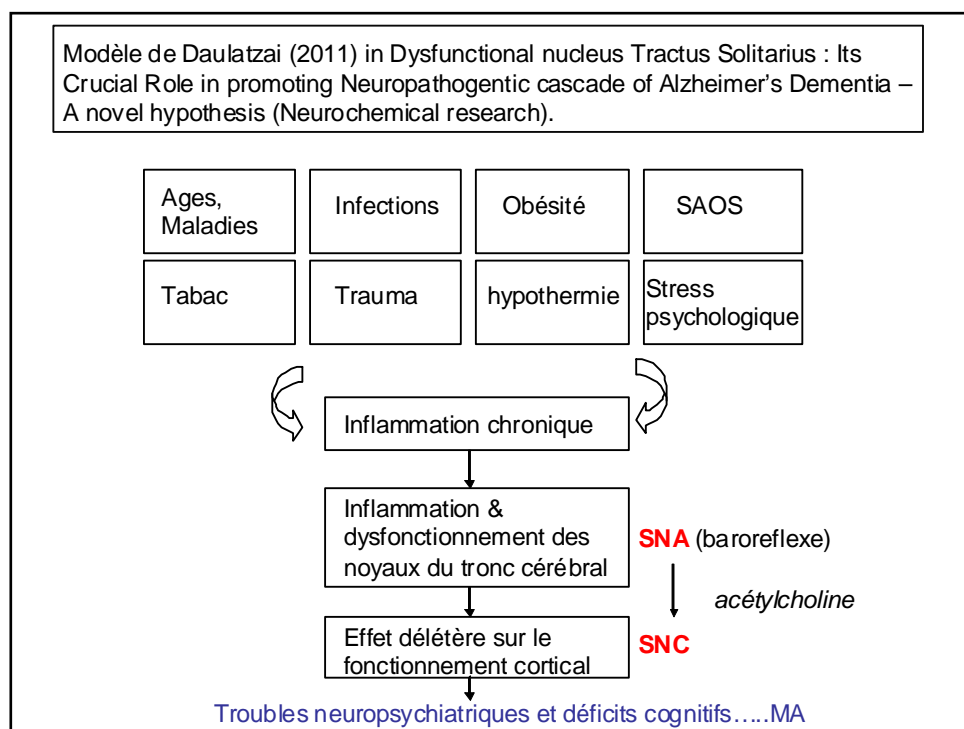
### 2.1.3.3. Dysrégulation autonome et cognition

Les liens entre régulation autonome et cognition sont étudiés dans 2 champs de recherche très distincts de la cognition qu'il apparaît important de différencier : 1) Etudes expérimentales auprès de sujets jeunes (Yasumasu *et al.*, 2006) ou de populations présentant une maladie neurodégénérative à un stade présymptomatique (Kobal *et al.*, 2014) évaluant l'association dynamique et simultanée entre tâche cognitive et fonctionnement du SNA ; 2) Modèle d'un dysfonctionnement précoce de la régulation autonome comme marqueur du vieillissement cognitif pathologique (Daulatzai, 2012c, a, b). Ce paragraphe va se concentrer exclusivement sur une revue de la littérature du second axe de recherche.

Bien que spéculatives, de nouvelles hypothèses sur les mécanismes neuropathogéniques du vieillissement cognitif (Figure 13 ; Daulatzai, 2012) suggèrent que

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

plusieurs facteurs dont l'obésité, le tabagisme et les facteurs de risque cardiovasculaire induiraient une inflammation et un dysfonctionnement du tronc cérébral, particulièrement du Noyau du Tractus Solitaire (NTS) ; région cérébrale qui serait précocement altérée (Grinberg *et al.*, 2011) dans plusieurs pathologies neurodégénératives, et cela avant même le stade I de Braak et Braak (Braak & Braak, 1991). Le NTS est directement impliqué dans la régulation autonome cardiaque (naissance des efférentes vagales) et est aussi relié via de multiples réseaux neuronaux avec des structures impliquées dans la mémoire (Castle *et al.*, 2005) et la cognition sociale (Porges, 2001) telles que le cortex préfrontal, l'amygdale et les structures hippocampiques.



**Figure 13. Cascade neuropathogénique de la maladie d'Alzheimer – hypothèse de Daulatzai M.**

Légende : SAOS=Syndrome d'Apnées Obstructives du sommeil ; SNA=Systeme Nerveux Autonome ;

SNC=Systeme Nerveux Central.

En accord avec le modèle de Daulatzai (2012), la présence d'un dysfonctionnement du SNA a été reportée chez des personnes âgées présentant une pathologie neurodégénérative (Szili-Torok *et al.*, 2001; Royall *et al.*, 2006; De Vilhena Toledo & Junqueira, 2008). De plus, plusieurs auteurs ont rapporté une association entre sévérité de l'atteinte autonome et atteinte mnésique (Shah *et al.*, 2011; Vasudev *et al.*, 2012; Frewen *et al.*, 2013), et ce dans plusieurs types de populations de malades : psychiatriques (Vasudev *et al.*, 2012), épileptiques (du lobe temporal) (Koseoglu *et al.*, 2009), comme au décours du vieillissement

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

normal (Shah *et al.*, 2011; Frewen *et al.*, 2013), ou chez des patients présentant une démence (De Vilhena Toledo & Junqueira, 2008). Par exemple, Frewen (2013) a montré qu'une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque était significativement associée à des performances moindres dans une épreuve de rappel libre chez les 2 618 participants de l'étude « the Irish longitudinal study on ageing ».

Cependant, d'autres auteurs (Allan *et al.*, 2005; Britton *et al.*, 2008) n'ont pas démontré ce type d'associations. Par exemple, Britton (2008) n'a pas rapporté d'associations entre réponse réduite de l'activité autonome et déclin cognitif des 5 375 participants de l'étude anglaise Whitehall II suivis sur 5 ans. La variabilité de ces résultats provient, outre la différence de constitution et de recrutement des groupes, de plusieurs facteurs : prise en compte des co-variables (notamment vasculaires), diversité des tests cognitifs utilisés (parfois limité à un seul test dans l'étude) et différences de design (transversal versus longitudinal) des études réalisées.

### 2.1.4. Sommeil et vieillissement cognitif

Il est bien connu que le vieillissement s'accompagne de changements profonds du sommeil (Ancoli-Israel, 2009; Dijk *et al.*, 2010), avec parmi les changements les plus importants : une diminution du temps total de sommeil, une augmentation des siestes (sommeil diurne), une augmentation des réveils nocturnes et une diminution de la qualité du sommeil qui est de plus en plus fragmentée avec l'âge (Ancoli-Israel & Martin, 2006; Cajochen *et al.*, 2006; Cooke & Ancoli-Israel, 2006; Silva *et al.*, 2010). Toutes ses modifications pourraient se répercuter sur le vieillissement cognitif (Ohayon, 2009; McCoy & Strecker, 2011) et bien sûr se traduire par l'augmentation des plaintes de sommeil avec l'âge (Vaz Fragoso & Gill, 2007) si bien que certains auteurs stipulent que la présence de plaintes de sommeil pourrait constituer un possible marqueur du vieillissement cognitif.

#### 2.1.4.1. Plaintes de sommeil, plaintes cognitives et vieillissement cognitif

Malgré quelques divergences, les résultats des études (Blackwell *et al.*, 2006; Faubel *et al.*, 2009; Kronholm *et al.*, 2009; Nebes *et al.*, 2009; Blackwell *et al.*, 2011) qui ont analysé les associations entre l'estimation subjective de la qualité et de la durée du sommeil et le vieillissement cognitif chez les personnes âgées tendent à montrer que :

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

✓ Se plaindre d'une mauvaise qualité de sommeil serait associé à de moins bonnes capacités cognitives, particulièrement de moins bonnes performances attentionnelles (Schmutte *et al.*, 2007; Nebes *et al.*, 2009).

✓ L'estimation subjective d'un manque de sommeil (durée du sommeil < 5 heures) ou d'une trop longue durée de sommeil (>10 heures) seraient des éléments défavorables du devenir cognitif (TwoRoger *et al.*, 2006). Une étude transversale récente (Spira *et al.*, 2013) a montré chez 70 femmes âgées de 76 ans que les participantes qui estimaient dormir le moins et qui se plaignaient le plus de leur qualité de sommeil présentaient des niveaux plus élevés de dépôts beta-amyloïdes au niveau cortical. Est-ce dire qu'en améliorant la qualité du sommeil des personnes âgées on pourrait réduire les dépôts beta-amyloïdes et retarder la survenue de la MA ou est-ce que cela signifie que très tôt au cours de la MA la qualité du sommeil est perturbée? La question reste à l'heure actuelle débattue.

✓ Il existe un lien très étroit entre plaintes cognitives et plaintes du sommeil (Kronholm *et al.*, 2009), ce qui souligne que la plainte cognitive peut interférer avec la perception de la qualité du sommeil.

### 2.1.4.2. Pathologies respiratoires liées au sommeil et vieillissement cognitif

Il est estimé que 30 à 80% des plus de 70 ans (Young *et al.*, 1993; Pavlova *et al.*, 2008) présenteraient une pathologie respiratoire liée au sommeil comme le Syndrome d'Apnées Obstructives du sommeil (SAOS). Bien que les résultats de certaines études soient contradictoires (Boland *et al.*, 2002; Foley *et al.*, 2003), deux revues de la littérature récentes (Sforza & Roche, 2012; Zimmerman & Aloia, 2012) concluent à un impact négatif significatif de la présence d'un SAOS non traité sur le vieillissement cognitif ; en particulier sur les capacités attentionnelles et de vigilance et, dans une moindre mesure, sur les capacités exécutives et de mémoire épisodique. En ce qui concerne le vieillissement cognitif pathologique, la prévalence de SAOS serait augmentée chez les patients présentant une MA (Ancoli-Israel *et al.*, 1991). Cependant, une question reste sans réponse : existe-t-il un rôle primaire du SAOS sur le vieillissement cognitif pathologique ? Ou l'augmentation de la prévalence du SAOS dans la MA résulte-t-elle d'une coexistence de symptômes ?

Pour aller dans le sens de la 1<sup>ère</sup> hypothèse, Yaffe et collaborateurs (2011) ont montré chez 298 femmes âgées de 82 ans que les participantes qui présentaient un SAOS à l'inclusion de l'étude avaient un risque significativement augmenté de présenter un MCI ou



## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

une démence après 5 ans de suivi. A l'inverse, dans le sens de la seconde hypothèse, il a été constaté que plus la démence est évoluée, plus l'apnée est sévère (Ancoli-Israel *et al.*, 1991). Ainsi les auteurs postulent qu'il existerait une dégénérescence des centres liée à la régulation respiratoire dans la MA pouvant entraîner une altération de la régulation du sommeil.

Dans l'hypothèse où la présence d'un SAOS aurait un rôle primaire sur le vieillissement cognitif, qu'il soit normal ou pathologique, on peut se demander quels seraient les mécanismes physiologiques impliqués dans ce lien de cause à effet. La réponse à cette question reste à l'heure actuelle très controversée.

Un certain nombre de mécanismes pourraient être impliqués (Figure 14) comme l'importance de la charge hypoxémique et la profondeur des épisodes de désaturation (Yaffe *et al.*, 2011), la sévérité de la fragmentation du sommeil ou le nombre de micro-éveils (Djonlagic *et al.*, 2012), la présence associée d'une inflammation chronique ou la présence d'une somnolence diurne (Lal *et al.*, 2012). Pour répondre à cette question, de larges études longitudinales concernant l'impact du SAOS sur le vieillissement cognitif doivent être menées tout en prenant en compte ces différents paramètres.

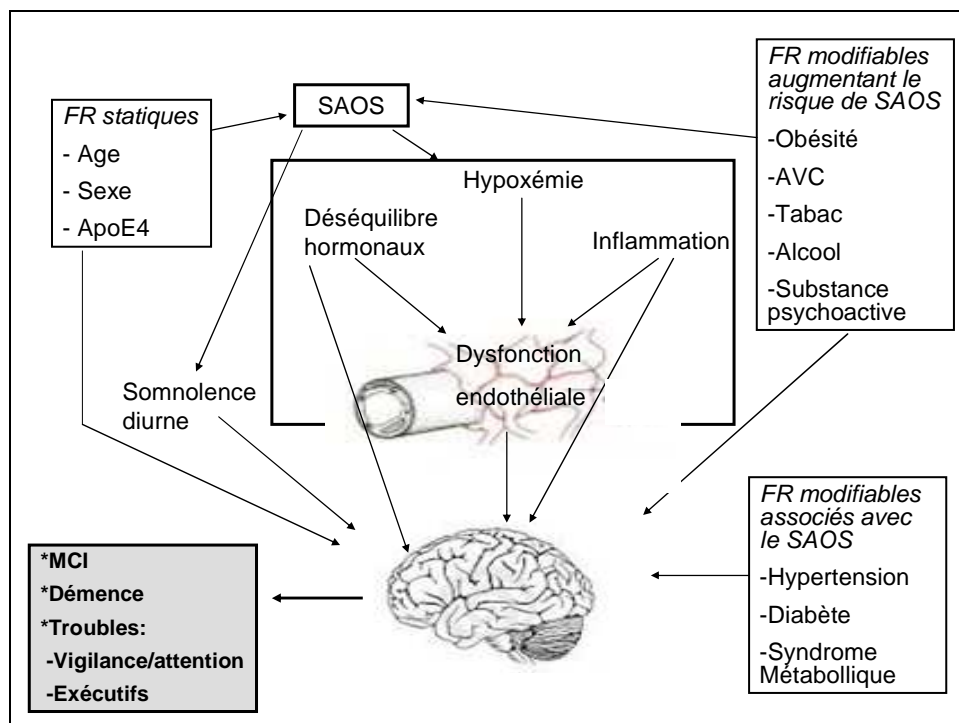


Figure 14. Modèle proposé pour la pathogénie des troubles cognitifs induits par la présence d'un SAOS – hypothèse de Lal C (2012)- Légende : FR= Facteurs de Risque

### 2.2. Les facteurs protecteurs du vieillissement cognitif

#### 2.2.1. Généralités

Identifier des facteurs protecteurs du vieillissement cognitif, et particulièrement des facteurs pour lesquels une intervention est possible, constitue un enjeu fondamental pour les cliniciens et pour la recherche fondamentale : compréhension de la physiopathologie et développement de traitements pharmacologiques préventifs et thérapeutiques. Il a notamment été publié très récemment l'infléchissement de la courbe des maladies démentielles ce qui tend à démontrer l'impact de la correction ou la meilleure prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, hypercholestérolémie...) et représente un motif percutant pour intensifier les recherches de prévention (Larson *et al.*, 2013).

Deux courants scientifiques s'opposent. Le premier vise à proposer un traitement des facteurs de risque identifiés comme susceptibles d'augmenter le risque de développer un vieillissement cognitif pathologique tels que le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire et des troubles du sommeil. Le second vise à proposer et à encourager la pratique d'activités physiques, intellectuelles et sociales au décours du vieillissement afin de pouvoir maintenir un niveau optimal de ressources cognitives. A noter que dans cet axe, plusieurs facteurs sont soulignés comme protecteurs mais restent discutés dans la littérature, comme, par exemple, une consommation modérée d'alcool (Peele, 2000), les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (Yaffe *et al.*, 1998; Hinterberger *et al.*, 2013), les traitements anti-inflammatoires (Majlath *et al.*, 2013; McGeer & McGeer, 2013), les facteurs nutritionnels comme les anti-oxydants (Berr, 2000; Matchynski *et al.*, 2013) et les acides gras polyinsaturés (La Rue *et al.*, 1997).

#### 2.2.2. Le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire

Une étude épidémiologique récente "The Cognitive Function and Ageing study I and II" (CFAS I et CFAS 2) (Matthews *et al.*, 2013) a évoqué la possibilité qu'une meilleure lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaire pourrait expliquer l'infléchissement de la courbe des pathologies démentielles que les auteurs avaient objectivé dans leur étude. Cependant, à ce jour, cette hypothèse très encourageante n'a pas été démontrée de façon convaincante par les différentes études épidémiologiques et les essais thérapeutiques randomisés réalisés sur l'étude de l'impact des traitements des facteurs de risque vasculaire sur le déclin cognitif.

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

### 2.2.2.1. Traitement du diabète et vieillissement cognitif

Peu d'études épidémiologiques se sont intéressées au traitement du diabète en tant que facteur protecteur du déclin cognitif. Les quelques études randomisées qui se sont intéressées à l'impact de l'instauration d'un traitement du diabète de type II sur le fonctionnement cognitif, que ce soit chez des sujets avec une pathologie neurodégénérative (Patel *et al.*, 2008; Gold *et al.*, 2010) ou sans une pathologie neurodégénérative (Naor *et al.*, 1997; Ryan *et al.*, 2006) n'ont révélé aucun impact favorable significatif.

### 2.2.2.2. Traitement de l'hypertension artérielle et vieillissement cognitif

Les études qui se sont intéressées à l'impact des traitements de l'hypertension artérielle sur le devenir cognitif sont plus convaincantes (Guo *et al.*, 1999; Veld *et al.*, 2001; Li *et al.*, 2010). Dans son étude, Kohler (2013) a montré un effet négatif et graduel de l'hypertension artérielle sur les performances cognitives après un suivi de 6 et à 12 ans. Ce déclin graduel était particulièrement prononcé pour les sujets non traités pour leur hypertension. Néanmoins, une méta-analyse récente (Igase *et al.*, 2011) a montré des résultats non homogènes en ce qui concerne 6 études randomisées qui ont examiné l'impact préventif de la prise de traitements antihypertenseurs sur le risque de développer un syndrome démentiel. L'étude Syst-Eur (Systolic hypertension in Europe) (Forette *et al.*, 2002) a montré que la prise d'un traitement antihypertenseur diminuait de 55 % le risque de présenter une MA et/ou une démence vasculaire ; la prise en compte d'autres facteurs vasculaires que la baisse de la pression artérielle pouvait être explicatrice de cet effet protecteur. En revanche, d'autres études n'ont pas retrouvé cet effet préventif des antihypertenseurs, particulièrement sur la MA (Tzourio *et al.*, 2003). Il reste à voir comment dans ces études le diagnostic de MA, DV, démence mixte, a été suspecté ou confirmé (cf paragraphe 1.4.4).

### 2.2.2.3. Traitement des dyslipidémies et vieillissement cognitif

L'effet des statines sur le vieillissement cognitif reste très discuté dans la littérature. Alors que deux études épidémiologiques (Jick *et al.*, 2000; Haag *et al.*, 2009) ont montré que les statines réduisaient significativement le risque de présenter un vieillissement cognitif pathologique, d'autres études (Li *et al.*, 2004; Arvanitakis *et al.*, 2008) n'ont pas démontré un tel effet. De plus, une étude randomisée récente (placebo versus statines) a conclu à l'absence

d'effet des statines sur le fonctionnement cognitif après 18 mois de suivi de 640 patients avec des formes modérées à sévères de MA (Feldman *et al.*, 2010).

### 2.2.3. Le traitement des pathologies respiratoires liées au sommeil

Le traitement de référence du SAOS consiste à l'heure actuelle à lever l'obstruction des voies respiratoires par une ventilation nocturne en pression positive continue (PPC). Chez l'adulte jeune, l'appareillage par PPC améliore les troubles cognitifs liés au SAOS dès deux semaines après l'instauration du traitement (Lim *et al.*, 2007). Une méta-analyse récente basée sur 13 études a montré que le traitement par PPC améliore les performances cognitives des patients SAOS, en particulier dans le domaine des capacités attentionnelles (Kylstra *et al.*, 2013). Il existe encore peu d'études mettant en évidence l'effet bénéfique du traitement par PPC sur les performances neurocognitives de personnes âgées présentant un SAOS. On peut citer l'étude d'Aloia et collaborateurs (Aloia *et al.*, 2003) qui ont mis en évidence un effet du traitement par PPC sur la vitesse de traitement et les capacités d'encodage d'informations non verbales chez 12 sujets apnéiques âgés non déments. D'autre part, Cooke et collaborateurs (Cooke *et al.*, 2009) ont montré un effet bénéfique dès 3 semaines de traitement par PPC sur la mémoire épisodique verbale et les capacités de flexibilité mentale de 52 patients apnéiques avec une démence de type Alzheimer à un stade débutant. Cependant, afin qu'un effet protecteur du traitement par PPC sur le vieillissement cognitif puisse être établi, il serait nécessaire de mener de plus larges études réalisées sur le long terme et sur de plus grands groupes de patients.

### 2.2.4. Activités physiques et vieillissement cognitif

#### 2.2.4.1. Données épidémiologiques

De nombreuses études épidémiologiques (Barnes *et al.*, 2003; Larson *et al.*, 2006; Scarmeas *et al.*, 2009; Small *et al.*, 2012; Elwood *et al.*, 2013) ont montré que la pratique d'une activité physique régulière était un facteur protecteur important du vieillissement cognitif. Par exemple, l'étude longitudinale « the Caerphilly cohort study » (Elwood *et al.*, 2013) a montré que la pratique d'une activité physique régulière (marcher au minimum 3 km ou faire 16 km de vélo chaque jour), pratique retrouvée chez 874 des 1979 hommes âgés entre 45 et 59 ans de la cohorte, diminuait de 60% le risque de présenter une démence 30 ans plus tard.

Cependant, deux questions restent actuellement débattues dans la littérature :

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

1) Y a-t-il un âge critique où la pratique d'une activité physique régulière serait plus déterminante du devenir cognitif ? Existe-t-il un effet cumulatif de la pratique sportive tout au long de la vie sur le vieillissement cognitif ? Pour répondre à ces questions, on peut citer l'étude « Glostrup 1914 » (Gow *et al.*, 2012) qui consistait au suivi de 802 participants, tous nés en 1914, pour lesquels un recueil de leur niveau d'activité physique et de leurs performances cognitives avait été proposé aux âges de 60, 70 et 80 ans. Cette étude a montré que la pratique d'une activité physique était associée à de meilleures performances cognitives quelle que soit la tranche d'âge considérée.

2) Il a pu être rapporté que l'arrêt d'une pratique sportive pouvait avoir des répercussions au niveau cognitif, encore faut-il s'assurer que ce n'est pas l'apparition des troubles cognitifs qui soit à l'origine de l'arrêt de la pratique d'activité physique ou sportive. Il se pose alors la question du sens de l'interaction. Pour répondre à cette question, on peut citer l'étude de Small et collaborateurs (Small *et al.*, 2012) dont l'objectif était de suivre l'évolution dynamique des performances cognitives (vitesse de traitement verbal, mémoire épisodique, mémoire sémantique) en lien avec des variations d'activités sportives, sociales et intellectuelles de 952 participants âgés en moyenne de 69 ans, évalués à 5 reprises sur un suivi de 12 ans (The Victoria Longitudinal Study). Un changement survenu entre 2, ou plus des 5 évaluations de suivi du niveau d'activité physique, a un impact sur l'évolution des performances de vitesse de traitement et de mémoire épisodique. A l'inverse, il a également été montré qu'une diminution des performances de vitesse de traitement et/ou de mémoire épisodique prédit un moindre niveau d'activité physique pratiqué.

### 2.2.4.2. Données expérimentales

Ainsi, pratiquer une activité physique régulière aurait un effet bénéfique sur le vieillissement cognitif, et ce même après 80 ans (Gow *et al.*, 2012). La question est donc de savoir si inciter les séniors, via des programmes de santé d'entraînement à la pratique d'une activité physique régulière (et savoir de surcroît laquelle, dans quelles conditions et à quel rythme etc.), pourrait améliorer la qualité du vieillissement cognitif qu'il soit normal et/ou pathologique. Une méta-analyse de 2008 (Angevaren *et al.*, 2008) a montré que sur les 11 essais randomisés publiés (ce qui montre le dynamisme scientifique dans ce domaine), 8 ont montré un effet positif de programmes interventionnels d'exercice physique aérobie (en moyenne 1 heure d'exercice 3 fois par semaine) sur plusieurs variables testant les habiletés cognitives : vitesse de traitement de l'information, attention auditive et attention visuelle. Une

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

autre méta-analyse (Hillman *et al.*, 2008) a conclu à un effet bénéfique sur la cognition du même type de programme aussi bien chez des personnes âgées sans pathologies neurodégénératives que chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer débutante.

### 2.2.5. Activités intellectuelles et vieillissement cognitif

#### 2.2.5.1. Données épidémiologiques

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la pratique d'activités intellectuelles quotidiennes telles que lire des livres, faire des jeux (jouer aux échecs, aux cartes), jouer d'un instrument de musique ou bien se servir d'un ordinateur constituerait un facteur protecteur du vieillissement cognitif en limitant l'émoussement cognitif « normal » lié à l'âge (Gow *et al.*, 2012; Hanna-Pladdy & Gajewski, 2012; Small *et al.*, 2012) ou en réduisant le risque de développer un MCI (Verghese *et al.*, 2006) ou plus largement une pathologie neurodégénérative (Wilson *et al.*, 2002; Almeida *et al.*, 2012). Par exemple, on peut ici citer l'étude d'Almeida et collaborateurs (2012) qui ont montré à partir des données d'une cohorte australienne (« The Active trial ») composée de 5506 hommes âgés entre 69 et 87 ans à l'inclusion, qu'utiliser un ordinateur diminue de 30 à 40% (en fonction de la fréquence d'utilisation) le risque de présenter une démence 9 ans plus tard ! La question du sens de l'interaction entre pratique d'activités intellectuelles et devenir cognitif est là aussi pertinente. La baisse d'activités intellectuelles pourrait être seulement le reflet des premiers effets d'un processus neurodégénératif sous-jacent. Pour répondre à cette question, il est essentiel d'avoir les résultats d'études épidémiologiques qui étudient les deux sens de ces effets éventuels, tels que ceux de la « Victoria Longitudinal study » (Small *et al.*, 2012). Dans celle-ci, il a été démontré une association significative entre baisse des activités intellectuelles et baisse des performances de vitesse de traitement, de mémoire épisodique et de mémoire sémantique. A l'inverse, il a également été démontré qu'une baisse des performances de vitesse de traitement prédisait une diminution des activités intellectuelles pratiquées. Il semble donc nécessaire dans l'avenir de recueillir des données d'habitude de vie en amont du vieillissement (adolescence et âge adulte) afin de pouvoir ajuster les résultats qui pourraient être obtenus entre niveau d'activités intellectuelles et fonctionnement cognitif chez les personnes âgées.

#### 2.2.5.2. Données expérimentales

## Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs

L'impact potentiel d'« entraînement ou de réentraînement cognitif » sur le déclin cognitif normal ou pathologique est le postulat sur lequel se base la pratique d'ateliers « mémoire » de prise en charge des patients présentant une MA à des stades plus ou moins évolués. Cependant quand il s'agit de s'interroger sur l'efficacité de ses ateliers sur les améliorations cognitives apportées, en particulier sur la généralisation des améliorations dans la vie quotidienne, la réponse est loin d'être évidente (Daffner, 2010). Par exemple, on peut citer l'étude de Ball et collaborateurs (Ball *et al.*, 2002) qui ont aléatoirement attribués à 2832 sujets, non déments et âgés entre 65 et 94 ans, trois groupes de stimulation cognitive (10 sessions de 60 à 75 minutes pendant 6 semaines) portant 1) sur l'entraînement de la mémoire épisodique, 2) sur le raisonnement, 3) sur la vitesse de traitement. Les auteurs ont montré que ces ateliers de stimulation avaient un impact immédiat et significatif sur les performances cognitives des sujets, améliorations qui étaient cependant limitées au domaine cognitif entraîné. L'impact bénéfique de ces ateliers de stimulation persistait après deux ans de suivi lorsqu'on évalue les sujets avec une batterie de tests cognitifs, bénéfice qui n'était cependant pas décelable dans le fonctionnement de la vie quotidienne. En conclusion, quand on s'intéresse aux résultats d'études randomisées portant sur le bénéfice d'ateliers de stimulation « cognitive », les résultats sont divergents : 1) du fait des activités intellectuelles proposées qui peuvent être parfois éloignées des activités exercées dans la vie quotidienne ; 2) selon la prise en compte ou non du bénéfice « social » de ces ateliers, paramètre subjectif le plus souvent.

### 2.2.6. Activités sociales et vieillissement cognitif

Plusieurs études longitudinales (Fritsch *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2009; Gow *et al.*, 2012; Small *et al.*, 2012) ont montré qu'un haut niveau d'activités sociales comme l'investissement dans une association culturelle ou sportive, les repas entre amis ou famille, était un facteur protecteur du vieillissement cognitif. Par exemple, on peut à nouveau citer l'étude de Small et collaborateurs (2012) qui a montré que la pratique d'une activité sociale riche était un facteur protecteur du vieillissement cognitif évalué longitudinalement sur 12 ans.

Les liens entre activités sociales et vieillissement cognitif réussi n'ont toutefois pas été reportés dans certaines études. Dans l'étude de Bielack et collaborateurs (Bielak *et al.*, 2012), le niveau d'engagement dans des activités sociales était davantage associé à un niveau cognitif « prémorbide » qu'à l'évolution des performances cognitives mesurées au décours de 8 ans de suivi d'une population de 7152 sujets, et ce quel que soit l'âge des participants.

## **Partie II : Facteurs de risque et facteurs protecteurs**

Enfin, une dernière étude a montré que la fréquence des interactions sociales et/ou des activités intellectuelles d'une population de patients MCI et d'une population de patients sans troubles cognitifs n'était pas significativement différente (Geda *et al.*, 2011).

Les divergences de résultats obtenus dans les études citées semblent provenir outre le mode de recrutement des populations et leur singularité, de différences au niveau des ajustements et des co-variables utilisées : prise en compte ou non du niveau cognitif initial, recueil ou non des habitudes d'interactions sociales tout au long de la vie etc. De plus, les différentes études qui se sont intéressées aux liens entre activités sociales et cognition se sont portées sur des populations d'un haut niveau d'éducation (16 années d'étude en moyenne), ce qui ne représente pas la majorité des sujets vieillissants. Nous soulignons qu'il serait intéressant que les résultats associant richesse des liens sociaux chez les personnes âgées de plus de 65 ans et vieillissement cognitif réussi soient reproduits à partir de populations plus représentatives de la population générale et ce, tout en tenant compte des profils cognitifs initiaux et des habitudes de vie antérieures des populations étudiées. Le même soin devrait être porté sur le recueil des données sociales que sur celui des données somatiques.



**Troisième Partie :**

**Epidémiologie du vieillissement cognitif**

### 3. Epidémiologie du vieillissement cognitif

#### 3.1. Objectifs de l'épidémiologie du vieillissement cognitif

##### 3.1.1. Généralités et historique des études de cohorte

C'est dans un tournant, au début du 20<sup>ème</sup> siècle, au moment même où les maladies dites chroniques - principalement les maladies cardiovasculaires et les cancers - prennent le pas sur les maladies infectieuses dans l'histoire épidémiologique des pays développés, que l'épidémiologie développa le modèle d'étude prospective de cohorte ayant pour but l'analyse étiologique et l'identification de facteurs de risque de ces maladies chroniques (Giroux, 2008). Ces modèles d'étude de cohorte ont été déterminants pour la constitution de la notion épidémiologique de « facteurs de risque » et n'ont pas d'équivalent par leur durée et leur précision clinique. L'une des premières études de cohorte est celle de Framingham aux Etats-Unis. Elle s'est intéressée aux facteurs de risque des pathologies cardiovasculaires, a débuté en 1947 et sera décrite dans le paragraphe 3.2.1.

Depuis une vingtaine d'année, la baisse de la mortalité et l'accroissement du nombre de personnes âgées et très âgées posent le problème de l'augmentation des démences. L'épidémiologie de ces pathologies constitue un vaste champ de recherche et de connaissance qui a beaucoup évolué depuis les années 2000 grâce à l'apport des études de cohorte en population suivie de manière longitudinale (Berr *et al.*, 2007).

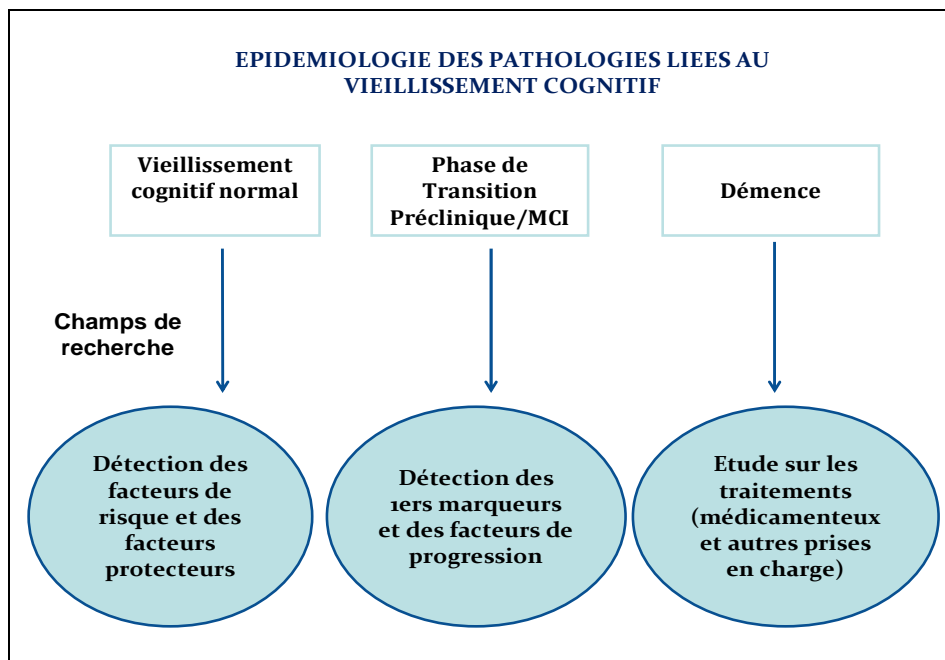
##### 3.1.2. Intérêt des études de cohorte dans l'épidémiologie du vieillissement cognitif

L'épidémiologie des démences pose des problèmes spécifiques de repérage et de validation de cas (Berr *et al.*, 2007). Détecter à partir de fichiers médicaux l'incidence de cas de démence pris en charge par des systèmes de soins est inefficace quand on sait que seul un patient sur deux, même à des stades sévères, serait diagnostiqué dans la pratique clinique (Tyas *et al.*, 2006). De ce fait, l'utilisation de méthodes rigoureuses de recherche active et systématique de chaque nouveau cas de démence en deux temps (screening puis confirmation) dans une population ciblée, telles que le permettent les études de cohorte, s'avère indispensable dans l'épidémiologie objective des cas de syndrome démentiel.

Les études de cohorte ont également un intérêt majeur dans la recherche des facteurs de risque susceptibles d'influencer, différer ou ralentir les manifestations problématiques du

vieillessement cognitif qu'il soit normal ou pathologique. De plus, le plan d'étude de cohorte permet l'analyse de l'impact des capacités de compensation sur le vieillissement cognitif (Stern, 2006, 2012) en raison de l'acquisition de données répétées d'un grand nombre de facteurs susceptibles de contribuer à la réserve cognitive dans une cohorte d'individus évalués à plusieurs moments de leur vie.

On rappelle que le rapport évaluant le dernier Plan MA en 2013 a souligné que le MMS moyen au moment du diagnostic d'une démence dans un centre mémoire de ressources et de recherche (CM2R) était de 20, soit au moins deux ans ou trois ans après les premiers symptômes. Dans ce contexte la Cohorte MEMENTO a été créée en 2011 (2350 inclusions en juillet 2014) afin de suivre les sujets plaintifs des CM2R, authentiques patients déments en devenir ou autres situations, ce que d'aucun ne peut prédire à ce jour.



**Figure 15 : Illustration de différents champs de recherche que permettent les plans d'étude de cohorte en épidémiologie du vieillissement cognitif**

Enfin le plan d'étude de cohorte (Figure 15) permet aussi d'analyser l'impact de traitements préventifs et/ou thérapeutiques du vieillissement cognitif, mais aussi de suivre le devenir des patients (entrée en institution, services d'aides à domicile, suivi d'ateliers de stimulation cognitive...) ainsi que des aidants.

Les faiblesses des plans de cohorte sont cependant : 1) qu'ils nécessitent la mise en place de plans d'étude très coûteux à cause de leur longue durée de suivi ; 2) qu'il existe

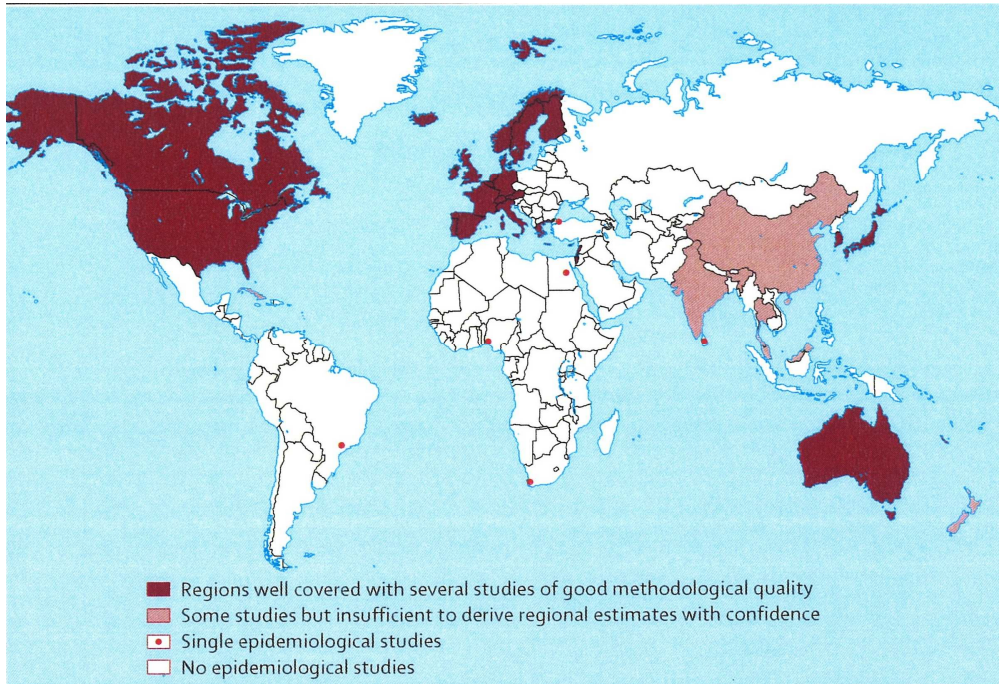
### Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif

encore peu d'études de cohorte se focalisant sur la prévalence du vieillissement cognitif réussi et de ses facteurs explicatifs ; 3) que la population d'une ville est souvent « sélectionnée » comme population d'étude cible (Giroux, 2008), ce qui rend parfois difficile la transposition des incidences mesurées à des niveaux nationaux voire internationaux (nécessitant des enquêtes de consensus de grandes échelles). Ce dernier point va être détaillé plus en détail dans le paragraphe suivant.

En effet, en termes de consensus mondial sur l'incidence mondiale des démences, « The Delphi consensus study » (Ferri *et al.*, 2004; Ferri *et al.*, 2005) a fait une revue systématique des différentes études d'incidence de nombre de syndromes démentiels (limité à la maladie d'Alzheimer) âgés de 60 ans et plus dans plusieurs régions du monde. Les experts internationaux sollicités pour ce consensus ont estimé un nombre de malades d'Alzheimer de 24,3 millions en 2001, chiffre qui devrait doubler tous les 20 ans. Cependant, plusieurs limites ont été soulignées par les rapporteurs : 1) une carence manifeste d'études d'incidence dans les pays en voie de développement ne permettant pas une représentativité de la population mondiale (Figure 16) ; 2) une grande variabilité des méthodes de calcul d'incidence utilisées ; 3) la non prise en compte de plusieurs facteurs de risque (données socio-économiques entre autres) du vieillissement cognitif pathologique.

Au niveau européen, la population d'étude EURODEM (Launer *et al.*, 1999) dont le réseau a été formé en 1988 à partir des études « PAQUID » (France) (Letenneur *et al.*, 1994), The « ODENSE study » (Danemark) (Andersen *et al.*, 1999), The « Rotterdam study » (Pays-Bas) (Ott *et al.*, 1995) et The « MRC-ALPHA study » (Saunders *et al.*, 1992) a permis d'établir un premier consensus européen d'estimation de la prévalence des patients déments à 6,4 % à partir d'une population cible de 12 945 européens âgés de plus de 65 ans et suivis sur  $2,27 \pm 0,73$  années.

De plus, un des points forts de cette première analyse européenne est que les chiffres de prévalence ont été ajustés à plusieurs facteurs de risque (Letenneur *et al.*, 2000) tels que l'âge, le sexe, les habitudes en terme de tabagisme ainsi que les antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Cependant, l'absence de suivi de cette population sur le long terme (Letenneur *et al.*, 2000; Misiak *et al.*, 2013) et la variabilité des outils de screening de troubles cognitifs utilisés (avec comme seul test commun le MMS) sont des points faibles de cette première tentative de mise en commun d'études sur l'épidémiologie du vieillissement cognitif.



**Figure 16 : Prévalence des études de cohorte neuroépidémiologique dans le monde**

Les différentes études épidémiologiques mondiales et européennes ne seront pas détaillées dans ce document de thèse. Cependant, un listing des 28 études épidémiologiques européennes recensées entre 2000 et 2012 par Misiak (2013) est proposé en Annexe 1 et, les résultats des différentes grandes études épidémiologiques mondiales seront cités tout au long des différentes publications de ce manuscrit. Afin de pouvoir comparer les caractéristiques de l'étude épidémiologique PROOF dont les données cognitives sont analysées dans cette thèse, les différentes grandes études épidémiologiques françaises portant sur le vieillissement cognitif vont être détaillées dans le chapitre qui suit.

### **3.1.3. Les principales études épidémiologiques françaises sur le vieillissement cognitif : points forts et points faibles**

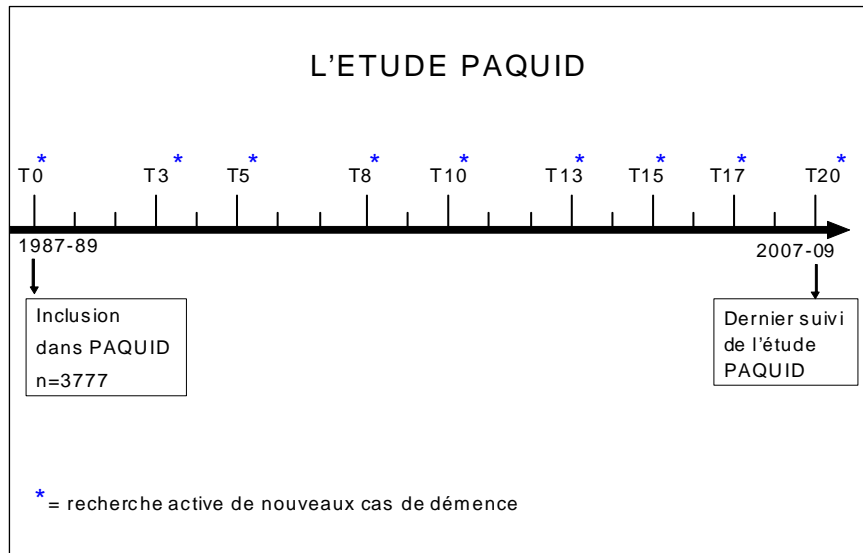
#### **3.1.3.1. L'étude PAQUID**

L'étude PAQUID (Personnes Agées QUID) est la première étude épidémiologique française consistant au suivi, depuis 1988, de 3777 personnes âgés de 65 ans et plus, vivant initialement à leur domicile dans les départements de Gironde et Dordogne, et suivies depuis plus de 20 ans (Dartigues *et al.*, 2012).

Les objectifs de ce travail de recherche étaient l'étude de la prévalence du vieillissement cognitif pathologique et l'étude de la perte d'autonomie du sujet âgé. Les

### Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif

participants de l'étude bénéficiaient d'un questionnaire de santé et d'un bilan neuropsychologique régulier réalisé à leur domicile. Au décours des 20 ans de suivi, 10 cessions régulières d'investigations de nouveaux cas de démence ont été conduites (tests cognitifs + diagnostic par un neurologue).



**Figure 17 : Représentation des cessions d'examen de l'étude PAQUID depuis l'inclusion des participants (T0)**

Le bilan neuropsychologique avait volontairement été défini le plus simple possible afin d'être réalisable au domicile des sujets, mais répondait aux règles de choix des outils du bilan neuropsychologique (Thomas-Antérion & Barbeau, 2012) (GRETHIC) : 1) en utilisant un test global (le Mini Mental State) ; 2) en explorant (brièvement) plusieurs fonctions cognitives (Tableau 6) ; 3) en tenant compte du comportement et 4) des activités de la vie quotidienne (AVQ).

#### Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l'étude PAQUID

- Mini mental State (MMS)
- Test de reconnaissance visuelle de BENTON
- Mots couplés (Quotient Mémoire, QM de Wechsler)
- Subtest du code (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-R)
- Subtest des similitudes (WAIS-R)
- Set Test d'Isaac
- Barrage de Zazzo
- CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale ; échelle de dépression)
- IADL (Inventaire d'activités instrumentales de la vie courante)

**Tableau 6 : Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l'étude PAQUID**

### Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif

En 20 ans de suivi, cette étude a apporté de multiples renseignements quant au vieillissement cognitif pathologique :

✓ L'incidence de la démence a été estimée à 15,9 pour 1000 personnes/année et celle de la maladie d'Alzheimer à 11,7. La prévalence de nouveaux cas de démence parmi les participants suivis étaient de 0,6% à 1 an de suivi, de 16,3% à 13 ans de suivi et de 21,18% à 20 ans de suivi (=800 cas de démence et 2500 décès) (Dartigues *et al.*, 2012). A partir des chiffres de l'étude PAQUID, le nombre de cas de démence est estimé à 1 200 000 personnes en France en 2020.

✓ La plainte de mémoire (y compris si le bilan initial est normal) est un facteur de risque prédictif de démence, 15 ans avant l'apparition des premiers symptômes chez les femmes et 5 ans avant chez les hommes (Peres *et al.*, 2011).

✓ Les épreuves telles que le MMS, le Benton, le Set Test d'Isaac, et les similitudes de la WAIS sont des marqueurs précoces (avec un déclin précoce 9 ans avant l'apparition de la maladie) du vieillissement cognitif pathologique. (Proust-Lima *et al.*, 2007; Amieva *et al.*, 2008).

😊 *Les points forts* de cette étude sont incontestablement : 1) son suivi sur 20 ans ; 2) l'évaluation régulière des fonctions cognitives ; 3) un taux de participation de 68% au décours du suivi ; 4) une détection systématique des cas de démence et ; 5) le fait que la population soit représentative de la population française (Dartigues *et al.*, 2012).

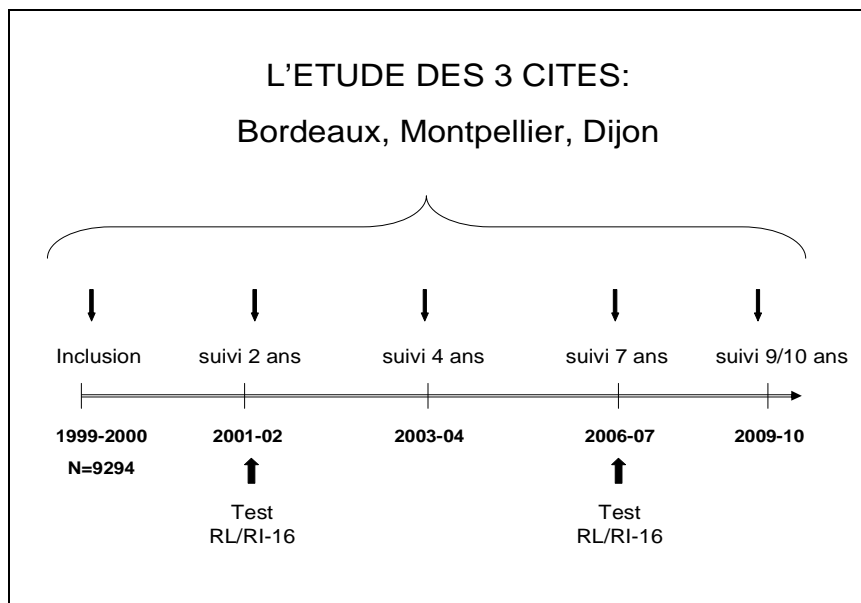
🙄 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) une absence d'homogénéité de la population à l'inclusion (notamment au niveau du critère « âge ») ; 2) une évaluation trop sommaire des facteurs de risque cardiovasculaire et ; 3) l'absence d'une évaluation approfondie de la mémoire épisodique notamment, permettant de distinguer les performances d'encodage, de restitution y compris en rappel différé, et en différenciant rappel libre, rappel indicé et reconnaissance.

#### 3.1.3.2. L'étude des 3 cités Bordeaux-Montpellier-Dijon

L'étude des 3 cités est une étude épidémiologique française consistant au suivi, depuis 1997, de 9294 personnes âgés de 65 ans et plus, vivant initialement à leur domicile dans les villes de Dijon (50%), de Montpellier (25%) et de Bordeaux (25%). L'objectif principal de

### Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif

cette étude prospective est d'analyser de manière approfondie les liens entre facteurs vasculaires (maladie coronaire, diabète, athérosclérose carotidienne, consommation d'alcool) et démence, et d'estimer la part de risque de démence attribuable aux facteurs vasculaires. Ces sujets bénéficiaient d'un recueil de données approfondi (caractéristiques démographiques, consommation de tabac et alcool, habitudes alimentaires, traitements médicamenteux, mesures physiques..) et d'un bilan neuropsychologique (tableau 7) régulier à l'inclusion, à 2 ans, à 4 ans, à 5 ans, à 7-8 ans et à 9 ans (The3C-study-group, 2003).



**Figure 18 : Représentation des cessions d'examen de l'étude des 3 cités depuis l'inclusion des participants (T0 : 1999-2000)**

En 15 ans de suivi, cette étude a apporté de multiples réponses quant aux liens entre facteurs de risque cardiovasculaire et vieillissement cognitif :

✓ A 7 ans, 702 cas (7,6%) de démence étaient recensés (soit 2 fois moins que l'étude PAQUID), 603 événements coronariens répertoriés et 330 AVC dénombrés.

✓ La plainte de somnolence diurne (y compris si le bilan cognitif initial est normal) apparaît être un facteur prédictif de détérioration (Jausset *et al.*, 2012).

✓ La présence d'un syndrome métabolique augmente le risque de développer une démence vasculaire mais pas celui de développer une maladie d'Alzheimer (Raffaitin *et al.*, 2009).



### Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif

😊 *Les points forts* de cette étude sont : 1) l'évaluation régulière des fonctions cognitives ; 2) une détection systématique des nouveaux cas de démence, d'AVC et d'événements coronaires et ; 3) le recueil de données paracliniques d'intérêt : marqueurs biologiques et imagerie cérébrale.

🌐 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) une absence d'homogénéité de la population à l'inclusion (notamment au niveau du critère « âge ») ; 2) une évaluation du sommeil sommaire (par autoquestionnaires uniquement).

#### Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l'étude 3 cités

- Mini Mental State
- Test de reconnaissance visuelle de BENTON (BVRT)
- Trail Making Test Partie A & B (TMT-A & TMT-B)
- Set Test d'Isaac
- RL/RI-16 (Rappel Libre/Rappel Indiqué-16 items ; uniquement pour les participants de Bordeaux et à 2 reprises)
- STAI-Y trait (The State-Trait Anxiety Inventory ; échelle d'anxiété)
- CES-D (échelle de dépression)
- IADL (Inventaire d'activités instrumentales de la vie courante)
- ESS (échelle de somnolence d'Epworth)

#### Tableau 7 : Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l'étude 3 cités

##### 3.1.3.3. L'étude Nantaise EVA (*Étude du Vieillissement Artériel*)

L'étude EVA est une étude épidémiologique française suivant depuis 1991, 1389 personnes âgées entre 59 et 71 ans recrutés sur la base du volontariat à partir des listes électorales de la ville de Nantes. L'objectif principal de cette étude est d'analyser l'impact du vieillissement artériel sur la cognition. Les participants ont bénéficié d'un large recueil de données cognitives avec un suivi de 4 ans.

😊 *Les points forts* de cette étude sont incontestablement : 1) l'évaluation approfondie du vieillissement artériel et ; 2) la large batterie de tests neuropsychologiques administrée.

🌐 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) une absence d'homogénéité de la population à l'inclusion (notamment au niveau du critère « âge ») ; 2) un suivi cognitif sur seulement 4 ans.

**Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l'étude EVA**

- Mini Mental State
- Fluences verbales
- Trail Making Partie B (TMT-B)
- Le PASAT (Paced Auditory Serial Additional Test)
- Le test de reconnaissance visuelle de Benton (BVRT)
- Un test de mémoire épisodique verbale (AVLT)
- Les matrices de Raven
- L'épreuve DSST (Digit Symbol Substitution Test) de la WAIS-R

**Tableau 8 : Tests neuropsychologiques et échelles du bilan de l'étude EVA**

## **3.2. L'étude prospective PROOF et son étude ancillaire SIEMPRE**

### **3.2.1. L'étude PROOF**

L'étude PROOF "**PRO**nostic of factors **OF** cardiovascular or neurovascular disease" est une étude prospective dont le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC national) a été déposé en 1998 et dont les premières inclusions ont été conduites dès 2001.

#### *3.2.1.1. Problématique & Objectif principal*

Parmi les facteurs altérant le fonctionnement du système nerveux autonome (SNA), l'âge occupe une place indiscutable (Colosimo *et al.*, 1997; Jensen-Urstad *et al.*, 1997). Cependant, l'âge n'intervient pas de façon similaire pour tous. Dans la population générale, trois études longitudinales, les études ARIC (Dekker *et al.*, 2000), ZUTPHEN (Dekker *et al.*, 1997) et FRAMINGHAM (Figure 19) (Tsuiji *et al.*, 1994), ont souligné que la baisse de l'activité du système nerveux autonome apparaît redoutable puisqu'elle est connue pour être un des plus puissants facteurs prédictifs de mortalité (O'Brien *et al.*, 1986; Dekker *et al.*, 1997).

Par ailleurs, on attribue à un déséquilibre de régulation du SNA, des accidents rythmiques cardiaques majeurs (Farrell *et al.*, 1991; Molgaard *et al.*, 1991) et des accidents ischémiques cérébraux cliniques et infracliniques (Obi, 1995; Kario *et al.*, 1997). Par exemple, l'étude FRAMINGHAM a montré qu'une diminution de l'activité du SNA de moitié (évaluée par la variabilité de la fréquence cardiaque) détermine une augmentation d'un facteur 5,6 le risque d'événements cliniques cérébrovasculaires et cardiovasculaires (Tsuiji *et al.*, 1996).

<p style="text-align: center;"><b>L'étude de Framingham : « une population laboratoire »</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Débutée en 1947, dans la ville de Framingham</li><li>• 5209 participants (2873 femmes)</li><li>• Agée entre 30 et 60 ans à l'inclusion</li><li>• Suivi &gt; 20 ans</li><li>• 2000 publications</li><li>• + 2 générations de descendants (5124 et 4095 participants, + 1 cohorte ayant participé à une étude histologique cérébrale (600 participants)</li><li>• Élaboration d'algorithmes de prédiction du risque cardiovasculaire</li></ul>
---

**Figure 19 : Caractéristiques de l'étude épidémiologique FRAMINGHAM, l'une des premières grandes enquêtes prospectives commencée en 1947 (Giroux, 2008)**

L'objectif principal de l'étude PROOF est de **conduire une étude prospective afin de vérifier que l'atteinte du SNA au cours du vieillissement est un facteur de risque cardiovasculaire puissant et indépendant** et de corrélérer la cinétique de dégradation de l'activité du SNA liée à l'âge avec l'apparition d'événements cliniques cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

### *3.2.1.2. Population*

Les participants de l'étude PROOF ont été recrutés par tirage au sort à partir des listes électorales sur l'ensemble de la ville de Saint-Etienne (Loire, France). Les sujets tirés au sort (n=3983) parmi ces listes étaient, dans un premier temps, informés par écrit de la possibilité de participer à cette étude. Dans un second temps, un contact téléphonique était établi afin de vérifier que le sujet concerné n'était pas opposé a priori à ce type d'étude et établir le calendrier pour l'obtention du consentement éclairé. Les critères d'inclusion et d'exclusion concernant l'étude PROOF sont présentés dans le tableau qui suit.

**Critères d'inclusion**

- Appartenir à la tranche d'âge considérée, 65±2 ans lors de l'inclusion
- Consentement éclairé et signé obtenu
- Ne pas avoir l'intention de quitter la ville dans les deux ans suivant l'inclusion

**Critères de non inclusion**

*Au moins un des antécédents cardiovasculaires suivants :*

- Infarctus du myocarde
- Insuffisance cardiaque
- Accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire
- Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque
- Pace-maker
- Maladie valvulaire cardiaque
- Tout traitement antiarythmique

*Et également:*

- Diabète insulino-dépendant de type 1
- Toute pathologie limitant la survie à moins de 5 ans
- Personnes vivant en Institution et présentant une dépendance
- Contre-indication à l'IRM (stimulateur cardiaque, prothèse ou corps métallique)
- Maladie de Parkinson ou atteinte multisystémique

**Tableau 9 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude PROOF**

Au total, sur les 3983 participants contactés par téléphone en 2000, 439 ont refusé de participer à l'étude, 48 présentaient des critères d'exclusion de l'étude PROOF et 2669 n'ont pas répondu à la requête. Au final, en ajoutant 180 participants volontaires (dont 48 époux ou épouses de sujets contactés), un échantillon de 1011 personnes âgées de 65,6 ans (ET 0,8) et répondant aux critères d'inclusion et non inclusion de l'étude PROOF a été recruté en moins d'une année. Selon l'Institut national de la statistique et des études économiques, l'effectif initial de l'étude PROOF était représentatif de la population française âgée de 65 ans (Barthelemy *et al.*, 2007).

*3.2.1.3. Etudes ancillaires de l'étude PROOF : les études SIEMPRE et SYNAPSE*

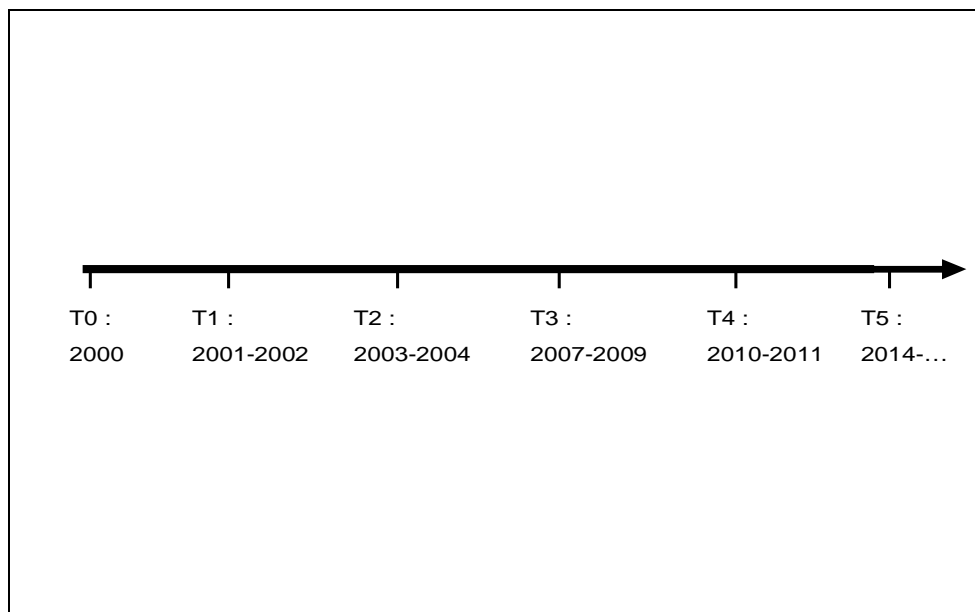
Deux études ancillaires de l'étude PROOF, les études SIEMPRE et SYNAPSE, ont été respectivement en 2001 et 2003, proposées aux participants de l'étude PROOF.

✓ L'étude SYNAPSE (SYNdrome d'APnées du Sommeil Et morbidités cardio- et cérébrovasculaire) dont le principal objectif est d'examiner l'impact des pathologies

respiratoires liées au sommeil sur la survenue d'accidents rythmiques cardiaques majeurs et/ou d'accidents ischémiques cérébraux.

✓ L'étude SIEMPRE (Système Nerveux autonome et vIEillisseMent cognitif PREmaturé), dont le principal objectif est d'examiner l'impact du SNA sur le vieillissement cognitif, sera exposée en détail lors du chapitre suivant (§ 2.3.2).

#### 3.2.1.4. Mesures collectées et calendrier des passations



**Figure 20 : Représentation des sessions d'examen de l'étude PROOF depuis l'inclusion des participants (T0)**

Après l'inclusion des participants (T<sub>0</sub>), 4 sessions d'examens de 2 ans chacune ont été réalisées : la 1<sup>ère</sup> en 2001-2002 (T<sub>1</sub>), la 2<sup>nd</sup> en 2003-2004 (T<sub>2</sub>), la 3<sup>ème</sup> en 2007-2009 (T<sub>3</sub>) et la 4<sup>ème</sup> en 2010-2011, prolongée pour certaines investigations jusqu'en 2013 (T<sub>4</sub>). Une 5<sup>ème</sup> session d'examens est programmée (T<sub>5</sub>) (Figure 20).

Lors de chaque session d'examens, un entretien clinique (pour le recueil de chaque nouvel événement médical et tout changement de traitement), une investigation approfondie du SNA (au moyen de la mesure spontanée de la sensibilité du baroréflexe (SBR) et de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC)), de la pression artérielle (mesures cliniques et ambulatoires), de la qualité du sommeil et des habitudes d'activité physique quotidienne (Questionnaire POPAQ) ont été systématiquement réalisés.

### Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif

Programme des examens	T1: 2001-2002	T2: 2003-2004	T3: 2007-2009	T4: 2010-2011	T4 suite: 2012-2013	T5: 2014-2015
<b>Sujets</b>	N=1011	N= 983	N=874			
<b>Histoire clinique</b>						
<b>Pression artérielle</b>						
- Clinique ambulatoire 24h, variabilité (pléthysmographie)						
<b>Rigidité artérielle</b>						
- QKD (sur ABP de 24h)						
- Vitesse de l'Onde de Puls (Complior)						
<b>Evaluation cognitive</b>						
- Bilan neuropsychologique de Siembre						
<b>IRM cérébrale</b>						
- Voxel Based Morphometry (VBM)						
- Analyse dépôts amyloïdes						
<b>Système Nerveux Autonome (SNA)</b>						
- Variabilité de la Fréquence cardiaque						
- Sensibilité BaroRéflexe (SBR)						
<b>Pathologies Respiratoires du Sommeil</b>						
- Enregistrement polygraphique (ambulatoire)						
- Qualité du sommeil (Questionnaire)						
<b>Autres bilans</b>						
- ECG de 12 dérivations						
- Echocardiographie						
- EchoDoppler carotidien						
- Ostéodensitométrie						
- Exploration fonctionnelle respiratoire						
- Activité Physique Questionnaire						
- Protéomique musculaire						
- Génétique						
<b>Biologie</b>						
- Standard (Glycémie, Lipides)						
- Inflammatoire, US-CRP, Leptine, adiponectine						

**Tableau 10 : Investigations et calendrier des passations des examens de l'étude PROOF**

(Code couleur : en gris clair = investigation réalisée ; en gris foncé = investigation non réalisée).

D'autres examens médicaux et explorations (biologiques, imagerie cérébrale, l'enregistrement polygraphique de l'étude SYNAPSE, le bilan cognitif de l'étude SIEMPRE) ont été réalisés à différentes sessions d'investigation de l'étude PROOF. Le calendrier des examens proposés aux participants de l'étude PROOF est représenté dans le tableau ci-dessus (Tableau 10).

Alors que l'étude se poursuit, de premières conclusions sont déjà à tirer de cette étude prospective, notamment en ce qui concerne la présence de liens indépendants entre la baisse de l'activité du SNA et la présence de certains facteurs de risque cardiovasculaire (Dauphinot

*et al.*, 2013), métabolique (Assoumou *et al.*, 2012), inflammatoire (Dauphinot *et al.*, 2009) et psychoaffectif (Dauphinot *et al.*, 2012).

### 3.2.2. L'étude SIEMPRE « Système Nerveux Autonome et vIEillissement cognitif PREmaturé »

#### 3.2.2.1. Problématique & Objectifs

Le contexte théorique de l'étude SIEMPRE s'inscrit à partir de l'hypothèse selon laquelle un dysfonctionnement du SNA pourrait être considéré comme un marqueur précoce de la survenue de pathologies neurodégénératives (Royall *et al.*, 2006; Daulatzai, 2012a).

✓ *L'objectif principal* de l'étude SIEMPRE est donc d'établir, de manière prospective, sur une durée de huit ans, la valeur pronostique des indices d'activité du système nerveux autonome et leur cinétique de diminution, sur la survenue de troubles cognitifs chez le sujet âgé. Le suivi longitudinal pendant 8 ans (2 passages de la cohorte) permet d'étudier la question du dysfonctionnement du système nerveux autonome comme un facteur pronostique, en termes de survenue de troubles cognitifs bénins.

✓ *Plusieurs objectifs secondaires* ont également été formulés, en lien avec les mesures recueillies dans l'étude PROOF :

1) Etablir la valeur pronostique de la présence de pathologies respiratoires liées au sommeil et/ou de plaintes du sommeil sur l'évolution des performances cognitives des participants de l'étude suivi sur 8 ans. En lien avec cet objectif, les performances dans les différents domaines cognitifs (attention, mémoire et fonctionnement exécutif) seront prises en compte afin d'étudier les associations avec la présence des troubles ou plaintes du sommeil.

2) Etablir la valeur pronostique de plusieurs facteurs de risque vasculaire (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète, alcool, tabac, présence d'athérosclérose carotidienne), sur l'évolution des performances cognitives de sujets âgés initialement en bonne santé.

#### 3.2.2.2. Population de l'étude SIEMPRE

### Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif

L'étude ancillaire SIEMPRE a été proposée aux participants de l'étude PROOF dès 2002 (T1). Les participants de l'étude ont été informés par courrier (fin 2001) de la possibilité de participer à cette étude ancillaire qui ajoute un examen neuropsychologique complet. Ensuite, la neuropsychologue expérimentatrice a pris contact par téléphone avec les sujets afin de s'assurer de leur volonté de participation et pour fixer un rendez-vous en cas de réponse positive. Une fois l'évaluation neuropsychologique réalisée, la neuropsychologue informait le médecin traitant de la conclusion de l'évaluation par simple courrier standardisé en cas de résultats normaux et par un compte-rendu plus détaillé lorsque des déficits avaient été observés. Les critères d'inclusion et de non inclusion concernant l'étude SIEMPRE sont présentés dans le tableau suivant.

#### **Critères d'inclusion de l'étude SIEMPRE**

- Etre inclus dans l'étude PROOF
- Consentement obtenu verbalement

#### **Critères de non-inclusion de l'étude SIEMPRE**

- Exclusion de l'étude PROOF (abandon, décès etc.)
- Démence dégénérative diagnostiquée auparavant
- Troubles visuels importants
- Mauvaise maîtrise de la langue française orale ou écrite

**Tableau 11 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude SIEMPRE**

Neuf cent trente sept sujets ont participé à la première évaluation neuropsychologique de l'étude SIEMPRE (taux de participation de 93%). Toutefois, 74 sujets n'ont pas été inclus dans cette étude pour différentes raisons : 24 abandons, 2 exclusions et 1 décès au sein de la population de l'étude PROOF. Trente cinq personnes ont refusé la participation à l'étude SIEMPRE et 7 autres personnes n'ont pas pu être contactées. Par ailleurs, pour 2 sujets, le diagnostic de démence dégénérative de type Alzheimer avait été posé avant le début de notre étude. De plus, pour 3 autres participants, les tests n'étaient pas réalisables pour des raisons d'acuité visuelle, de maîtrise de langue française et de la lecture insuffisante.

La même procédure de recrutement pour la seconde évaluation neuropsychologique (T4) a été reconduite. Sur les 937 sujets qui ont eu la 1<sup>ère</sup> exploration neuropsychologique, 632 ont été réexaminés à T4 (taux de participation de 67% par rapport à T1). Les raisons de la non-réévaluation des 33% de sujets manquants à T4 sont les suivantes: 10,1% d'abandon, 9,1% de décès, 8,1% n'ont pas pu être recontactés et 5,7% ont refusé la seconde participation à l'étude SIEMPRE.



### 3.2.2.3. L'évaluation neuropsychologique de l'étude SIEMPRE

La sélection des tests neuropsychologiques a été effectuée par rapport à la littérature publiée dans les années 1990-2000 concernant les outils neuropsychologiques et les précédentes études sur le vieillissement cognitif (notamment l'étude PAQUID).

Puisque cette étude concerne une population normale, seuls des tests très sensibles (tableau 12) à une altération cognitive légère ont été sélectionnés. La description détaillée de chacun des tests ainsi que leurs références sont présentées dans l'Annexe 2.

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Le Mini Mental State</li><li>2. L'échelle de Mac Nair abrégée (26 items)</li><li>3. Echelle Visuelle analogique portant sur la mémoire</li><li>4. Echelle d'anxiété de Goldberg</li><li>5. Echelle QD2A de Pichot et Boyer</li><li>6. Epreuve rappel libre / rappel indicé à 16 items</li><li>7. Test de rétention visuelle de Benton</li><li>8. Empans mnésiques de chiffres (endroit et envers)</li><li>9. Code (WAIS-III)</li><li>10. Trail Making Test A et B</li><li>11. Test de Stroop</li><li>12. Rappel différé de l'épreuve rappel libre / rappel indicé à 16 items</li><li>13. Fluences verbales</li><li>14. Double tâche de Baddeley</li><li>15. Similitudes (WAIS-III)</li></ol> |
|---|

**Tableau 12: Tests neuropsychologiques dans l'ordre de passation de l'étude SIEMPRE**

### 3.2.2.4. Points forts et points faibles des études prospectives PROOF et SIEMPRE

😊 *Les points forts* de notre étude sont :


1) l'homogénéité de sa population en âge ( $65,6 \pm 0,8$  ans à l'inclusion) et sa représentativité démographique de la population française (Barthelemy *et al.*, 2007). La difficulté des enquêtes épidémiologiques est de travailler sur des données recueillies dans un contexte non expérimental (Giroux, 2008) dont il est essentiel de contrôler les biais, la variabilité d'âge d'inclusion des participants en est un des plus importants. L'homogénéité d'âge de la population PROOF-SIEMPRE est donc un atout majeur, surtout quant on s'intéresse aux mécanismes du vieillissement cognitif, dont l'âge est le principal facteur explicatif ;

### Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif

2) un autre élément fort de l'étude est la large batterie de tests neuropsychologiques administrée qui évalue les trois plus grands domaines cognitifs (attention et vitesse de traitement, fonctions exécutives, mémoire épisodique) avec des tests très sensibles à une altération cognitive légère ;

3) de plus, un des avantages de notre étude est que compte tenu du délai de 8 ans entre les deux évaluations, l'effet test-retest est a priori plus que limité ;

4) enfin, la richesse des variables physiologiques recueillies, particulièrement des variables cardiovasculaires et autonomiques, particulièrement avec une expertise cardiovasculaire très soignée dans cette étude, permet une analyse approfondie et multifactorielle des liens entre vieillissement cognitif normal et facteurs de risque cardiovasculaire.

 *Les points faibles* de notre étude sont :

1) l'absence d'évaluation régulière des fonctions cognitives (2 évaluations en 8 ans) ;

2) des hypothèses expérimentales conçues dans les années 2000 qui ne permettent pas, à ce jour, l'investigation de plusieurs biomarqueurs du vieillissement cognitif tel que des dosages de bêta-amyloïde 1-42 et 1-40 de protéine TAU dans le liquide céphalorachidien, l'analyse des biomarqueurs génétiques comme celui de l'apolipoprotéine E et/ou l'utilisation de l'imagerie amyloïde par tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) permettant l'évaluation du contenu amyloïde cérébral (cette dernière est cependant prévue pour 2015) ;

3) enfin, le dernier point faible dans l'étude PROOF-SIEMPRE, mais qui en fait aussi sa richesse en permettant l'analyse du vieillissement cognitif réussi, est la faible incidence de nouveaux cas de démence (avec 9 des 632 participants suivis pendant 8 ans qui ont développé une maladie neurodégénérative). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce résultat :

✓ l'étude PROOF n'est pas une étude d'enquête d'incidence de nouveaux cas de syndrome démentiel, mais une étude sur les facteurs de risque du vieillissement, en particulier sur l'état de santé cardiovasculaire ;

✓ les critères de non inclusion stricts (cf Tableau 9), inhérents à l'objectif de l'étude, sont probablement ceux à l'origine d'une population en bonne santé (faible incidence de maladie chronique) et donc non représentatifs d'une population âgée « tout venant » ;

✓ les critères socio anthropologiques de cette population, en l'occurrence une richesse de tissu social, de cette population issue d'un même ancien bassin minier, peuvent être considérés comme un facteur de réserve cognitive ;

✓ le manque de données médicales des sortants de l'étude, en particulier neurologique, qui sous-évalue certainement l'incidence totale du nombre de cas de syndrome démentiel.

### **3.3. Apport personnel dans le traitement des données neuropsychologiques de l'étude PROOF**

#### **3.3.1. Positionnement dans l'étude PROOF et élaboration de projets de recherche**

✓ Arrivée dans l'équipe : j'ai intégré en 2011 l'équipe SNA-EPIS (EA 4607), spécialisée dans la mesure de l'activité du SNA et dirigée par le Professeur Jean-Claude Barthélémy (cardiologue, physiologiste et investigateur-coordonnateur de la cohorte PROOF) pour effectuer les bilans neuropsychologiques du 4<sup>ème</sup> passage de l'étude SIEMPRE. Très vite je me suis impliquée sur le traitement des données du suivi longitudinal de l'étude SIEMPRE et j'ai établi des hypothèses de recherche à partir des données disponibles de PROOF et de SIEMPRE.

✓ Ma position dans cette équipe d'accueil est très novatrice et originale, permettant une association unique entre un laboratoire de recherche universitaire dédié au SNA et l'expertise d'une neuropsychologue spécialisée dans l'évaluation de la cognition et du vieillissement cérébral. De cette association découle un des axes de recherche de ce travail de thèse dont l'objectif est de montrer que l'activité du système nerveux autonome peut-être considéré comme un facteur prédictif du vieillissement cognitif.

✓ Un autre grand thème d'étude de l'Equipe SNA-EPIS (EA 4607) consiste à étudier l'impact de la présence de pathologies respiratoires du sommeil sur la survenue d'événements cardiovasculaires. Mon investissement dans l'équipe SNA-EPIS et mon travail de psychologue au sein du centre de prévention VISAS du laboratoire de Physiologie Clinique et de l'Exercice du CHU de Saint-Etienne me permettent de travailler en étroite collaboration avec le Dr Emilia Sforza (neurologue-somnologue) et le Pr Frédéric Roche (cardiologue-physiologiste). De cette collaboration sera élaborée la thématique de réflexion d'axes de recherche alliant des questions : 1) propres à la psychologie du vieillissement sur la nature de

l'évolution des plaintes (sommeil, cognition) et ; 2) plus spécifiques au devenir cognitif des sujets de la cohorte PROOF en fonction de la présence de pathologies respiratoires du sommeil. En lien avec cette thématique de recherche, l'élaboration d'un projet d'étude ancillaire à cette thèse a été rédigé (Etude CAPCORSAS, CPP Sud Est 1 accepté en février 2014). Ce projet (Annexe 3) porte sur l'évaluation des CAPacités attentionnelles et de mémoire de travail de patients CORonariens apnéiques (présentant un SAS) et a déjà fait l'objet d'une communication affichée.

✓ Enfin, l'équipe SNA-EPIS entretient des liens privilégiés avec l'équipe de Neurologie du CHU de Saint-Etienne sous l'influence de laquelle l'étude SIEMPRE a été conceptualisée. Pour aller plus loin dans l'analyse des paramètres explicatifs du vieillissement cognitif et grâce à la richesse des échanges avec ma directrice de thèse, le Dr Catherine Thomas-Antérion, au CHU de 2011 à 2012 puis depuis 2013 dans le cadre du Labo EMC EA3082, j'ai élaboré deux études ancillaires à l'étude SIEMPRE. La première étude consiste au recueil de données démographiques et d'habitudes de vie physique, intellectuelle, sociale et de « santé » (Annexe 4) afin de mieux pouvoir décrire le vieillissement cognitif réussi de cette population. La seconde étude a été conçue afin d'intégrer aux mesures de compétences cognitives initialement prévues dans l'étude PROOF-SIEMPRE, une évaluation des capacités de cognition sociale qui pourraient être un marqueur explicatif des liens entre vieillissement cognitif réussi et niveau d'interactions sociales (Annexe 5). Ces collaborations avec le service de Neurologie m'ont également permis de travailler en collaboration avec les Dr Roland Peyron et Dr Christèle C'reach, médecins neurologues travaillant au centre Douleur du CHU de Saint-Etienne, sur un projet d'évaluation des conséquences morphologiques (volumétrie cérébrale) des crises de migraine épisodiques chez des personnes âgées de 75 ans (participants de l'étude PROOF) étant ou ayant été migraineux (article en cours d'écriture en collaboration avec Sébastien Celle, Ingénieur et Docteur en Neurosciences).

#### **3.3.2. Objectifs et axes de recherche**

Sur la base des points discutés dans les paragraphes précédents, les objectifs auxquels je me suis proposée de répondre sont les suivants :

##### **Premier axe de recherche**

### **Partie III : Epidémiologie du vieillissement cognitif**

✓ Etablir, sur les 8 ans de suivi de la cohorte PROOF-SIEMPRE, le profil et l'évolution cognitive de ces participants. Afin de définir si le niveau de performances cognitives des participants âgés de 67 ans (niveau de réserve cognitive) influe sur les 8 ans de vieillissement cognitif, il a été proposé une classification du profil cognitif à partir de nos données selon un continuum de potentiel cognitif (de Frias *et al.*, 2009) considéré d'«élite», de «normal» ou d'«altéré».

✓ Evaluer, en fonction de l'évolution des profils cognitifs en 8 ans, la prévalence de vieillissement cognitif réussi de notre population en fonction de la définition de Daffner (2010) : « fait qu'un individu, quel que soit son niveau de performances cognitives à la fin de sa vie active (>60 ans) maintienne avec succès son niveau de performances cognitives à un âge plus avancé».

✓ Analyser, si le profil et l'évolution cognitive des participants ont un impact différentiel sur les activités sociales, intellectuelles et physiques pratiquées par une population âgée de 75 ans en relative bonne santé.

#### **Second axe de recherche**

Un déséquilibre du Système Nerveux Autonome (Royall *et al.*, 2006) et la présence d'un Syndrome d'apnées du sommeil (Yaffe *et al.*, 2011) ont été associés au vieillissement cognitif pathologique. Les objectifs de ce second axe de recherche sont d'analyser l'impact de ces paramètres physiologiques sur le vieillissement cognitif normal et de :

✓ Etablir si un dysfonctionnement du SNA est indépendamment relié avec les performances cognitives des participants de PROOF pour savoir s'il existe une corrélation entre les mesures reflétant l'activité du système nerveux autonome et le degré d'altération cognitive, tout en prenant en compte l'impact de facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique.

✓ Examiner l'impact du déclin de mesures reflétant l'activité du SNA sur l'évolution des performances cognitives des participants de PROOF suivis 8 ans tout en prenant en compte l'impact de l'évolution de facteurs métaboliques et cardiovasculaires.

✓ Evaluer l'impact d'un SAS non traité sur l'évolution des performances cognitives des participants de PROOF suivis 8 ans tout en prenant en compte l'impact de la densité des

événements respiratoires, des indices de la charge hypoxémique ainsi que la sévérité de la fragmentation autonome.

#### Troisième axe de recherche

Les plaintes cognitives (Jessen *et al.*, 2014) et de sommeil (Tworoger *et al.*, 2006; Spira *et al.*, 2013) seraient de pronostic défavorable du devenir cognitif. Les objectifs de ce troisième axe de recherche sont d'établir la nature de l'évolution des plaintes cognitives et de sommeil au décours du vieillissement normal et de :

- ✓ Examiner la nature des corrélations entre plaintes de sommeil et plaintes cognitives tout en tenant compte de données thymiques, de la prise d'hypnotiques et de performances cognitives objectives.
- ✓ Evaluer l'évolution des plaintes de sommeil au décours du vieillissement normal.
- ✓ Evaluer l'évolution des plaintes cognitives (catégorisées en plaintes mnésiques, exécutives et des fonctions instrumentales) au décours du vieillissement normal.

#### Quatrième axe de recherche

Si dans la littérature de nombreux papiers traitent des liens entre déclin des fonctions exécutives et déclin des aptitudes de cognition sociale (Abouafia-Brakha *et al.*, 2011; Moran, 2013), à notre connaissance, aucune étude n'a analysé l'impact des interactions sociales menées tout au long de la vie sur des performances de cognition sociale au décours du vieillissement normal. Les objectifs de ce dernier axe de recherche sont de :

- ✓ Evaluer si la richesse des interactions sociales est un facteur protecteur, et donc de réserve cognitive, favorisant le maintien des aptitudes de cognition sociale au décours du vieillissement tout en prenant en compte le niveau de performances exécutives.
- ✓ Evaluer s'il existe un impact différentiel de la richesse des expériences sociales présentes et/ou passées sur les différentes aptitudes de cognition sociale de personnes âgées avec un vieillissement cognitif décrit comme « réussi ».

## Quatrième Partie :

Résultats des différentes études proposées afin  
de répondre aux différents objectifs de recherche

## 4. Résultats des différentes études

### 4.1. 1<sup>er</sup> axe de recherche :

Epidémiologie du vieillissement cognitif réussi de la cohorte

stéphanoise PROOF-SIEMPRE

✓ **1<sup>ère</sup> étude:** Cognitive reserve in the elderly is associated with long lasting active lifestyle. The PROOF study.

Cette étude fait l'objet d'un article soumis dans la revue Scandinavian journal of Psychology et a fait l'objet d'une communication écrite lors de la journée de l'école doctorale NsCo en mai 2014.



## ETUDE 1 (1<sup>er</sup> axe de recherche):

La cohorte PROOF s'avère être une cohorte de vieillissement « réussi » puisque seuls 9 participants parmi les 632 suivis entre le 1<sup>er</sup> (T1 : 2001-2003) et le 4<sup>ème</sup> (T4 : 2009-2012) cycle de l'étude ont développé une pathologie neurodégénérative diagnostiquée (avec la réserve bien sûr des sorties d'étude). Les objectifs de ce 1<sup>er</sup> axe de recherche sont doubles : 1) décrire l'évolution cognitive « réussie » de la cohorte PROOF ; 2) analyser si le potentiel cognitif évalué à l'entrée de l'étude (soit le niveau de réserve cognitive) et si l'évolution du profil cognitif sur 8 ans ont une influence sur les activités sociales, physiques et intellectuelles pratiquées par cette population âgée en moyenne de 75 ans.

Cinq cent quarante trois participants de la cohorte PROOF sans pathologies neurologiques ont été inclus dans cette étude. Tous les participants ont réalisé une batterie de tests neuropsychologiques à T1 et à T4. Pour chaque évaluation, chaque participant a été catégorisé selon un continuum de profil cognitif : élite, normal, altéré. Pour quantifier les changements de profils cognitifs, les participants ont été classés en 3 groupes : stable, déclin, amélioré. Lors du 4<sup>ème</sup> cycle, les activités (sociales, intellectuelles, sportives) pratiquées par les participants ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire (annexe 4).

En ce qui concerne l'évolution du profil cognitif, 69% (n=375) des participants avaient un profil cognitif qualifié de stable, 25,5% (n=138) un déclin de leur potentiel cognitif et 5,5% une amélioration de celui-ci (n=30). Le déclin du potentiel cognitif était le plus souvent limité à un seul « palier » parmi les 3 stades du continuum cognitif avec : 1) 76 des 186 participants du groupe élite à T1 (41,2%) évoluaient vers un profil normal à T4 et ; 2) 59 des 323 sujets du groupe normal à T1 (18,3%) évoluaient vers un profil altéré à T4 ; 3) seule une très faible proportion (0,5%) du groupe élite à T1 avait évolué vers un profil « altéré ». La stabilité du potentiel cognitif était indépendamment associée à un degré d'interactions sociales plus riches lors du suivi (pour les « élites » stables :  $p=0,009$ ) ; pour les « normaux » stables :  $p=0,025$ ).

Cette première étude a permis de mettre en évidence que : 1) si l'on considère la définition de Daffner (2010) qui définit le vieillissement cognitif réussi comme le « fait qu'un individu, quel que soit son niveau de performances cognitives à l'âge adulte maintienne avec succès son niveau de performances cognitives à un âge avancé », on peut estimer que la prévalence de vieillissement cognitif « réussi » de notre cohorte avoisine les 70% ; 2) le

déclin « par palier » du potentiel cognitif renvoie au concept de réserve cognitive, selon lequel, bénéficier d'un meilleur potentiel cognitif pourrait ralentir le déclin cognitif ; 3) maintenir son potentiel de capacités cognitives intègre, et ce indépendamment de son niveau socioculturel, est un facteur prédictif de la richesse des activités sociales présentes à un âge avancé.

**En conclusion**, cette 1<sup>ère</sup> étude nous a permis de caractériser le vieillissement cognitif qualifié de « réussi » de notre population et a révélé que le maintien des activités sociales (et non des activités sportives) à un âge avancé était influencé par l'évolution des capacités cognitives.

👍 *Les points forts* de cette étude sont incontestablement : 1) l'homogénéité de la population en âge (67 ans) à l'inclusion de l'étude ; 2) un niveau socioculturel (en moyenne 11 années d'étude) représentatif de la population française, et, inférieur aux autres études du même thème (recrutement de populations avec 16 années d'études en moyenne) ; 3) l'utilisation d'une méthode publiée (de Frias *et al.*, 2009) qui permet de qualifier simplement le potentiel cognitif (élite, normal ou altéré) et de mieux caractériser l'évolution des performances cognitives d'une population âgée sans atteinte neurodégénérative.

👎 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) un recueil des habitudes de vie qui a été fait uniquement au cours du suivi ; 2) le fait qu'il s'agit d'une population sélectionnée sur la base du volontariat, ce qui pourrait limiter l'extrapolation de ces résultats au niveau de la population générale.

## **Cognitive reserve in the elderly is associated with long lasting active lifestyle. The PROOF study.**

Magali Saint Martin, BSc,<sup>1,2,3</sup> Emilia Sforza, MD, PhD,<sup>1</sup> Aurélie Richard-Mornas, MD,<sup>2,3</sup> Jean Claude Barthélémy, MD, PhD,<sup>1</sup> Frédéric Roche, MD, PhD,<sup>1</sup> Catherine Thomas-Anterion, MD,<sup>2</sup> and on behalf of the PROOF group study.

<sup>1</sup> Department of Clinical Physiology and Exercise, Pole NOL, CHU and Faculty of Medicine of Saint-Etienne, UJM and PRES University of Lyon, EA 4607 SNA-EPIS, Saint-Etienne, France;

<sup>2</sup> EMC laboratory, EA 3082, University of Lyon 2, France.

<sup>3</sup> Department of Neurology, Neuropsychology Unit CMRR, CHU Saint-Etienne, France

**Correspondence:** Magali SAINT MARTIN  
Department of Clinical Physiology, EFCR  
CHU Nord - Level 6  
F - 42055 Saint-Étienne Cedex 2  
France  
Phone: +33 4 77 82 83 00  
Fax: +33 4 77 82 84 47  
E-mail: magali.stmartin@orange.fr

**Type of manuscript:** Original paper

**Running head:** The Proof study. Long-term cognitive evolution.

**Clinical trial registration:** NCT 00759304 and NCT 00766584

**Key words:** successful cognitive aging, cognitive reserve, lifestyles activities, longitudinal study, healthy elderly.

**Manuscript word count:** 2484

### **Abstract**

**Objective.** The aim of this study was to examine if the cognitive reserve in elderly may affect the evolution of cognitive performances and the relationships with late active lifestyle.

**Methods.** Cognitive performances were evaluated at baseline and 8 years later in 543 participants of the Proof cohort, initially aged 67 years. Their cognitive category level was labeled as cognitively elite (CE), normal (CN) or impaired (CI), at each evaluation. At follow-up, demographic data and lifestyle, as social, intellectual and physical behaviors, were collected by questionnaires.

**Results.** As many as 69% (n=375) remained unchanged, while 25.5% (n=138) decreased, and 5.5% (n=30) improved. When present, the reduction of the cognitive status was most often limited to one level, but was dependant of the initial level, concerning up to 41% of initial CE while only 18% of initial CN. Cognitive stability was significantly associated to the late degree of engagement in social activities at follow-up (CE:  $p=0.009$ ; CN:  $p=0.025$ ).

**Discussion.** In healthy elderly, high cognitive abilities predict both late cognitive abilities and late social involvement. The only one-level cognitive decline may delay the time to reach an impaired level, underlining the importance of the so-called cognitive reserve.

## Introduction

Successful cognitive aging<sup>1,2</sup> has been proposed to be promoted by extensive lifestyle activities,<sup>3,4,5</sup> particularly when higher levels of intellectual<sup>6,7</sup> and social involvements,<sup>8,9</sup> as well as physical activities.<sup>10,11</sup> Many other factors contribute to cognitive reserve,<sup>12</sup> delaying cognitive decay even in the presence of Alzheimer disease.<sup>13</sup>

Data from literature are controversial about the respective role of lifestyle and social engagement, and prior level of cognitive ability.<sup>3,14,15,16,17,18</sup> In the PATH Through Life Project study, where participants were assessed on three occasions, active lifestyle was related to the baseline cognitive ability but not to the overtime cognitive changes.<sup>16</sup> The Glostrup cohort did not show such a strong relationship between lifestyle activities and late cognition level, when the initial cognitive level was taken into account.<sup>17</sup>

While remaining engaged in activities may further delay age-related cognitive decline,<sup>16,17,18</sup> as well as limit the risk of developing neurodegenerative disorders,<sup>6,19,20</sup> the association between high initial cognitive abilities in elderly and late lifestyle activities was never assessed in a cohort highly homogeneous in age, as the Proof cohort.<sup>21</sup> Furthermore, the Proof cohort was characterized by an average level of education, with eleven years of school, while other studies included people having most often longer education cycle.<sup>3,6,14,17,22,23</sup> In these studies, the broad age span between subjects may contribute to the differences in cognitive performances and their evolution, or at least make difficult the extrapolations. The age homogeneity of the Proof study may strengthen an analysis of interdependence between, on one hand, baseline cognitive level and its evolution and, on the other hand, late lifestyle activities. To better analyze the cognitive status and its evolution for these healthy subjects, we will use a cognitive scale<sup>22</sup> to better estimate the cognitive level changes in relationship with the time and late lifestyle activities, and will consider cognitive reserve.<sup>12,13</sup><sup>12,13</sup>

## Methods

### *Population*

The participants consisted in subjects enrolled in a prospective study (the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events, the Proof cohort), built to assess the effect of autonomic nervous system activity level on cognitive performances and cerebrovascular and cardiovascular events. The initial population cohort consisted of 1011 retired volunteers with a homogenous age of 65 years enrolled in 2001 by a random selection from the electoral list of the city of Saint Etienne, France.<sup>21,24</sup>

The first cognitive evaluation performed during the initial two-year examination (2001-2003) concerned 921 participants and 631 subjects (68%) during the fourth two-year examination (2009-2011). The participants completed a lifestyle questionnaire at follow-up. Finally (Figure 1), 543 participants were eligible for this study. The final group of the present study did not differ from the original sample. Participants excluded were different from the final sample in having lower MMSE scores ( $p=0.002$ ).

The PROOF study was approved by the IRB-IEC (CCPRB Rhône-Alpes Loire). All subjects gave written consent for study participation.

### *Neuropsychological assessment*

A battery of psychometric tests was administered as previously described.<sup>24,25</sup> Briefly, three cognitive domains were assessed, firstly the “information processing speed and attentional performance” domain, using the Trail Making Test Part A,<sup>26</sup> the Stroop Color-Word Test (Parts I and II)<sup>27</sup> and the Coding subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III)<sup>28</sup>, secondly the “executive function” domain using the Trail Making Test Part B,<sup>26</sup> the Stroop Color-Word Test (Part III),<sup>27</sup> an alphabetic fluency test using the letter “p”,<sup>29</sup> a category fluency test using animal names<sup>29</sup> and the Similarities subtest of the WAIS-III<sup>28</sup> and, thirdly, the “memory” domain using the Benton Visual Retention Test (form C)<sup>30</sup>

and the Grober and Buschké Selective Reminding Test.<sup>31</sup> In addition, global intellectual efficiency was assessed using the Mini-Mental State (MMS).<sup>32</sup>

As previously described,<sup>24</sup> we built averaged Z-scores for each cognitive domain. The analysis resulted in three groups, cognitively elite (CE), normal (CN) or impaired (CI).<sup>22</sup> The CE group subjects scored above the mean on each of the three cognitive domains, the CN group subjects between  $-1.5 SD$  and  $+1.5 SD$  on each domain, with at least one score below the relevant group mean, and, finally, the CI group subjects produced at least one compound  $<-1.5 SD$  below the group mean.<sup>33</sup> The subjects were then stratified according to their evolution from baseline, as 1) stable if remaining in the same level, 2) worsened if they went down one level, or more, and 3) improved if their cognitive status increased.

### *Quality of Life questionnaire (QoL)*

The QoL questionnaire was built to collect information over the past 2 years (Table 1). It consisted of seventeen items ranging from 3 to 5 point scale on four lifestyles activities domains, Health care (HCI), Physical activities (PAI), Intellectual activities (IAI), and Social activities indexes (SAI). The upper quartile of each raw score domain of each index was used as a cutoff to represent a high level of engagement in activities.

### *Other Measures*

#### *- Demographic data*

The educational level of participants was defined by the numbers of years of school. Marital status was dichotomized as single or not. Occupational status of participants, i.e. the last job held before retirement, was classified according to previous published data<sup>14</sup>: no occupation; unskilled manual workers; operatives; sales, staff, and craftsmen; and professional, technical and managerial.

#### *- Clinical measurements*

Clinical evaluation included lifestyle habits as smoking history and current alcohol consumption (moderate alcohol drinking was defined as  $\leq 7$  drinks per week for woman and  $\leq 14$  for men),<sup>5</sup> depressive symptomatology using the 10-item scale Pichot (QD2A) questionnaire, a score  $>7$  being indicative of depressive symptoms,<sup>34</sup> and anxiety using the 9-item Goldberg scale,<sup>35</sup> a score  $\geq 5$  being indicative of anxiety.

### *Statistical Analyses*

Subject characteristics were summarized as mean $\pm$ SD for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables.

We considered the differences between the different subgroups: "stable" versus "worsened" condition in the whole population, and for each initial level, CE and CN, and, finally, "stables" CE, CN and CI. The "improved" condition was excluded due to few subjects. Based on the normality of distribution, the comparison analysis was conducted using parametric (*t*-test and/or univariate analysis of variance) or non-parametric (Mann-Whitney U or Kruskal-Wallis K) tests. The categorical variables were analyzed using chi-square. Multiple logistic regression models were used to assess the contribution of demographic or habitual lifestyles factors on cognitive status. Means and 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Two-tailed *p* values  $<.05$  were considered to reach statistical significance. Statistical analyses were conducted using SPSS V17 statistical software (Chicago, IL, USA).

## **Results**

### *Demographic and clinical data*

The 543 participants, aged  $66.9\pm 0.9$  years at the first assessment and  $74.7\pm 0.9$  at the follow-up, were followed for  $7.8\pm 0.9$  years. A total of 58.7% were female and 31.1% lived alone. Mean educational level was  $11.1\pm 2.2$  years. Before retirement, 16.5% were unskilled manual workers, 36.9% operatives, 30.9% craftsmen, and 11.5% a managerial occupation. Overall, at

follow-up, smoking and actual alcohol consumption was found, respectively, in 33.5% and 46% of the subjects, and anxiety and depression in 34.4% and 5.3%, respectively.

***Lifestyles activities data***

At follow-up, HCI, PAI, IAI and SAI scores were, respectively,  $14.2 \pm 1.2$ ,  $5.7 \pm 1.2$ ,  $9.7 \pm 2.3$ , and  $7.6 \pm 1.9$ . There was no gender difference, except that PAI score was lower in women ( $p < 0.001$ ). Educational level did not correlate with HCI ( $r = 0.03$ ,  $p > 0.05$ ) or PAI ( $r = 0.08$ ,  $p > 0.05$ ) but positively with SAI ( $r = 0.18$ ,  $p < 0.01$ ) and IAI ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.01$ ). Occupational status was not associated with HCI ( $p = 0.13$ ), PAI ( $p = 0.25$ ) or SAI ( $p = 0.07$ ) but with IAI ( $p < 0.001$ ).

***Cognitive data***

MMS did not vary from baseline to follow-up, respectively  $28.7 \pm 1.5$  and  $28.4 \pm 1.5$ .

At baseline, the compound Z-scores for each domain was  $0 \pm 1$ . At follow-up, the mean  $\pm$  SD of the attentional, executive and memory Z-scores were  $-0.38 \pm 0.82$ ,  $-0.14 \pm 0.75$  and  $-0.18 \pm 0.80$ , respectively. Along the time, cognitive status remained stable in 375 subjects (69%), worsened in 138 (25.5%) and improved in 30 (5.5%) (Figure 2).

On the whole, there was a tendency to a decreased level ( $p < 0.001$ ), with 76 of the 186 elite persons (41.2%) evolving towards a normal condition and 59 of the 323 normal subjects (18.3%) evolving towards an impaired level. The cognitive status decrease was generally only one level, while that decrease concerned more frequently CE than CN (Chi-2,  $p < 0.001$ ). Only a small proportion of the elite group, 0.5%, abruptly decreased to the impaired level.

***Cognitive and lifestyles activities data taken together***

***- Stable condition versus worsened condition for all subjects***

Taking all subjects, cognitive stability was associated with less smoking habits ( $p = 0.04$ ) and a higher SAI score (Table 2,  $p = 0.01$ ). After adjustment for demographic and HCI, the multiple logistic regression model indicated that cognitive stability was present for the participants engaged in a high level of late social activities, and such participants were 2.39 times more likely to remain stable compared to the worsening group (odds ratio, OR 2.39, 95% CI: 1.26-4.52,  $p = 0.007$ ), without influence of smoking habits.

***- The "cognitively elite" stable group versus the "cognitively elite" worsened group***

Even when considering only the participants with the highest cognitive ability at baseline (Table 3), those who remained stable were those with a lower history of smoking ( $p = 0.02$ ) and a greater social activities index at follow-up ( $p < 0.001$ ). Multiple logistic regression analysis showed that CE stable subjects were 2.43 times more likely to be late engaged in a high level of social activities (odds ratio, OR 2.43, 95% CI: 1.25-4.75,  $p = 0.009$ ) compared to the worsening CE, with a lower contribution for not being a smoker (odds ratio, OR 1.96, 95% CI: 1.05-4.75,  $p = 0.06$ ).

***- The "cognitively normal stable" group versus the "cognitively normal worsened" group***

When considering the CN participants at baseline (Table 4), those who remained stable had a smaller history of smoking ( $p = 0.05$ ), a lower anxiety index ( $p = 0.04$ ) and a greater social activities index ( $p = 0.04$ ) than the CN with worsened status at follow-up. The multiple logistic regression analysis indicated that stable CN elderly were 2.27 times more likely to be engaged in a high social level of activities (odds ratio, OR 2.27, 95% CI: 1.11-4.67,  $p = 0.025$ ) compared with the worsening CN group with contributions from smoking and the presence of anxiety (smoking: odds ratio, OR 1.24, 95% CI: 0.55-2.80,  $p = 0.17$ ; anxiety: odds ratio, OR 0.95, 95% CI: 0.42-2.17,  $p = 0.90$ ).

***- Demographic and lifestyle differences within the stable subjects of the three groups***

The CE stable subjects had a higher educational level, HCI, SAI and IAI scores, and they were less anxious and depressive than the CN and CI stable groups. Similar findings were found in the CN group, who had lower social and intellectual activities compared with the CE group. The CI stable subjects had a lower educational level, HCI, SAI and IAI scores, and they were more anxious and depressive than the CN and CE stable groups (Table 5). Multiple

logistic regression models applied on the three cognitive stable groups revealed that for the CE group, high levels of social ( $p=0.007$ ) and intellectual ( $p=0.017$ ) activities played a key role without any contribution from demographic data. The CI stable group was characterized by a low educational level ( $P=.004$ ), the presence of depression ( $p=0.0006$ ) and a reduced level of social activities ( $p=0.025$ ).

### Discussion

Our main finding was that 70% of an elderly cohort homogeneous in age remained cognitively stable for the 8 years following their 67th anniversary, regardless of their baseline cognitive status. In those who decreased, the reduction of the cognitive status was most often limited to one level, 40.2% of the elite group declining towards the normal level, while 17.8% of the normal subjects declined to an impaired level. Our results underline also a strong correlation between the stability of cognitive function and the fact of being engaged in social activities at the time of the late evaluation.

The only one-step decline for cognitive elite and normal will delay the time to reach an impaired level of cognitive abilities, underlining the importance of the so-called cognitive reserve.

Despite our sample had a lower education level compared to subjects examined in previous studies<sup>3,6,14,17,22,23</sup> we found that about 70% of our participants had a successful cognitive aging. Our prevalence of cognitive stability is similar to that of another study where it was found in 73% of 570 subjects aged 68 years, with however a cohort less homogeneous in age than our cohort, and a follow-up limited to only 3 years.<sup>22</sup>

Whether the baseline cognitive function may contribute to greater participation in social activities is debated. The higher social and intellectual activities in elite group may suggest that the higher cognitive functions may participate in the decision for such social involvement.

We cannot totally exclude the fact that the degree of the social engagement might be influenced by a similar association across mid-life.<sup>16,17</sup> Also, as we established that the participation in social activities was greater in older individuals with a high baseline cognitive level, the over-time changes in cognition also appears to be associated with late social activities. However, regardless of the initial cognitive status, the stability of cognitive abilities was associated with a high level of social activities, compared to those who declined. Our data suggest thus that cognitive stability, the signature of the successful aging, may be dependent on the interplay of individual cognitive reserve and life-style social engagement.

Thus, in agreement with previous studies,<sup>36,37</sup> we found that even though educational level may affect the baseline cognitive status, the over-time changes may be affected not only by this parameter but also by the degree of engagement in social activities in advancing age.

These finding support the dynamic cognitive reserve hypothesis, in which the aging cognitive stability depends more on maintaining lifestyle activities and social interactions across the lifespan than a greater educational level.<sup>3,14,38,39,40</sup>

The major strength of our study lies in the fact that our participants were recruited from an healthy community-dwelling population extracted from an electoral list, homogenous in age (67 years) and in educational level (11 years) at enrollment.<sup>21</sup> Also, to assess the individual cognitive differences at baseline, we decided to apply a published method<sup>22</sup> that allows stratification of the baseline cognitive level in elite, normal or impaired group, and thus a standardized over-time change to better assess if the subjects achieved successful cognitive aging. Using that method in epidemiological settings may help to better classify the degree of cognitive changes.

A limitation may lie in the fact that we examined a community population for which strict inclusion criteria were applied, which may result in some figures being different from a standard population. However, this population representative value was analyzed at the

inclusion, and the cohort was considered representative of the French population.<sup>21,24</sup> More importantly, the questionnaire were used only at follow-up. However, it was already shown that the average 60 years elderly subjects do not significantly change their activity habits for the next 8 years.<sup>16</sup>

On the whole, in healthy elderly subjects, we found a high prevalence of cognitive stability and only moderate cognitive changes in the 8 years longitudinal assessment. Although baseline individual cognitive level may influence successful cognitive aging, the stability of cognitive ability was significantly associated to the degree of engagement in late social activities.

**Acknowledgments and funding:** This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Cellule Projet Hospitalier de Recherche Clinique National, Direction de la Recherche Clinique, CHU Saint-Etienne; Appel d’Offre 1998 and Appel d’Offre 2002) and by a grant from the “L’Association de Recherche SYNAPSE” (President Michel Segura). This was not an industry-supported study. None of the authors declares any financial conflicts of interest.



**Table 1.** Quality Of Life Questionnaire.

Health care habitus and health self assesment index (HCI)	score	Social activities index (SAI)	score
Self-reported health	0-5	Active participation in association(s)	0-3
Very good, Good, Fair, Poor, Very Poor		No, yes one, yes more than one	
Regular visits at the general practitioner	0-5	Visiting friends	0-4
Less than once a year, About once a year, 2 or 3 times a year, About once a month, More than one a month		Less than 1 time per week, 1 time per week, 2-3 times per week, daily	
Regular visits at a specialist	0-3	Visiting family	0-4
Never, Rarely, Regularly		Less than 1 time per week, 1 time per week, 2-3 times per week, daily	
Number of medication taken each day	0-3	Attending concerts or cinemas	0-4
More than 4, 2 or 3, 1, or none		Less than 1 time per month, 1 time per month, 2-3 times per month, more than 1 time per week	
Judgment of confidence in doctors and medicine	0-3		
No, most of the times, yes			
Judgment of the usefulness of preventive medical examinations	0-3		
No, yes but not so systematic, yes it is very important			
Alternative medicine	0-3		
No, most of the time, regularly			
Intellectual activities index (IAI)	score	Physical activities index (PAI)	score
Reading newspaper	0-3	Walking time per day	0-4
Never, sometimes, daily		More than 1 hour per day, 1 hour per day, 30 minutes per day, less than 30 minutes per day	
Number of hours per week reading books	0-5	Sporting activity	0-5
Less than 1 hour, 1-2 hours per week, 2-4 hours per week, 4-7 hours per week, more than 7 hours a week		Never, less than once a week, about once a week, 2-3 times a week, daily	
Playing games	0-3		
Never, sometimes, daily			
Computer use	0-3		
Never, sometimes, daily			

Scores go from 0 to 19, 9, 14, 15 for, respectively, HCI, PAI, IAI, and SAI.

Cronbach's alpha for these subscales was 0.62, 0.59, 0.69, 0.68 for, respectively, HCI, PAI, IAI, and SAI.

**Table 2.** Demographic, habitual life style and raw data of quality of life questionnaire of the total sample, participants with a cognitive stable profile and them with a cognitive worsened profile (mean  $\pm$  SD or %).

	<b>Total Sample (n=543)</b>	<b>Stable Condition (n=375)</b>	<b>Worsened Condition (n=138)</b>	<b>P-value</b>
<b><i>Demographic data</i></b>				
Age, yrs	74.7 $\pm$ 0.9	74.8 $\pm$ 0.8	74.7 $\pm$ 0.9	0.22
Females, %	58.7%	59.7%	55.2%	0.67
Educational level, yrs	11.1 $\pm$ 2.2	11.1 $\pm$ 2.8	11.4 $\pm$ 3.0	0.22
Marital status, % single	31.1%	32.5%	30.1%	
<b>Participants' Occupations</b>				
No Occupation, %	4.2%	4.5%	3.5%	
Unskilled Manual Workers, %	16.5%	16.6%	16.7%	
Operatives, %	36.9%	36.8%	35.9%	
Sales, clerical, craftsmen, %	30.9%	30.8%	32.5%	
Professional, technical, managerial, %	11.5%	11.3%	11.4%	0.32
<b><i>Habitual Life Style and Quality of life data</i></b>				
Smoking (%)	33.5 %	<b>30.4%</b>	<b>42.5%</b>	<b>0.04</b>
Alcohol consumption (%)	36%	35.2%	37.9%	0.96
Healthcare score [0-19]	14.2 $\pm$ 1.7	14.2 $\pm$ 1.8	14.1 $\pm$ 1.5	0.53
Physical activities score [0-9]	5.7 $\pm$ 1.2	5.8 $\pm$ 1.9	5.5 $\pm$ 1.9	0.15
Intellectual activities score [ 0-14 ]	9.7 $\pm$ 2.3	9.7 $\pm$ 2.5	9.7 $\pm$ 1.7	0.83
Social activities score [0-19]	7.6 $\pm$ 1.9	<b>7.7 <math>\pm</math> 1.9</b>	<b>7.0 <math>\pm</math> 1.9</b>	<b>0.01</b>
<b><i>Thymic measures</i></b>				
Anxiety (%)	34.4%	34.2%	32.8%	0.35
Depression (%)	5.3%	4.8%	6.7%	0.25

**P-value:** Mann-Whitney test or Chi-square test between stable vs worsened cognitive profile.

**Table 3:** Demographic, habitual life style and raw data of quality of life questionnaire for the two cognitively elite groups at baseline according to the evolution of cognitive profile (Mean  $\pm$  SD or %).

	Elite stable N=110	Elite Worsened N=76	<i>P-value</i>
<b><i>Demographic data</i></b>			
Age at baseline, yrs	74.8 $\pm$ 1.0	74.7 $\pm$ 0.9	0.22
Gender, female %	64%	41.7%	0.40
Educational level, years	11.5 $\pm$ 2.3	11.4 $\pm$ 2.7	0.80
Marital Status, Single %	32.3%	33.2%	0.85
<b><i>Habitual Life Style and Quality of life data</i></b>			
Alcohol consumption, %	29.6%	37.3%	0.21
History of Smoking, %	<b>27.4%</b>	<b>43.2%</b>	<b>0.02</b>
Health care's score	14.5 $\pm$ 2.0	14.2 $\pm$ 1.6	0.07
Physical activities' score	5.9 $\pm$ 1.8	5.5 $\pm$ 1.8	0.10
Intellectual activities' score	10.6 $\pm$ 1.9	10.1 $\pm$ 2.3	0.13
Social activities' score	<b>8.5<math>\pm</math>1.9</b>	<b>7.4<math>\pm</math>1.8</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>Thymic measures</i></b>			
Anxiety, %	30%	35.6%	0.21
Depression, %	5.4%	2.7%	0.49

**P-value:** Mann-Whitney test or Anova or Chi-square test between the two groups “cognitively elite stable” and “cognitively elite worsened”

**Table 4:** Demographic, habitual life style and raw data of quality of life questionnaire for the two cognitively elite groups at baseline according to the evolution of cognitive profile (Mean  $\pm$  SD or %).

	Normal stable N=242	Normal Worsened N=59	<i>P-value</i>
<b><i>Demographic data</i></b>			
Age at baseline, yrs	74.8 $\pm$ 1.0	74.8 $\pm$ 0.9	0.62
Gender, female %	62.5%	56.3%	0.10
Educational level, years	11.1 $\pm$ 2.9	11.6 $\pm$ 3.6	0.16
Marital Status, Single %	33.3%	32.1%	0.35
<b><i>Habitual Life Style and Quality of life data</i></b>			
Alcohol consumption, %	37.4%	27.6%	0.23
History of Smoking, %	<b>31.2%</b>	<b>41%</b>	<b>0.04</b>
Healthcare score [0-19]	14.2 $\pm$ 1.4	14.0 $\pm$ 1.4	0.63
Physical activity score [0-9]	5.8 $\pm$ 1.8	5.6 $\pm$ 2.1	0.77
Intellectual activity score [0-14]	9.4 $\pm$ 2.3	9.0 $\pm$ 2.7	0.15
Social activity score [0-19]	<b>7.6<math>\pm</math>1.9</b>	<b>6.8<math>\pm</math>2.1</b>	<b>0.04</b>
<b><i>Thymic measures</i></b>			
Anxiety, %	<b>35.6%</b>	<b>51.2%</b>	<b>0.05</b>
Depression, %	5.4%	6.6%	0.22

**P-Value:** Mann-Whitney test or Anova or Chi-square test between the two groups “cognitively elite stable” and “cognitively elite worsened.”

**Table 5.** Demographic, habitual life style and raw data of quality of life questionnaire in the three subgroups of “stable subjects” according to the cognitive profile (mean  $\pm$  SD or %). **P-value:** Kruskal-Wallis or Chi-square or ANOVA test between the three “stable” subgroups of subjects according their cognitive profile.

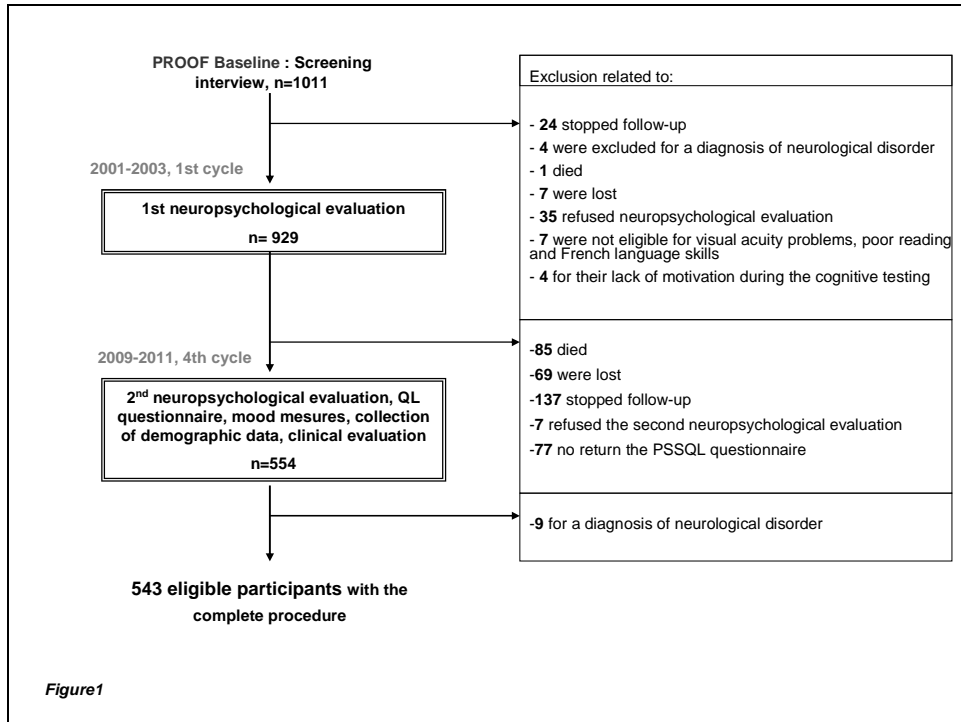
	<b>Elite stable (n=110)</b>	<b>Normal stable (n=242)</b>	<b>Impaired stable (n=23)</b>	<b>P-value</b>
<b><i>Demographic data</i></b>				
Age, yrs	74.8 $\pm$ 1.0	74.7 $\pm$ 0.9	74.8 $\pm$ 0.9	0.22
Females, %	64%	41.7%	47.8%	0.40
Educational level, yrs	<b>11.5 <math>\pm</math> 2.3</b>	<b>11.1 <math>\pm</math> 2.9</b>	<b>9.0 <math>\pm</math> 2.8**</b>	<b>&lt;0.001</b>
Marital status, % single	31.3%	33.2%	30.5%	0.32
<b>Participants' Occupations</b>				
No occupations, %	5.4%	3.8%	4.3%	
Unskilled manual workers, %	9.1%	18.2%	21.7%	
Operatives, %	39%	37%	21.7%	
Sales, Clerical, Craftmen, %	32.7%	30%	30.4%	
Professional, technical, managerial, %	13.6%	11%	8.6%	0.32
<b><i>Habitual Life Style and Quality of life data</i></b>				
Smoking (%)	27.4 %	31.2%	34.7%	0.68
Alcohol consumption (%)	29.6%	37.3%	36.8%	0.96
Healthcare score [0-19]	<b>14.5 <math>\pm</math> 2.0</b>	<b>14.1 <math>\pm</math> 2.7</b>	<b>13.2 <math>\pm</math> 2.0**</b>	<b>0.01</b>
Physical activities score [0-9]	5.9 $\pm$ 1.8	5.8 $\pm$ 1.8	5.4 $\pm$ 2.9	0.75
Intellectual activities score [ 0-14 ]	<b>10.6 <math>\pm</math> 1.9</b>	<b>9.4 <math>\pm</math> 2.3***</b>	<b>8.0 <math>\pm</math> 1.8***</b>	<b>&lt;0.001</b>
Social activities score [0-19]	<b>8.4 <math>\pm</math> 1.9</b>	<b>7.5 <math>\pm</math> 1.9***</b>	<b>6.1 <math>\pm</math> 2.1***</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>Thymic measures</i></b>				
Anxiety (%)	<b>30%</b>	<b>35.6%</b>	<b>46.5%</b>	<b>0.05</b>
Depression (%)	<b>5.4%</b>	<b>2.7%</b>	<b>26%</b>	<b>0.001</b>

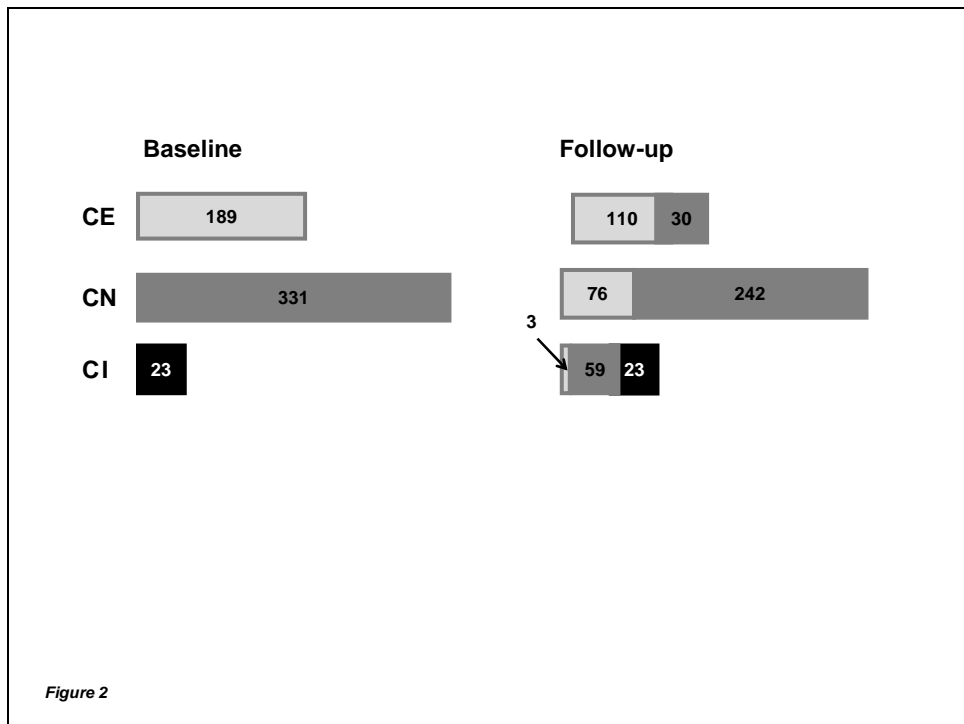
**Figure legends**

**Figure 1.** Diagram of the participants' inclusion procedure.

**Abbreviations:** QL: Quality of Life questionnaire

**Figure 2.** Cognitive classification in cognitively elite, normal and impaired at baseline and follow-up.







**References**

- <sup>1</sup> Daffner KR: Promoting Successful Cognitive Aging: A comprehensive review. *J Alzheimers Dis* 2010;19:1101-1122.
- <sup>2</sup> Rowe JW, Kan RL: Human aging: usual and successful. *Science* 1987;237:143-149.
- <sup>3</sup> Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Lerner AJ, Friedland RP, Larsen JD: Cognitive functioning in healthy aging: the role of reserve and lifestyle factors early in life. *The Gerontologist* 2007;47:307-322.
- <sup>4</sup> Verghese J, Levalley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, Buschke H, Lipton RB: Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology* 2006;66:821-827.
- <sup>5</sup> Lee Y, Kim J, Back JH: The influence of multiple behaviors on cognitive function in older persons living in the community. *Preventive Medicine* 2009;48:86-90.
- <sup>6</sup> Almeida OP, Yeap BB, Alfonso H, Hankey GJ, Flicker L, Norman PE: Older man who use computers have lower risk of dementia. *PLOS ONE* 2012;7:1-6.
- <sup>7</sup> Ruthirakuhan M, Luedke AC, Tam A, Goel A, Kurji A, Garcia A: Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: a review. *J Aging res* DOI: 10.1155/2012/384875.
- <sup>8</sup> Gleib DA, Landau DA, Goldman N, Chuang YL, Rodriguez G, Weinstein M: Participating in social activities helps preserve cognitive function: an analysis of a longitudinal-based study of elderly. *Int J Epidemiol* 2005;34:864-871.
- <sup>9</sup> Hsu HC. Does social participation by the elderly reduces mortality and cognitive impairment? *Aging Ment Health* 2007;11:699-707.
- <sup>10</sup> Kattenstroth JC, Kolankowska I, Kalisch T, Dinse HR: Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. *Front Aging Neurosci* 2010;2:1-9.
- <sup>11</sup> Kraft E: Cognitive function, physical activity, and aging: possible biological links and implications for multimodal interventions. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2012;19:248-263.
- <sup>12</sup> Stern Y: What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J of Int Neur Association.* 2002;8:448-460.
- <sup>13</sup> Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, Orgogozo JM, Stern JM, Dartigues JF: Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain* 2014;137:1167-75.
- <sup>14</sup> Small BJ, Dixon RA, McArdle JJ, Grimm KJ: Do changes in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology* 2012;26:144-155.
- <sup>15</sup> Jefferson AL, Gibbons LE, Rentz DM, Carvalho JO, Manly J, Bennet DA, Jones RN: A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *JAGS* 2011;59:1403-1411.
- <sup>16</sup> Bielack AAM, Anstey KJ, Christensen H, Windsor TD: Activity engagement is related to level, but not change in cognitive ability across adulthood. *Psychol Aging* 2012;27:219-228.
- <sup>17</sup> Gow AJ, Mortenson EL, Avlund K: Activity participation and Cognitive aging from Age 50 to 80 in the Glostrup 1914 cohort. *JAGS* 2012;60:1831-1838.
- <sup>18</sup> Geda YE, Topazian HM, Roberts LA, Lewis LA, Roberts RO, Knopman DS, Pankratz VS, Christianson TJ, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnick RJ, Petersen RC: Engaging in cognitive activities, aging, and mild cognitive impairment: a population based study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:149-154.
- <sup>19</sup> Verghese J, Levalley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, Buschke H, Lipton RB: Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly.

Neurology 2006;66:821-827.

<sup>20</sup> Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L: Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:65-73.

<sup>21</sup> Barthélémy JC, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, Maudoux D, Kerleroux J, Lacour JR, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F: Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. *Neuroepidemiology* 2007;29:18-28.

<sup>22</sup> De Frias CM, Dixon RA, Strauss E: Characterizing Executive Functioning in Older Special Populations: From Cognitively Elite to cognitively impaired. *Neuropsychology* 2009;23:778-791.

<sup>23</sup> Hanna-Plady B, Gajewski B: Recent and past musical activity predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle activities. *Front Hum Neurosc* 2012;6:1-10.

<sup>24</sup> Saint Martin M, Sforza S, Thomas-Anterion C, Barthelemy JC, Roche F: Baroreflex sensitivity, vascular risk factors and cognitive function in a healthy elderly population. The Proof-Siempre cohort. *JAGS*;61:2096-2102.

<sup>25</sup> Saint Martin M, Sforza E, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C, Roche F: Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Medicine* 2012;13:1146-1152.

<sup>26</sup> Reitan RM: Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Reitan Neuropsychological Laboratories Inc: Tucson, AZ, 1979.

<sup>27</sup> Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-652.

<sup>28</sup> Wechsler D: WAIS-III administration and scoring manual. Harcourt Brace and Company: San Antonio, 1997.

<sup>29</sup> Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y: Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux : performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. *Acta Neurologica Belgica* 1990 ;90:207-217.

<sup>30</sup> Campo P, Morales M: Reliability and normative data for the Benton Visual Form Discrimination Test. *Clin Neuropsychol* 2003;17:220-225.

<sup>31</sup> Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud F, Kalafat M, Calacis F, Wyns C, Adam S, et les membres du GREFEM : L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage) (Eds). Solal: Marseille, 2004, pp. 25-48.

<sup>32</sup> Folstein M.F, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

<sup>33</sup> Dixon RA, Garrett DD, Lentz TL, MacDonald S.W, Strauss E, Hultsch DF: Neurocognitive markers of cognitive impairment: Exploring the roles of speed and inconsistency. *Neuropsychology* 2007;21:381-399.

<sup>34</sup> Pichot P, Brun JP: Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions. *Ann Med Psychol* 1984;142:862-865.

<sup>35</sup> Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D: Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297:897-899.

<sup>36</sup> Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, Bontempo D, Dixon RA, MacDonald SWS, Manly JJ: Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the Victoria Longitudinal Study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17:1039-1046.

<sup>37</sup> Early DR, Widaman KF, Harvey D, Beckett L, Park LQ, farias ST, Reed BR, Decarli C, Mungas D: Demographic predictors of cognitive change in ethnically diverse older people. *Psychol Aging* 2013;28:633-645.

<sup>38</sup> Mora F: Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013;15:45-52.

<sup>39</sup> Prochaska JO: Multiple health behavior research represents the future of preventive medicine. *Prev. Med.* 2008;46:281-285.

<sup>40</sup> Tucker AM, Stern Y: Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8:354-360.

#### 4.2. 2<sup>nd</sup> axe de recherche :

### Système Nerveux Autonome, Syndrome d'Apnées du Sommeil et Vieillessement cognitif

✓ **1<sup>ère</sup> étude**: Baroreflex sensitivity, vascular risk factors and cognitive function in a healthy elderly population. The Proof-Siempre cohort.

Cette étude fait l'objet d'un article publié dans le journal JAGS et a fait l'objet d'une communication écrite lors des journées de printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française (SNLF) 2013.

✓ **2<sup>nd</sup> étude**: An eight-year parallel change in baroreflex sensitivity and memory function in a healthy elderly population. The Proof Cohort.

Cette étude fait l'objet d'un article en cours de publication dans le journal JAGS.

✓ **3<sup>ème</sup> étude**: Sleep breathing disorders and cognitive function in the elderly: an 8-year follow-up study. The Proof-Synapse Cohort.

Cette étude fait l'objet d'un article en cours de publication dans le journal Sleep, a fait l'objet de 2 communications orales lors des journées de printemps de la SNLF 2013 et du congrès annuel de la Société française de recherche et de médecine du Sommeil (SFRMS) en 2013 et 2 communications affichées lors de la journée de l'école doctorale NsCo en mai 2013 et des journées internationales Sleep & Aging en juin 2014.

### Etude 1 (Axe de recherche 2):

L'objectif de cette première étude est de valider l'hypothèse selon laquelle il existerait un lien entre le système nerveux autonome (SNA), mesuré par la sensibilité du baroréflexe, et le fonctionnement cognitif tout en prenant en compte la présence de pathologies cardiovasculaires.

Neuf cent seize participants de l'étude PROOF sans trouble neurologique, âgés en moyenne de 67 ans ont réalisé un examen clinique, un écho doppler carotidien, une évaluation de la sensibilité spontanée du baroréflexe (SBR) ainsi qu'une batterie de tests neuropsychologiques. A partir de ceux-ci, 3 scores cognitifs ont été calculés : le score « attention et vitesse de traitement » moyennant les scores standardisés (z-scores) calculés à partir des scores brutes du TMT-A, du code et des parties I et II du Stroop ; le score « exécutif » moyennant les z-scores obtenus au TMT-B, de la partie III du Stroop, des fluences verbales et du test des similitudes ; le score « mnésique » moyennant les z-scores obtenus au RL/RI-16 et au test de rétention visuelle de Benton. Sur la base de ces z-scores moyens, les performances des sujets ont été classifiées en normales ( $Z\text{-score} \geq -0.5$ ), faibles ( $Z\text{-score}$  entre  $-0.51$  et  $-1.50$ ) ou mauvaises ( $Z\text{-score} \leq -1.51$  SD).

Au total, 45% des participants étaient hypertendus, 37% présentaient une hypercholestérolémie, 35% avaient des plaques d'athérosclérose carotidienne visualisées sur le doppler, 5,5% un diabète, 34,4 % étaient des fumeurs et 45,3% consommaient plus de 2 verres d'alcool par jour. Seuls un faible nombre de participants avait des  $Z\text{-score} \leq -1.51$  SD dans les domaines attentionnels (8%), exécutifs (7%) et mnésiques (10%). Les scores cognitifs étaient significativement corrélés au BMI, au diabète, à la consommation d'alcool et au SBR sans aucune association avec la présence ou non de plaques d'athérome. Après ajustement, le SBR était le seul facteur qui influençait significativement le score mnésique avec la présence d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome qui augmentait le risque de x 2,65 de présenter des troubles mnésiques.

Cette première étude nous a permis de mettre en évidence que : 1) dans notre population de 67 ans d'âge moyen, et en "bon état neurologique", les facteurs de risque cardiovasculaire ne semblent pas avoir d'impact sur la cognition, hormis le SBR, et ce uniquement sur la mémoire ; 2) ces résultats confortent d'une part l'implication du SNA (régulation autonome parasympathique-sympathique) sur le vieillissement cognitif et

d'autre part, le fait que les facteurs de risque cardiovasculaire pourraient être contrebalancés par des facteurs protecteurs ou de compensation, notamment environnementaux.

**En conclusion**, cette première étude a confirmé l'hypothèse selon laquelle la présence d'un dysfonctionnement de la régulation autonome pourrait être un bon marqueur de la présence de troubles mnésiques. Cependant, le *design* transversal de cette étude ne permet pas de conclure à un rôle primaire du SNA sur le vieillissement cognitif. Ce point nous a conduit à réaliser l'étude 2 selon un *design* de recherche longitudinal.

☺ *Les points forts* de cette étude sont : 1) le nombre conséquent de participants inclus ; 2) l'homogénéité de la population en âge à l'inclusion de l'étude ; 3) le critère d'évaluation du fonctionnement du SNA utilisé via la mesure de l'activité du baroréflexe qui est un puissant prédicteur de complications cardiovasculaires et qui n'a pourtant, jusque là, été que peu utilisé dans les recherches sur le vieillissement cognitif ; 4) la prise en compte de variables confondantes telles que les risques cardiovasculaires et métaboliques.

☹ *Les points faibles* de cette étude sont : 1) son *design* transversal ; 2) le fait qu'il s'agit d'une population avec des critères d'inclusion précis (sans pathologies cardiovasculaires à l'inclusion), ce qui pourrait limiter l'extrapolation de ces résultats au niveau de la population générale.

## CLINICAL INVESTIGATIONS

## Baroreflex Sensitivity, Vascular Risk Factors, and Cognitive Function in a Healthy Elderly Population: The PROOF Cohort

Magali Saint Martin, MS,\*<sup>†‡§</sup> Emilia Sforza, MD, PhD,\*<sup>†‡</sup> Catherine Thomas-Anterion, MD,<sup>§</sup> Jean Claude Barthélémy, MD, PhD,\*<sup>†‡</sup> and Frédéric Roche, MD, PhD,\*<sup>†‡</sup> on behalf of the PROOF Study Group

**OBJECTIVES:** To assess the role of the cardiac autonomic nervous system (ANS), as measured according to spontaneous cardiac baroreflex sensitivity (BRS), in the type and degree of cognitive performance in healthy young-elderly individuals, taking into account the presence of other vascular risk factors.

**DESIGN:** Community-based cross-sectional study.

**SETTING:** In-home and clinical settings.

**PARTICIPANTS:** A subset of participants, aged 66.9  $\pm$  0.9, from a prospective study that aimed to assess the influence of ANS activity on cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality (N = 916).

**MEASUREMENTS:** All subjects underwent a clinical interview, neuropsychological testing, and autonomic and vascular measurements. Three cognitive domains were defined: attentional (Trail-Making Test Part A, Stroop code and parts I & II), executive (Trail-Making Test Part B, Stroop part III, verbal fluency and similarity tests), and memory (Benton visual retention test, Grober and Buschke procedure). Subjects were stratified according to their scores into normal, low, and impaired performers.

**RESULTS:** After adjustments to demographic and vascular data, participants with moderate autonomic dysregulation ( $3 < \text{BRS} \leq 6$ ) were determined to be 1.82 times as likely to have memory impairment (odds ratio (OR) = 1.82, 95% confidence interval (CI) = 1.13–3.17,  $P = .02$ ) and those with severe autonomic dysregulation ( $\text{BRS} \leq 3$ ) to be 2.65 as likely (OR = 2.65, 95% CI = 1.40–5.59,  $P = .006$ ) as participants with normal BRS ( $>6$ ).

**CONCLUSION:** In older individuals without dementia, autonomic dysregulation seems to have a direct, gradual, and independent effect on memory. Future studies are needed to evaluate the long-term effects of BRS and other markers of the ANS on cognitive decline. *J Am Geriatr Soc* 2013.

**Key words:** autonomic nervous system; baroreflex sensitivity; cognitive functions; vascular risk factors; healthy elderly

For several decades, there has been growing interest in the relationship between vascular risk factors and cognitive function in older people, who constitute an increasing proportion of the population. It is generally believed that vascular risk factors such as hypertension, cholesterol, diabetes mellitus, and weight may induce cognitive dysfunction in the general population<sup>1–3</sup> through carotid atherosclerosis (CA),<sup>4–6</sup> but despite these interesting hypotheses,<sup>7,8</sup> few studies have explored whether cardiac autonomic nervous system (ANS) function, which is one of the most fundamental homeostatic mechanisms involved in the control of blood pressure and metabolic rate, could be a predictor of cognitive impairment.<sup>9,10</sup>

Abnormal vascular regulation has been reported in older adults with and without dementia,<sup>11–15</sup> and several studies suggest that it may play a role in cognitive function, particularly in executive function tasks involving mental effort,<sup>16</sup> as well as in learning and memory tasks<sup>7,8,10</sup> in individuals with psychiatric illness,<sup>7,8</sup> temporal lobe epilepsy,<sup>17</sup> and dementia.<sup>18</sup> Therefore, changes in sympathetic to parasympathetic balance may be involved in cognitive dysfunction by promoting brain ischemia or through a direct effect of the insular cortex on the ANS and brain pathways involved in cognitive function.<sup>9,10,15</sup>

The purpose of the current study was to assess whether there is an association between ANS dysregulation and the type or degree of cognitive alteration in a homogeneous population of healthy elderly adults without dementia. ANS activity was evaluated indirectly using a

From the \*Département de Physiologie Clinique et de l'Exercice, Pôle Neuro-OstéoLocomoteur, Centre Hospitalo-Universitaire, <sup>†</sup>Faculté de Médecine de Saint-Etienne, Université Jean Moulin, Saint-Étienne, France; <sup>‡</sup>Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur, Université de Lyon, and <sup>§</sup>Laboratoire des Mécanismes Cognitifs, Université de Lyon 2, Lyon, France.

Address correspondence to Magali Saint Martin, Département de physiologie Clinique, EFCR, CHU Nord—Niveau 6—F—42055 Saint-Étienne Cedex 2, France. E-mail: magali.stmartin@orange.fr

DOI: 10.1111/jgs.12548

noninvasive measure (spontaneous cardiac baroreflex sensitivity (BRS), an important factor in the regulation of blood flow). Because low BRS is a common finding in people with hypertension<sup>19,20</sup> and CA<sup>21,22</sup> and who are overweight,<sup>23,24</sup> smoke,<sup>25</sup> and have high alcohol consumption,<sup>26</sup> these vascular covariates were analyzed to characterize the potential independent relationship between BRS and cognitive functions.

## METHODS

### Population

The participants were of a subset of participants in a prospective study (the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF))<sup>27</sup> that aimed to assess the influence of ANS activity on cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality. The initial population cohort consisted of 1,011 retired volunteers aged 65 years old (609 women, 402 men) enrolled in 2001 by random selection from the electoral list of the city of Saint Etienne, France. Exclusion criteria were previous myocardial infarction, arrhythmia, cardiac pacemaker, stroke, neurological or psychiatric disease, insulin-dependent diabetes mellitus, cerebral magnetic resonance suggesting a neurological disease or dementia, living in an institution, and moving out of the city in the next 2 years. According to the National Institute for Statistics and Economics Studies, the 1,011 participants were representative in terms of sex and educational level of the French population aged 65 years old.<sup>27</sup>

Participants were invited to participate in an ancillary study addressing the association between cardiovascular risk factors, the ANS, and cognitive functioning. Of the original sample of 1,011 participants, 74 were excluded; 35 refused neuropsychological evaluation, 24 stopped follow-up, seven were lost to follow-up, seven were not eligible because of visual acuity problems or poor reading and French language skills, and one died. Of the 937 subjects eligible for the study, 21 were excluded on the basis of incomplete cardiovascular measurements ( $n = 15$ ), a lack of motivation during the cognitive testing ( $n = 4$ ), or a diagnosis of dementia made after the first evaluation ( $n = 2$ ). The final study population comprised 916 subjects aged  $66.9 \pm 0.9$  (range 65–68), 34.5% male and 65.5% female. In the initial PROOF survey (2001–2003), all subjects underwent clinical assessment, neuropsychological evaluation, ANS measurement, and biological and cardiovascular factor assessments in the hospital. The final group did not differ from the original sample in age, sex, or metabolic or blood pressure values.

The University Hospital and the institutional review board-independent ethics committee (CCPRB Rhône-Alpes Loire) approved the PROOF study. The National Committee for Information and Liberty gave consent for data collection. All subjects provided written consent to study participation.

### Neuropsychological Assessment

Cognitive function was objectively assessed in a single 2-hour session performed at the University Hospital of

Saint Etienne. To achieve a broad characterization of participants' cognitive abilities, a large battery of psychometric tests, including nine verbal and nonverbal tasks, was administered in the same sequence to all subjects. The details of these neuropsychological tests have been previously described.<sup>28</sup> Three cognitive domains according to neuropsychological practice were explored. Information processing speed and attentional performance was assessed using the Trail-Making Test Part A (TMT-A),<sup>29</sup> the Stroop Color-Word Test Parts I and II,<sup>30</sup> and the subtest code from the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Version (WAIS-III).<sup>31</sup> Executive function was assessed using the Trail-Making Test Part B (TMT-B),<sup>29</sup> the Stroop Color-Word Test Part III (the interference phase),<sup>30</sup> a letter fluency test using the letter "p,"<sup>32</sup> a category fluency test using animal names,<sup>32</sup> and the similarity test of the WAIS-III.<sup>31</sup> Two subdomains were assessed for memory: visuospatial working memory assessed using the Benton Visual Retention Test (BVRT form C)<sup>33</sup> and verbal episodic memory evaluated using the Grober and Buschke Selective Reminding Test.<sup>34</sup> Global intellectual efficiency was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE).<sup>35</sup>

To obtain more-robust results and to reduce multiple testing for each individual test score, compound scores were constructed for each domain, as previously described.<sup>36–39</sup> First, for each cognitive test, specific z-scores were generated (individual test score minus mean test score divided by the standard deviation of the sample, except for the calculation of TMT-A and TMT-B z-scores, for which the calculation was inverted because a higher score on these tests indicates inferior performance). Then, the z-scores within each cognitive domain were averaged. The compound score for the attention and processing speed domain was the average of four z-scores calculated from the following results: time to complete the TMT-A, number of signs correctly reported within 2 minutes of code, number of words written in black in the first part of the Stroop test, and number of colors cited in the second part of the Stroop test. The compound score for the executive domain was the average of five z-scores: time to complete TMT-B, number of colors correctly named in the third part of the Stroop test, total number of correct words listed in the Alphabetic Fluency test, number of animals listed in the Category Fluency test, and similarity test score. Finally, the compound score for the memory domain was constructed by averaging seven z-scores: number of correct answers on the BVRT and six results from the Grober and Buschke Selective Reminding Test: immediate recall, sum of three successive free recall trials, total of three cued recall trials, number of words recalled in delayed free recall, total number of words in delayed cued recall, and recognition score.

To better define the cognitive status, participants were classified into three groups for each domain on the basis of average z-scores.<sup>40</sup> The normal performer group consisted of participants with a cutoff z-score of  $\geq 0.5$  standard deviation (SD) or more, the low performer group consisted of participants with a cutoff z-score from  $\geq 0.51$  to  $\geq 1.50$  SD, and the impaired performer group had z-scores of  $\geq 1.51$  SD or less. The values defined in the mild cognitive impairment literature were used to define the impaired performer group.<sup>41</sup>



### Measurement of BRS

Spontaneous cardiac BRS was calculated over 15 minutes at rest in the supine position under the control of a doctor, who checked that subjects did not move during the examination. Although the vasoactive drug bolus technique is widely used, the spontaneous method provides a reliable, low-stress, and painless assessment of human vagal cardiac baroreflex activity.<sup>42</sup> Finger arterial blood pressure was measured using the volume-clamp method using a noninvasive continuous blood pressure monitor (Finapres 2300; Ohmeda, Amsterdam, the Netherlands). For the calculation of BRS using the sequence method, the software listed all sequences of at least three successive heartbeats in which there were concordant increases and decreases in systolic blood pressure and RR interval (1/heart rate). The linear regression slope was calculated for each sequence. Then, BRS (expressed in ms/mmHg) was calculated as the mean of the slopes of all the sequences. The sequence method has been used in the clinical physiology laboratory of Saint Etienne after myocardial infarction and in chronic obstructive pulmonary disease. A recent study<sup>43</sup> determined the normal range of values of BRS in healthy volunteers aged 67 years old (7.8  $\pm$  4.9 ms/mmHg). Mean BRS was 3.4  $\pm$  2.6 ms/mmHg in individuals with chronic obstructive pulmonary disease and 3.1  $\pm$  2.1 ms/mmHg in those with myocardial infarction. In accordance with the BRS thresholds proposed in the Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Study,<sup>44,45</sup> BRS alterations were classified into three groups: severe alteration of BRS (mean slope <3 ms/mmHg), moderate alteration (mean slope 3–6 ms/mmHg), and normal BRS (mean slope >6 ms/mmHg).

### Covariate Measures

#### Clinical Assessment

Clinical evaluation consisted of a structured interview that included history of cardiac and cerebrovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, and neurological and psychiatric disorders. Subjects were defined as normotensive if they did not report a history of hypertension or antihypertensive treatment and did not have a systolic blood pressure >135 mmHg and a diastolic blood pressure >85 mmHg.<sup>46</sup> Habitual and past smoking, alcohol consumption, and medication were analyzed, the last focusing on antihypertensive, antidiabetic, and antihypercholesterolemic medications by analyzing prescription history. A subject was defined as an alcohol drinker when they reported drinking more than two glasses of wine or spirits per day. Obesity was assessed according to body mass index (BMI), calculated as weight/height squared (kg/m<sup>2</sup>).

#### Carotid Duplex Sonography

Data on CA and details about ultrasound methods have previously been published.<sup>47</sup> In summary, after the subject had been at rest in a supine position, the bilateral common, external, and internal carotid arteries and bulbs on both sides were examined from the sagittal and transverse

directions using B-mode ultrasonography using a 7.5-MHz linear-array probe (HDI-3000; Philips ATL ultrasound, Bothell, WA). The presence of plaque was defined as an echogenic structure encroaching into the vessel lumen with a distinct area, inducing a mild (<50%) or moderate (>50%) luminal narrowing. Flux velocity parameters were peak systolic velocity (PSV) and peak end-diastolic velocity (VTD), measured for both sides. PSV values of 125 to 230 cm/second and VTD values of 40 to 100 cm/second confirmed stenosis of between 50% and 69%, whereas PSV >240 cm/second and VTD >100 cm/second indicated stenosis of more than 70%. The presence of CA was graded on each side from 0 to 3: absence of CA (0); CA with a narrowing effect of <50% (i); CA causing 50% to 70% stenosis (ii); and severe atheroma with carotid stenosis >70% (iii).<sup>16</sup> Because carotid stenosis of >50% was found in only 5.3% of the sample and no one had stenosis of >70%, a binary categorization based on the presence (Group 1/yes) or absence of plaque (Group 0/no) was used.

### Statistical Analyses

Subject characteristics were summarized as means  $\pm$  SD for continuous variables and counts and percentages for categorical variables. Statistical analysis was performed using cognitive compound z-scores, which combine information from the individual tests and measure the common aspect of cognition that each test captured, allowing an attention and processing speed domain, an executive domain, and a memory domain to be defined. Also, cognitive scores stratified as categorical variables (constructed from the z-scores as described above) were used to determine whether dysregulation of ANS was associated with cognitive impairment.

Pearson correlation coefficients were calculated for autonomic, clinical, metabolic, and traditional vascular data, as well as for cognitive z-scores. After adjustments for sex, age, and education, multiple regression analysis was conducted for each cognitive domain to identify which factors were independently associated with the cognitive z-scores.

Comparison analyses were then performed using the chi-square test for categorical variables and Student t-test or one-way analysis of variance to compare the variation in each cognitive score and for the autonomic and vascular data between groups defined according to severity of cognitive impairment. Finally, multiple logistic regression analysis was performed for each cognitive domain, in which the dependent variable was the incidence of impaired performance and the independent variable was BRS severity with adjustment for potential confounding factors (sex, age, educational level, BMI, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, smoking habit, high alcohol intake, and CA). Means and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for crude and adjusted models.

All statistical analyses were conducted using SPSS for Windows, version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). After correction for multiple comparison, two-tailed P-values <.05 were considered to indicate statistical significance.

Table 1. Demographic, Clinical, and Vascular Characteristics of the Study Population

Characteristic	Value
Age, mean $\pm$ SD	66.9 $\pm$ 0.9
Female, %	65.5
Education, years, mean $\pm$ SD	11.0 $\pm$ 2.9
Body mass index, kg/cm <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	25.3 $\pm$ 3.9
Hypertension, %	44.6
Hypercholesterolemia, %	37
Diabetes mellitus, %	5.5
Smoker, %	34.4
Alcohol, %	45.3
Carotid atherosclerosis, %	34.5
Baroreflex slope, ms/mmHg	6.9 $\pm$ 3.6

SD = standard deviation.

## RESULTS

### Autonomic and Vascular Data

Clinical, metabolic, and vascular data for the study group are summarized in Table 1. The mean age of the 916 participants was 66.9  $\pm$  0.9; 65.5% were female and 34.5% male; 45% had hypertension, 37% hypercholesterolemia, 5.5% diabetes mellitus, and 35% carotid atherosclerosis. History of smoking was found in 34% of the population and drinking in 45%. The BRS measurement was in the normal range for 53.3% of the population, the moderate range for 36.3%, and the severe range for 10.3%. Comparative analysis between women and men revealed that men were more frequently smokers or alcohol drinkers, had CA ( $P \leq .001$ ), and had a history of diabetes mellitus or hypertension ( $P = .02$ ). No difference was found between men and women in BRS ( $P = .15$ ). The BRS slope was correlated with carotid atherosclerosis (correlation coefficient ( $r$ ) =  $\hat{A}0.08$ ,  $P < .05$ ), BMI ( $r = \hat{A}0.12$ ,  $P < .01$ ) and hypertension ( $r = \hat{A}0.17$ ,  $P < .01$ ).

### Cognitive Data

Mean MMSE score of the study population was 28.7  $\pm$  1.4. Table 2 lists the mean raw scores for the individual cognitive tests. The majority of subjects were in the normal performer range in each of the three cognitive domains according to severity of the z-score. Only a few subjects had impaired performance in the attentional (8.2%), executive (6.8%), or memory domain (9.6%). Comparative analysis between women and men did not show any significant differences in the attentional and executive scores. In contrast, men had poorer performance in the memory domain ( $P < .001$ ).

### Cognitive Data, BRS, and Vascular Risk Factors

A bivariate correlation analysis was conducted between spontaneous BRS, all considered risk factors, and z-scores in the three examined domains. A significant positive correlation was found between BRS and the attentional ( $r = 0.07$ ,  $P < .05$ ) and memory ( $r = 0.10$ ,  $P < .01$ )

Table 2. Raw Cognitive Test Scores in Study Population

Neuropsychological Measure	Mean $\pm$ Standard Deviation	Range
Attention and information processing speed		
Trail-Making Test Part A, seconds	47.8 $\pm$ 15.9	18–126
Stroop Color-Word Part I, number of words	97.6 $\pm$ 14.1	43–149
Stroop Color-Word Part II, number of colors	69.9 $\pm$ 11.1	28–106
Code test WAIS-III, product score	55.3 $\pm$ 13.5	22–101
Executive functioning		
Trail-Making Test Part B, seconds	99.9 $\pm$ 33.8	33–200
Stroop Color-Word Part III, number of colors	33.4 $\pm$ 8.1	10–62
Letter fluency, number of words	19.1 $\pm$ 6.6	1–41
Category fluency, number of words	29.5 $\pm$ 8.1	8–59
Similarity test WAIS III (product score 0–33)	16.7 $\pm$ 5.5	1–31
Memory		
Visuospatial working memory		
Benton Visual Retention Test (range 0–15)	12.4 $\pm$ 1.8	3–15
Verbal episodic memory, Free and Cued Selective Reminding Test		
Immediate recall (range 0–16)	15.3 $\pm$ 1.0	9–16
Sum of free recall trials 1–3 (range 0–48)	31.4 $\pm$ 5.3	10–44
Sum of total recall trials 1–3 (range 0–48)	45.9 $\pm$ 3.5	31–48
Free delay recall (range 0–16)	12.0 $\pm$ 2.4	0–16
Total delay recall (range 0–16)	15.6 $\pm$ 1.0	7–16
Recognition score (range 0–16)	15.8 $\pm$ 0.6	11–16

WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale.

domains. There was no association between CA and any cognitive score (attentional,  $r = \hat{A}0.04$ ; executive,  $r = 0.01$ ; memory,  $r = 0.05$ ;  $P > .05$ ). A negative correlation was found between BMI and attentional ( $r = \hat{A}0.11$ ,  $P < .01$ ), executive ( $r = \hat{A}0.08$ ,  $P < .01$ ), and memory ( $r = \hat{A}0.10$ ,  $P < .01$ ) scores, but alcohol intake ( $r = \hat{A}0.07$ ,  $P < .05$ ), smoking ( $r = \hat{A}0.13$ ,  $P < .01$ ) and diabetes mellitus ( $r = 0.09$ ,  $P < .05$ ) were associated only with memory score. Multiple regression analysis revealed that BRS was a predictive factor only for memory z-score ( $P = .02$ ). Of the traditional risk factors, only BMI was independently associated with executive score ( $P = .05$ ).

Table 3 illustrates the clinical, autonomic, and vascular values for each cognitive domain in subjects with normal, low, and impaired performance. For the attentional domain, impaired performers had lower educational level and BRS. For the executive domain, impaired performers had low education level but did not differ in vascular risk factors. For the memory domain, impaired performers were more likely to be overweight, have lower educational level, smoke, and have high alcohol consumption and had lower BRS than the other two groups.

Multiple logistic regression models (Table 4) were created to evaluate the risk of having cognitive impaired performance in the presence of moderate or severe autonomic dysregulation. After adjustment for demographic and clinical data, participants with moderate autonomic

Table 3. Anthropometric, Clinical, and Vascular Risk Characteristics for the Three Subgroups Defined According to Compound Z-Score for the Three Cognitive Domains

Characteristic	Attentional Domain			Executive Domain			Memory Domain				
	Normal, n = 634	Low, n = 207	Impaired, n = 75	Normal, n = 654	Low, n = 200	Impaired, n = 62	Normal, n = 693	Low, n = 135	Impaired, n = 88		
							P-Value <sup>a</sup>			P-Value <sup>a</sup>	
Age, mean $\pm$ SD	66.9 $\pm$ 0.9	67.0 $\pm$ 0.9	67.0 $\pm$ 0.9	66.9 $\pm$ 0.9	66.9 $\pm$ 0.9	66.8 $\pm$ 1.1	.58	66.9 $\pm$ 0.9	66.9 $\pm$ 0.9	67.0 $\pm$ 1.0	.71
Education, years, mean $\pm$ SD	11.6 $\pm$ 2.9	10.2 $\pm$ 2.5	8.4 $\pm$ 1.0	11.7 $\pm$ 2.9	9.4 $\pm$ 2.1	8.5 $\pm$ 2.0	<.001	11.3 $\pm$ 3.0	10.3 $\pm$ 2.3	10.1 $\pm$ 2.8	<.001
Body mass index, kg/cm <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	25.0 $\pm$ 3.8	26.2 $\pm$ 4.0	25.5 $\pm$ 3.8	25.1 $\pm$ 3.8	26.1 $\pm$ 4.1	25.7 $\pm$ 4.1	.006	25.2 $\pm$ 3.9	25.2 $\pm$ 3.6	26.6 $\pm$ 3.9	.005
Hypertension, %	42.2	48.8	53.4	42.2	47.8	53.5	.27	43.8	43.7	53.4	.31
Hypercholesterolemia, %	37.6	35.4	32.6	37.6	35.4	32.6	.95	38.4	38.1	34.6	.05
Diabetes mellitus, %	4.1	8.3	6.9	4.7	8.1	4.8	.20	4.0	9.5	8.5	.002
Smoking, %	35.1	34.7	27.4	36.1	30.7	27.6	.18	30.5	44.7	48.4	<.001
Alcohol, %	46.7	40.3	46.6	37.2	34.9	36.9	.11	43.4	49.9	56.9	.07
Carotid atherosclerosis, %	32.6	38.1	41.7	33.6	36.8	36.9	.41	33.2	37.7	37.4	.34
Baroreflex slope, ms/mmHg	7.0 $\pm$ 3.7	6.6 $\pm$ 3.6	6.0 $\pm$ 3.0	6.9 $\pm$ 3.7	7.0 $\pm$ 3.4	6.4 $\pm$ 3.8	.27	7.0 $\pm$ 3.6	6.9 $\pm$ 4.0	6.0 $\pm$ 3.3	.01

<sup>a</sup> Analysis of variance, Kruskal-Wallis, or chi-square test differences between subjects with normal (z-score greater than or equal to  $\hat{A}$ 0.5 standard deviation (SD)), low (z-score from  $\hat{A}$ 0.51 to  $\hat{A}$ 1.50 SD), and impaired (z-score less than or equal to  $\hat{A}$ 1.51) performance in the three cognitive domains.

dysregulation ( $3 < BRS \leq 6$ ) were 1.82 times as likely to have memory impairment as participants with BRS in the normal range (odds ratio (OR) = 1.82, 95% confidence interval (CI) = 1.13–3.17,  $P = .02$ ), and participants with strong autonomic dysregulation ( $BRS \leq 3$ ) were 2.65 times as likely to have memory impairment (OR = 2.65, 95% CI = 1.40–5.59,  $P = .006$ ). No associations were found between BRS severity and executive or attentional impairment.

DISCUSSION

This study was designed to characterize the potential independent relationship between vascular autonomic dysregulation and cognitive dysfunction in a large, homogeneous group of young-elderly individuals without dementia. The goal was to determine whether participants with moderate or severe autonomic regulation (assessed according to slope of spontaneous cardiac baroreflex) have a higher risk of cognitive impairment, taking into account the most traditional vascular risk factors. BRS slope was independently associated with memory score and, to a lesser degree, with attentional and executive scores. When the effect of the degree of BRS dysfunction on the presence of cognitive impairments was considered, BRS seemed to play a direct, gradual, and independent role in memory function, without any effect of the common vascular covariates. Given that brainstem areas control BRS, these findings support the hypothesis that neural pathways between the brainstem and cortical areas are involved in cognitive processes. Although speculative, this hypothesis should be tested in larger populations to better understand the pathophysiological link between the ANS and memory.

Autonomic dysregulation predicted the lowest memory performance but had little effect on executive and attentional functions. Consistent with these results, some studies have described an association between cardiac autonomic measures and memory levels. The Emory Twin Study,<sup>8</sup> with 416 healthy middle-aged men, found that heart rate variability, a measure of ANS dysregulation, was associated with verbal learning and memory scores. Moreover, another study<sup>7</sup> examining 41 individuals with depression aged 60 and older found that quality of episodic memory was linked to autonomic dysregulation. Poor performance in episodic memory is an early sign of dementia.<sup>48,49</sup> Moreover, associations between autonomic dysfunction and dementia<sup>15–18</sup> and between memory impairment and autonomic dysregulation<sup>7,8,12</sup> have been described. Therefore, alteration of the brainstem areas involved in autonomic control, such as the BRS,<sup>9,10,50</sup> through connections with the amygdala, prefrontal area, hippocampus, and insula,<sup>51,52</sup> may affect cognition.<sup>53</sup>

An interesting finding of the current study was that, in healthy elderly participants aged 67 years old, cognitive variables were only weakly associated with traditional risks factors involved in cognition, such as CA, hypertension, and hypercholesterolemia.<sup>2,3,37,39</sup> Although the sample of individuals with greatly impaired cognitive performance was small, it seems that, even in these subjects, the common vascular risk factors did not have a direct effect on cognition.

Table 4. Participants with Impaired Cognitive Scores (Lowest  $\pm 1.50$  Standard Deviation) According to Spontaneous Baroreflex Sensitivity (BRS) Severity—Separate Logistic Regression Models

Model	Odds Ratio (95% Confidence Interval) P-Value		
	Impaired Attentional Performers	Impaired Executive Performers	Impaired Memory Performers
<b>Crude</b>			
3 < BRS $\leq$ 6	1.53 (0.91–2.53) .08	1.40 (0.81–2.45) .23	1.85 (1.12–3.03) .01
3 $\leq$ BRS	1.43 (0.64–3.23) .38	1.96 (0.89–4.34) .09	3.32 (1.72–6.38) <.001
<b>Adjusted</b>			
3 < BRS $\leq$ 6	1.40 (0.73–2.31) .24	1.31 (0.65–2.25) .37	1.82 (1.13–3.17) .02
3 $\leq$ BRS	1.39 (0.63–3.83) .46	2.19 (0.90–5.19) .08	2.65 (1.40–5.59) .006

Logistic regression models to assess the relationships between BRS severity and bad performers for each cognitive domain. Final models were adjusted for sex, age, educational level, body mass index, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, smoking, high alcohol intake, and carotid atherosclerosis. Constant variable was reference group with a normal BRS (>6).

### Strengths and Limitations of the Study

The current study has several strengths, including a large sample size of elderly men and women and an extensive assessment of cognitive functions and vascular and metabolic confounders. One of the limitations was the cross-sectional design, which does not allow the evaluation of temporal interference. Moreover, subjects were recruited from a homogeneous group of individuals aged 65 years old who met strict inclusion criteria. Therefore, the possibility cannot be excluded that the study design made this cohort different from the general population and from individuals with dementia.

In conclusion, the present study, performed on a large, healthy, older population, revealed that autonomic dysregulation, as measured according to spontaneous BRS, increased the risk of having the lowest memory performance. This association supports the hypothesis that the ANS is dysfunctional in the pathogenesis of cognitive impairment in subjects with and without dementia. Further studies are needed to replicate these results and to propose new mechanisms of age-related cognitive decline.

### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Mme. Delphine Maudoux and Maryse Victoire for technical assistance.

Clinical Trial Registration: NCT 00759304 and NCT 00766584.

**Conflict of Interest:** This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Cellule Projet Hospitalier de Recherche Clinique National, Direction de la Recherche Clinique, CHU Saint-Etienne; Appel d'Offre 1998 and Appel d'Offre 2002) and by a grant from L'Association de Recherche SYNAPSE (President: Michel Segura). None of the authors have any conflict of interest or financial disclosure to report.

**Author Contributions:** Saint Martin: data collection, data analysis, interpretation of results, preparation of manuscript. Sforza: data analysis, interpretation of results. Thomas-Anterion: study design, interpretation of results. Barthélémy: study design. Roche: study design, data analysis.

**Sponsor's Role:** No sponsor had a role in the design, methods, subject recruitment, data collections, analysis, or preparation of this study.

### REFERENCES

- Geerlings MI, Appelman AP, Vincken KL et al. Brain volumes and cerebrovascular lesions on MRI in patients with atherosclerotic disease. The SMART-MR Study. *Atherosclerosis* 2010;210:130–136.
- Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE et al. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: The Rotterdam Study. *Br Med J* 1994;308:1604–1608.
- Ciobica A, Padurariu M, Bild W et al. Cardiovascular risk factors as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatr Danub* 2011;23:340–346.
- Haley AP, Forman DE, Poppas A et al. Carotid artery intima-media thickness and cognition in cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2007;121:148–154.
- Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ et al. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke* 2009;56:42–48.
- Muller M, Grobbee DE, Aleman A et al. Cardiovascular disease and cognitive performance in middle-aged and elderly men. *Atherosclerosis* 2007;190:143–149.
- Vasudev A, Saxby BK, O'Brien JT et al. Relationship between cognition, magnetic resonance white matter hyperintensities, and cardiovascular autonomic changes in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:691–699.
- Shah AJ, Su S, Veledar E et al. Is heart rate variability related to memory performance in middle-aged men? *Psychosom Med* 2011;73:475–482.
- Daulatzai MA. Dysfunctional nucleus tractus solitarius: Its crucial role in promoting neuropathogenic cascade of Alzheimer's dementia. A novel hypothesis. *Neurochem Res* 2012;37:846–868.
- Rub U, Del Tredici K, Schultz C et al. The autonomic higher order processing nuclei of the lower brain stem are among the early targets of the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *Acta Neuropathol* 2001;101:555–564.
- Allan LM, Kerr SRJ, Ballard CG et al. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:140–144.
- Royal DR, Gao JH, Kellogg DL Jr. Insular Alzheimer's disease pathology as a cause of "age-related" autonomic dysfunction and mortality in the non-demented elderly. *Cleveland Clin J Med* 2008;75:897–899.
- De Vilhena Toledo MA, Junqueira LF. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8:109–118.
- Allan LM, Ballard CG, Allen J et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:671–677.
- Szili-Torok T, Kalman J, Paprika D et al. Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:435–438.
- Duschek S, Muckenthaler M, Werner N et al. Relationships between features of autonomic cardiovascular control and cognitive performance. *Bio Psychol* 2009;81:110–117.
- Koseoglu E, Kucuk S, Arman F et al. Factors that affect inter-ictal cardiovascular autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy: Role of hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2009;16:617–621.
- De Vilhena Toledo MA, Junqueira LF. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res* 2010;20:11–17.

19. Ding W, Zhou L, Bao Y et al. Autonomic nervous function and baroreflex sensitivity in hypertensive diabetic patients. *Acta Cardiol* 2011;66:465–470.
20. Dauphinot V, Gosse P, Kossovsky MP et al. Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern. *Hypertens Res* 2010;33:1032–1037.
21. Nasr N, Pavy-Le Traon A, Larrue V. Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis. *Stroke* 2005;36:1891–1895.
22. Simula S, Laitinen T, Vanninen E et al. Baroreflex sensitivity in asymptomatic coronary atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33:70–74.
23. Schutte AE, Van Rooyen JM, Huisman HW et al. Modulation of baroreflex sensitivity by walnuts versus cashew nuts in subjects with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2006;19:629–636.
24. Karlen-Amarante M, da Cunha NV, de Andrade O et al. Altered baroreflex and autonomic modulation in monosodium glutamate-induced hyperlipidemic rats. *Metabolism* 2012;61:1435–1442.
25. Gerhardt U, Vornweg P, Riedasch M et al. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. *J Auton Pharmacol* 1999;19:105–108.
26. Kardos A, Watterich G, De Menenez R et al. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension* 2001;37:911–916.
27. Barthélémy JC, Pichot V, Dauphinot V et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: The 'PROOF' Study. *Neuroepidemiology* 2007;29:18–28.
28. Saint Martin M, Sforza E, Barthélémy JC et al. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof Cohort. *Sleep Med* 2012;13:1146–1152.
29. Reitan RM. *Manual for Administration of Neuropsychological Test Batteries for Adults and Children*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychological Laboratories Inc., 1979.
30. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643–652.
31. Wechsler D. *WAIS-III Administration and Scoring Manual*. San Antonio, TX: Harcourt Brace and Company, 1997.
32. Cardebat D, Doyon B, Puel M et al. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207–217.
33. Campo P, Morales M. Reliability and normative data for the Benton Visual Form Discrimination Test. *Clin Neuropsychol* 2003;17:220–225.
34. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud F et al. L'épreuve de rappel libre/rappeI indiqué à 16 items (RL/RI-16). In: Agniel A, Bélin C, Cohen L, eds. *L'Évaluation des Troubles de la Mémoire*. Marseille, France: Solal, 2004.
35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
36. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;140:237–247.
37. Reijmer YD, Van der Berg E, Dekker JM et al. The metabolic syndrome, atherosclerosis and cognitive functioning in a non-demented population: The Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2011;219:839–845.
38. Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA et al. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:545–553.
39. Mirabell J, Soriano JJ, Lopez-Cancio E et al. Vascular risk factors and cognitive performances in patients 50 to 65 years-old. *Neurologia* 2010;25:422–429.
40. De Frias CM, Dixon RA, Strauss E. Characterizing executive functioning in older special populations: From cognitively elite to cognitively impaired. *Neuropsychology* 2009;23:778–791.
41. Dixon RA, Garrett DD, Lentz TL et al. Neurocognitive markers of cognitive impairment: Exploring the roles of speed and inconsistency. *Neuropsychology* 2007;21:381–399.
42. Parlow J, Viale JP, Annat G et al. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension* 1995;25:1058–1068.
43. Costes F, Roche F, Pichot V et al. Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;23:3396–3401.
44. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser MH et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: Implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072–2077.
45. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: Measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13:191–207.
46. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ et al. Subcommittee of professional and public education of American Heart Association Council on high blood pressure research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the Subcommittee of professionals and public education of the American Heart Association Council on high blood pressure research. *Hypertension* 2005;45:142–161.
47. Sforza E, Bossier C, Saint Martin M et al. Carotid artery atherosclerosis and sleep disordered breathing in healthy elderly subjects: The Synapse cohort. *Sleep Med* 2013;14:66–70.
48. Masur DM, Fuld PA, Blau AD et al. Predicting development of dementia in the elderly with the Selective Reminding Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990;12:529–538.
49. Rienstra A, Klein Twennaar M, Schmand B. Neuropsychological characterization of patients with the WMT dementia profile. *Clin Neuropsychol* 2013;28:463–475.
50. Dulatzai MA. Quintessential risk factors: Their role in promoting cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2012;37:2627–2658.
51. Castle M, Comoli E, Loewy AD. Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. *Neuroscience* 2005;134:657–669.
52. Ricardo JA, Koh TE. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res* 1978;151:1–26.
53. Grinberg LT, Rueb U, Heinsen H. Brainstem: Neglected locus in neurodegenerative diseases. *Front Neurol* 2011;2:1–9.

## Etude 2 (Axe de recherche 2) :

Dans la première étude, il a été établi la présence d'un lien entre fonctionnement du Système Nerveux Autonome (SNA) et niveau de performances mnésiques. Cependant sur la base de ces seuls résultats, il est difficile de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'activité du SNA pourrait être un marqueur précoce et prédictif du vieillissement cognitif. L'objectif de cette seconde étude est d'évaluer si la présence d'une diminution de l'activité autonome après 8 ans de suivi, est associée à l'évolution des performances cognitives des participants de la cohorte PROOF.

Quatre cents quarante quatre participants âgés en moyenne de 67 ans sans pathologie neurologique, ont été inclus dans cette étude. Lors du premier (2001-2003) et du dernier cycle (2009-2011) d'évaluation de PROOF tous les participants ont réalisé un examen clinique, une évaluation de la sensibilité spontanée du baroréflexe (SBR) ainsi qu'une batterie de tests neuropsychologiques. A partir des tests de la batterie cognitive, 3 scores cognitifs ont été calculés: le score "attention et vitesse de traitement", le score "exécutif" et le score "mnésique". L'évolution des performances cognitives (delta scores,  $\Delta$ ) a été calculée en soustrayant aux scores composites du dernier passage ceux du 1er passage. A chaque évaluation, les mesures des SBR des participants ont été classées dans 3 groupes : normal ( $SBR > 6$ ), altération modérée ( $SBR 3-6$ ), altération sévère ( $SBR < 3$ ). Pour quantifier les changements longitudinaux du SBR, les participants ont été classés en 3 groupes : SBR stable, SBR amélioré, SBR diminué.

Les moyennes et écart-types des  $\Delta$  scores attentionnels, exécutifs et mnésiques étaient respectivement de :  $-0,41 \pm 0,9$  ;  $-0,15 \pm 0,7$  et  $-0,14 \pm 0,8$ . En ce qui concerne l'évolution du SBR, 56% des participants avaient un SBR stable, 20% un SBR diminué et 24% un SBR amélioré. Après ajustements aux variables vasculaires et métaboliques, les régressions logistiques réalisées ont mis en évidence que les participants avec un SBR diminué étaient 1,88 fois plus susceptibles de présenter un déclin mnésique significativement supérieur que les participants avec un SBR stable ( $p = 0,02$ ). Aucune association significative n'a été observée entre l'évolution du SBR et le déclin des capacités attentionnelles et exécutives.

Cette seconde étude a permis de faire ressortir que : 1) la présence d'un déclin de l'activité du SNA augmentait le risque x 2 de présenter un déclin « anormal » des fonctions

mnésiques ; 2) le lien entre déclin du SNA et déclin mnésique est indépendant de la nature de l'évolution des facteurs métaboliques et cardiovasculaires.

**En conclusion**, cette seconde étude a confirmé l'hypothèse selon laquelle la dégradation de la régulation autonome était indépendamment associée à un déclin des fonctions mnésiques, suggérant que l'activité du SNA pourrait jouer un rôle clé sur le vieillissement cognitif. Cependant, d'autres variables telles que la présence d'apnées nocturnes qui affecte l'activité autonome (Daulatzai, 2012c, a, b) pourraient avoir un impact sur le vieillissement cognitif. Nous tenterons de répondre à cette question dans l'étude 3 de ce second axe de recherche.

😊 *Les points forts* de cette étude sont: 1) son *design* longitudinal ; 2) l'homogénéité de la population en âge à l'inclusion de l'étude ; 3) le critère d'évaluation du fonctionnement autonome utilisé par la mesure de l'activité du baroréflexe qui est un puissant prédicteur de complications cardiovasculaires et qui n'a pourtant, jusque là, été que peu utilisé dans les recherches sur le vieillissement cognitif ; 4) la prise en compte de variables confondantes telles que l'évolution des facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique.

😞 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) notre suivi comprend une mesure à l'entrée dans l'étude et à 8 ans de suivi ne permettant pas d'utiliser des modèles statistiques de type « *Growth Curve Model* » ; 2) le fait qu'il s'agit d'une population sélectionnée particulière (sans pathologies cardiovasculaires à l'inclusion), pourrait limiter la généralisation de ces résultats au niveau de la population générale et/ou de populations cardiologiques.

**An eight-year parallel change in baroreflex sensitivity and memory  
function in a sample of healthy older adults.**

Magali Saint Martin,<sup>1,2</sup> Frédéric Roche, MD, PhD,<sup>1</sup> Catherine Thomas-Anterion, MD,<sup>2</sup>  
Jean Claude Barthélémy, MD, PhD,<sup>1</sup> Emilia Sforza, MD, PhD,<sup>1</sup> on behalf of the PROOF  
study group.

<sup>1</sup>Department of Clinical Physiology and Exercise, Pole NOL, CHU and Faculty of Medicine of Saint-  
Etienne, UJM and PRES University of Lyon, France; <sup>2</sup>EMC laboratory, University of Lyon 2, France.

**Correspondence:** Magali SAINT MARTIN  
Department of Clinical Physiology, EFCR  
CHU Nord - Level 6 –  
F - 42055 Saint-Étienne Cedex 2  
France  
Phone: +33 4 77 82 83 00  
Fax: +33 4 77 82 84 47  
E-mail: magali.stmartin@orange.fr

**Running title:** Time course of ANS changes and cognition in the elderly

**Word count (manuscript): 2622**

**Word count (abstract): 249**

**Type of Manuscript:** Clinical Investigation

**Clinical trial registration:** NCT 00759304 and NCT 00766584

**Conflict of interest:** None declared

**1<sup>st</sup> revised version**



1 **Abstract**

2

3 **Background/Objectives.** Recent data have suggested a link between the autonomic nervous  
4 system (ANS) and cognitive function. However, whether this association represents a  
5 neuropathological pathway associated with cognitive decline in later life remains unknown.  
6 In the current study, we examined whether overtime changes in the cardiac ANS, as  
7 expressed by the baroreflex sensitivity (BRS), were associated with long-term changes in  
8 cognitive performance in elderly individuals without dementia.

9 **Design.** A community-based 8-yr longitudinal study.

10 **Setting.** Clinical settings.

11 **Participants.** Four-hundred forty-four subjects aged  $66.9 \pm 0.9$  yrs.

12 **Measurements.** At baseline and follow-up, subjects underwent a clinical interview,  
13 autonomic and vascular measurements and a neuropsychological evaluation, including  
14 attentional, executive and memory tests using standardized Z-scores. The BRS was  
15 categorized in normal, moderate and severe alteration at each evaluation. To quantify the  
16 longitudinal changes in BRS, the subjects were stratified in stable, worsened or improved  
17 groups.

18 **Results.** Overall, the means of the attentional, executive and memory change Z-scores were -  
19  $0.41 \pm 0.9$ ,  $-0.15 \pm 0.7$  and  $-0.14 \pm 0.8$ , respectively. Considering the BRS, 56% of the subjects  
20 remained unchanged, 20% decreased and 24% improved. At the regression analysis, the  
21 worsened BRS group was 1.88 times more likely to have a greater memory change than those  
22 with a stable BRS ( $P=.02$ ). No significant association was found between the BRS evolution  
23 and attentional and executive changes.

24 **Conclusion.** In healthy elderly individuals, the BRS overtime decrease was associated with a  
25 weak but significant decrease in memory function. The long-term effect of the BRS on  
26 memory changes may suggest a role of ANS on cognitive decline.

27

28 **Keywords:** autonomic nervous system, baroreflex sensitivity, cognitive functions, healthy  
29 elderly, longitudinal changes.

## 30 Introduction

31

32 Cognitive impairment is a major health problem in the elderly, with an effect on personal,  
 33 social and familial environments. Although vascular and metabolic factors may be implicated  
 34 in age-related cognitive decline, more recent data have underlined the link between cognition  
 35 and the autonomic nervous system (ANS), as assessed by the contributing role of cardiac  
 36 heart rate variability (HRV)<sup>1,2,3,4,5,6</sup> and baroreflex sensitivity (BRS).<sup>7,8,9</sup> A link has been  
 37 reported in cognitive performances and the lower frequency spectra of HRV, i.e.,  
 38 parasympathetic function, in middle-aged men<sup>10</sup> and in older adults.<sup>11,12</sup> Moreover, we have  
 39 recently<sup>7</sup> described, in a large sample of healthy elderly individuals, an association between  
 40 ANS dysregulation, as expressed by spontaneous cardiac baroreflex sensitivity (BRS) and the  
 41 type and degree of cognitive alteration, particularly memory function. Overall, these data  
 42 support the hypothesis<sup>13,14,15,16,17,18,19,20</sup> that areas of the brain relevant to cognition, such as  
 43 the prefrontal area, amygdala, hippocampus and insular areas, are linked to the brainstem  
 44 autonomic pathways regulating cardiac and vascular function. This hypothesis has also been  
 45 described in patients with mild cognitive impairment<sup>21,22</sup> and neurodegenerative diseases<sup>23</sup>,  
 46 such as Alzheimer's disease<sup>1,8,13,14</sup>, dementia with Lewy bodies<sup>24,25</sup> and Parkinson's disease  
 47 dementia.<sup>23</sup>

48 To assess whether overtime changes on the BRS might reflect the longitudinal cognitive  
 49 changes observed in older subjects, we re-examined our population 8 yrs later. In doing so,  
 50 we can assess whether the longitudinal changes in the BRS measures are still correlated with  
 51 the changes in cognitive performances supporting a potential of the ANS on cognition.

52

## 53 Methods

### 54 Population

55 The participants were a cohort population participating in a prospective study (the  
 56 PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF))<sup>26</sup> that aimed  
 57 to assess the effect of autonomic nervous system activity on cardiovascular and  
 58 cerebrovascular morbidity and mortality. The initial population cohort consisted of 1011  
 59 retired volunteers aged 65 yrs (609 females and 402 males) enrolled in 2001. The cognitive  
 60 evaluation was introduced during the initial cycle (2001-2003) and repeated during cycle 4  
 61 (2009-2011). Nine-hundred twenty-nine participants were enrolled for the 1<sup>st</sup> cognitive  
 62 testing. At the 4<sup>th</sup> evaluation, 604 participants of the cohort (66.4%) were re-examined and  
 63 the reasons for lost at follow-up are reported in the Figure 1 (flow-chart).

64 After exclusion of the participants who refused an extensive clinical and instrumental  
 65 re-investigation 8 yrs later, 425 subjects had a complete clinical, biological, cognitive and  
 66 cardiovascular assessment both at the first examination and at the follow-up, and they  
 67 represented the sample of the current study. The excluded participants differed in lower  
 68 MMSE scores ( $P=0.002$ ).

69 The PROOF study was approved by the University Hospital and the IRB-IEC  
 70 (CCPRB Rhône-Alpes Loire). The National Committee for Information and Liberty (CNIL)  
 71 provided consent for the data collection. All subjects provided written consent for their study  
 72 participation.

### 73 **Neuropsychological assessment**

74 A battery of psychometric tests was administered as previously described.<sup>7,27</sup> Briefly,  
 75 three cognitive domains were assessed: first, the “information processing speed and  
 76 attentional performance” domain using the Trail Making Test Part A,<sup>28</sup> the Stroop Color-  
 77 Word Test (Parts I and II)<sup>29</sup> and the Coding subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale,  
 78 Third Edition (WAIS-III);<sup>30</sup> second, the “executive function” domain using the Trail Making  
 79 Test Part B,<sup>28</sup> the Stroop Color-Word Test (Part III),<sup>29</sup> an alphabetic fluency test using the  
 80 letter “p”,<sup>31</sup> a category fluency test using animal names<sup>31</sup> and the Similarities subtest of the  
 81 WAIS-III;<sup>30</sup> and third, the “memory” domain using the Benton Visual Retention Test (form  
 82 C)<sup>32</sup> and the Grober and Buschké Selective Reminding Test.<sup>33</sup> In addition, global intellectual  
 83 efficiency was assessed using the Mini Mental State (MMS).<sup>34</sup>

84 As previously described,<sup>7</sup> we constructed averaged Z-scores for each cognitive  
 85 domain. Estimates of the longitudinal change were computed for each of the three cognitive  
 86 abilities by subtracting the averaged scores of cycle 4 from the averaged scores of cycle 1  
 87 (delta score,  $\Delta$ ).<sup>35</sup> For each of the cognitive domains, two groups were defined: “normal  
 88 cognitive change” when the score was located in the 3 upper quartiles of the distribution and  
 89 “abnormal cognitive change” when the score was in the lowest quartile of the distribution.

### 90 **Measurement of baroreflex sensitivity (BRS)**

91 The spontaneous cardiac baroreflex sensitivity was calculated over 15 minutes at rest  
 92 in the supine position under the supervision of a doctor, who confirmed that the subjects did  
 93 not move during the examination. The spontaneous method was used because it provides a  
 94 reliable, reproducible in day-to-day measurements; low-stress; and painless assessment of  
 95 human vagal cardiac baroreflex activity.<sup>36,37</sup> Finger arterial blood pressure was measured  
 96 using the volume-clamp method with a non-invasive continuous blood pressure monitor  
 97 (Finapres 2300, Ohmeda Amsterdam, Netherlands). To calculate the BRS using the sequence  
 98 method, the software listed all sequences of at least three successive heart beats in which  
 99 there were concordant increases and decreases in the systolic blood pressure and RR interval  
 100 (1/heart rate). For each sequence, the linear regression slope was calculated. Next, the BRS  
 101 (expressed in milliseconds per millimeter of Hg) was calculated as the mean of the slopes of  
 102 all sequences. For all subjects at each BRS recording, the same equipment was used and the  
 103 analysis was performed by the same experimental operator who was blind to the clinical data.

104 In a recent study,<sup>38</sup> we determined the normal range of values of BRS in healthy  
 105 volunteers aged 67 yrs (normal value:  $7.8 \pm 4.9$  ms/mmHg). Consistent with the BRS  
 106 thresholds proposed in the ATRAMI study,<sup>39,40</sup> we classified the BRS alterations into three  
 107 groups: severe alteration of BRS, with a mean slope  $< 3$  ms/mmHg; moderate alteration, with  
 108 a mean slope between 3 and 6 ms/mmHg; and normal BRS, with a mean slope  $> 6$  ms/mmHg.  
 109 According to the BRS changes between baseline and follow-up, the participants were  
 110 stratified as 1) “stable” if they were still in the same range 2) “worsened” if they decreased of  
 111 one level or more, and 3) “improved” if their BRS range increased of one level or more.

### 112 **Covariate measures**

#### 113 **Clinical assessment**

114 At the follow-up evaluation, a structured interview was performed to assess the new  
 115 appearance of cardiac and cerebrovascular disease, hypertension, diabetes and neurological  
 116 and psychiatric disorders. Subjects were defined as normotensive if they did not report a  
 117 history of hypertension (HTA) and antihypertensive treatment and did not have at the clinical  
 118 measurement a systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg or a diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm

119 Hg.<sup>41</sup> Changes in smoking habits, alcohol consumption and medication were analyzed as well  
 120 as antihypertensive, antidiabetic, and antihypercholesterolemic medications.  
 121 The role of obesity was assessed by the body mass index (BMI), and calculated as  
 122 weight/height squared ( $\text{kg/m}^2$ ).

### 123 **Statistical analyses**

124 Subject characteristics were summarized as the mean  $\pm$  SD for continuous variables  
 125 and frequencies and percentages for categorical variables. As previously described,<sup>7</sup> the  
 126 statistical analysis was performed using the delta ( $\Delta$ ) cognitive compound z-scores to  
 127 determine if a long-term change in ANS activity was associated with a parallel decrease in  
 128 cognitive performance.

129 We considered the differences between vascular, anthropometric and cognitive z-  
 130 scores at baseline and follow-up using a parametric test for continuous variables (paired-  
 131 sample T-test) or a chi-square test for categorical variables. Pearson's correlation coefficients  
 132 were calculated for the  $\Delta$  of autonomic, clinical, metabolic and vascular data as well as for  
 133 the  $\Delta$  cognitive z-scores.

134 Comparison analyses were performed using one-way ANOVA or the Kruskal-Wallis  
 135 test to compare the  $\Delta$  in each cognitive Z-score and for autonomic and vascular data changes  
 136 among the three groups defined according to the BRS evolution. Multiple logistic regression  
 137 analysis was performed for each cognitive domain, in which the dependent variable was the  
 138 incidence of "abnormal cognitive change" and the independent variable was the BRS  
 139 evolution with adjustment for potential confounding factors, such as gender, educational  
 140 level, baseline age,  $\Delta$  age,  $\Delta$  BMI,  $\Delta$  hypertension,  $\Delta$  hypercholesterolemia,  $\Delta$  diabetes,  $\Delta$   
 141 smoking habits and  $\Delta$  alcohol intake.

142 Two-tailed P-values  $\leq .05$  were considered statistically significant. Statistical analyses  
 143 were performed using the SPSS V21 statistical software (Chicago, IL, USA).

144

## 145 **Results**

### 146 **Autonomic and vascular data**

147 The demographic and clinical data at baseline and follow-up evaluation are reported  
 148 in Table 1. Of the 425 participants followed for  $7.8 \pm 0.9$  yrs, 58% were female, and their  
 149 mean educational level was  $11.1 \pm 2.2$  yrs. Comparison analyses between baseline and follow-  
 150 up revealed an increase in the presence of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and a  
 151 reduction in active smoking and drinking consumption at follow-up evaluation.

152 Considering the BRS slope, the number of subjects with normal BRS values was  
 153 similar (54.4% vs. 55.3%). A weak but significant ( $P=.01$ ) increase in subjects with a  
 154 moderate BRS range (36% vs. 40%) and a decrease in subjects with a BRS in the severe  
 155 range (9% vs. 5%) were found at follow-up. Over time, the BRS slope remained stable in 238  
 156 subjects (56%), worsened in 86 subjects (20%) and improved in 99 subjects (24%). When we  
 157 considered the gender effect on the  $\Delta$  BRS, females had a weak but significant change  
 158 compared to males ( $P=.05$ ).

### 159 **Cognitive data**

160 The mean $\pm$ SD of the MMS was  $28.9 \pm 1.2$  at the 1<sup>st</sup> assessment and  $28.3 \pm 1.7$  at the  
 161 follow-up. Overall, the mean $\pm$ SD of the averaged attentional, executive and memory  $\Delta$  Z-  
 162 scores were  $-0.41 \pm 0.86$ ,  $-0.15 \pm 0.75$  and  $-0.14 \pm 0.81$ , respectively (Table 1). Comparative  
 163 analysis between females and males did not show any significant gender differences for the  
 164 attentional and executive scores, males exhibited poorer performance in the memory domain  
 165 ( $P<.001$ ) at the follow-up evaluation.

### 166 **Cognitive data, baroreflex sensitivity and vascular risk factors**

167 A bivariate correlation analysis was performed between the  $\Delta$  of the cognitive z-  
 168 scores in three examined domains and changes in vascular, autonomic and metabolic factors.

169 The  $\Delta$  memory Z-score was positively correlated with  $\Delta$  diabetes ( $r=0.10$ ,  $P=.05$ ) and  $\Delta$   
 170 hypercholesterolemia ( $r=0.12$ ,  $P=.01$ ). The  $\Delta$  attentional Z-score was positively correlated  
 171 with the  $\Delta$  BMI ( $r=0.16$ ,  $P=.001$ ) and  $\Delta$  clinical PAD ( $r=0.12$ ,  $P=.02$ ). The  $\Delta$  executive Z-  
 172 scores was positively correlated with the  $\Delta$  BMI ( $r=0.12$ ,  $P=.01$ ) and  $\Delta$  clinical PAD ( $r=0.15$ ,  
 173  $P=.004$ ). While a trend toward an association was found between the  $\Delta$  BRS and  $\Delta$  memory  
 174 Z-score ( $r=0.09$ ;  $P=.10$ ), no associations were observed for the  $\Delta$  attentional and executive Z-  
 175 scores. Concerning the BRS, no significant correlation were found between the  $\Delta$  BRS and  
 176 vascular changes, such as the clinical  $\Delta$  PAS ( $r=-0.01$ ,  $P=.86$ ) and  $\Delta$  PAD ( $r=-0.09$ ,  $P=.06$ ).

177 Table 2 illustrates the anthropometric, vascular and cognitive 8-yr changes for the  
 178 three subgroups of subjects who were stratified according to the changes of the BRS slope.  
 179 No significant differences were found between groups for clinical, metabolic, vascular, and  
 180 alcohol and smoking habits except for the prevalence of males in the improved group  
 181 ( $P<.001$ ) and a greater decrease in the memory domain in the worsened BRS groups  
 182 ( $P=.001$ ).

183 Multiple logistic regression models (Table 3) were performed to evaluate the risk of  
 184 having a greater cognitive decline according to the BRS evolution. After an adjustment for  
 185 demographic and clinical data, participants with a worsened BRS slope at follow-up were  
 186 1.88 times more likely to have a greater memory change than participants with a constant  
 187 slope of BRS (odds ratio (OR): 1.88; 95% CI: 1.13–3.27;  $P=.02$ ). No significant effect was  
 188 found between the BRS evolution and attentional and executive changes.

189

## 190 Discussion

191 Our results are consistent with previous studies, which suggest an association between  
 192 the ANS activity and cognitive function. The first finding of our study is the overtime  
 193 stability of attention, executive and memory domain Z-scores, which paralleled the stability  
 194 of the BRS slopes. In particular, major cognitive changes were found for the attention-  
 195 vigilance domain (approximating 0.4 SD units across the follow-up period), with weak  
 196 changes in executive and memory functions (less than one-fourth of an SD unit). Second, in  
 197 line with our data at baseline,<sup>7</sup> elderly individuals without dementia still had longitudinally a  
 198 small but significant change in the BRS slope that was associated with changes in the  
 199 memory function. Thus, subjects with BRS worsening were more likely to have a greater  
 200 memory decline at the 8-yr follow-up. Although speculative we can suggest that alterations in  
 201 autonomic cardiovascular control may contribute to changes in cognitive performances with a  
 202 greater effect on the memory domain.

203 Although previous studies<sup>2,4,10,12</sup> confirmed an association between ANS dysfunction  
 204 and reduced memory performance, the neural pathways implicated in this association are still  
 205 poorly understood. The most common hypothesis is the involvement of central and peripheral  
 206 brain structures, such as the frontal areas, hypothalamus, limbic system and brainstem  
 207 neurons, all of which are structures that have also been implicated in the control of the  
 208 autonomic system.<sup>13</sup> Given that the BRS is controlled by brainstem areas that are connected  
 209 to central areas, the persisting association between the BRS and memory in a 8-yr follow-up  
 210 study supports the hypothesis of a potential role of the ANS in memory function. These  
 211 results are consistent with other studies, suggesting a predictive role of ANS dysfunction and  
 212 memory in Alzheimer's disease<sup>1</sup> and other neurodegenerative diseases.<sup>21,22,23,24,25</sup>

213 Despite data obtained from the literature and from our cohort stress the link between  
 214 an ANS dysfunction and memory decline, an unanswered question is if the ANS dysfunction  
 215 generate alteration on memory or, in contrast, if the alterations in memory neural pathways  
 216 are implicated on the ANS dysfunction. Only more extensive studies involving healthy and  
 217 pathological populations as well as a middle-aged sample may answer this question and  
 218 provide a better understanding of the link between ANS and cognition.

219 An interesting point arising from the literature and our work is that the link between  
220 ANS dysfunction and cognition is limited to memory function without significant effects on  
221 attention and executive domains. Although speculative, we propose a different role of brain  
222 structures, in which the prefrontal areas are more implicated in executive and attention  
223 function and the limbic system and hypothalamus mostly act on memory function. In the  
224 Vasudev study<sup>4</sup> the authors examined forty-one individuals older than 60 yrs with previous  
225 or actual depression and 32 age-matched controls who underwent Magnetic Resonance  
226 Imaging and ANS and cognitive testing. Interestingly, they found that while attention deficits  
227 were correlated with white matter hyper-intensities, the memory performances were  
228 associated with HRV data.

229 Interestingly, consistent with a previous study from our group<sup>7</sup>, the cognitive variables  
230 were only weakly associated with traditional risks factors involved in cognition, such as the  
231 presence of diabetes, hypertension or hypercholesterolemia.<sup>42,43</sup> Moreover, as recently  
232 described by our group<sup>44</sup> a significant association between high diastolic blood pressure and  
233 lower cognitive performances in immediate recall was found and confirmed by the current  
234 longitudinal study.

235

### 236 *Strengths and Limitations*

237 The current study had several strengths, including the sample size, longitudinal design  
238 and use of extensive clinical and neuropsychological assessment using Z-scores, which are  
239 considered to be a more accurate method of minimizing measurement error on an individual  
240 test.<sup>45,46</sup> However, some methodological issues must be discussed. First, we examined a  
241 healthy community population for which strict inclusion criteria were applied, which did not  
242 allow the generalization of our data to clinical samples, the overtime changes in memory  
243 function simply reflecting the physiological cognitive decline. Second, our follow-up  
244 evaluation included a measurement at the study entry and after 8 yrs, without a year-to-year  
245 assessment in BRS activity and cognitive data. Third, no data on sleep structure, presence of  
246 sleep-disordered breathing, physical activity and lifestyle affecting cognitive function were  
247 available at the study entry and follow-up, which did not allow a more specific assessment of  
248 these factors on the cognitive changes. Finally, the subjects excluded by our follow-up were  
249 those having lower MMS score partially explaining the weak changes in the overall cognitive  
250 function in our population.

251

252 **In conclusion**, the present longitudinal study on a healthy older population suggests a  
253 link between the baroreflex sensitivity dysfunction and a decline in memory performance.  
254 This association was both present at the first examination and follow-up underlying the  
255 potential role of the autonomic nervous system dysfunction on memory impairment. Further  
256 studies evaluating morphological brain structures and more extensive epidemiological and  
257 clinical populations are necessary to obtain a better understanding of the mechanisms and the  
258 direction of casualty between ANS function and cognition.

259

260

261

262 **Acknowledgments:** This study was supported by a grant from the French Ministry of Health  
263 (Cellule Projet Hospitalier de Recherche Clinique National, Direction de la Recherche  
264 Clinique, CHU Saint-Etienne; Appel d'Offre 1998 and Appel d'Offre 2002) and by a grant  
265 from the "L'Association de Recherche SYNAPSE" (President: Michel Segura). The authors  
266 thank Mme. Delphine Maudoux and Maryse Victoire for technical assistance.

267

## References

- <sup>1</sup> Royall DR, Gao JH & Kellogg DL, Jr. Insular Alzheimer's disease pathology as a cause of "age-related" autonomic dysfunction and mortality in the non-demented elderly. *Med Hypotheses* 2006;67:747-758.
- <sup>2</sup> Koseoglu E, Kucuk S, Arman F et al. Factors that affect interictal cardiovascular autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy: role of hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2009;16:617-621.
- <sup>3</sup> Shah AJ, Su S, Veledar E et al. Is heart rate variability related to memory performance in middle-aged men? *Psychosom Med* 2011;73:475-482.
- <sup>4</sup> Vasudev A, Saxby BK, O'Brien JT et al. Relationship between cognition, magnetic resonance white matter hyperintensities, and cardiovascular autonomic changes in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:691-699.
- <sup>5</sup> Frewen J, Finucane C, Savva GM et al. Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results. *Clin Auton Res* 2013;23:313-323.
- <sup>6</sup> Zeki al Hazzouri A, Haan MN et al. Reduced heart rate variability associated with worse cognitive performances in elderly Mexican Americans. *Hypertension* 2014;63:181-187.
- <sup>7</sup> Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Anterion C et al. Baroreflex sensitivity, vascular risk factors and cognitive function in a healthy elderly population. The Proof Cohort. *JAGS* 2013;61:2096-2102.
- <sup>8</sup> Szili-Torok T, Kalman J, Paprika D et al. Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:435-438.
- <sup>9</sup> Yasumasu T, Reyes Del Paso GA, Takahara K et al. Reduced baroreflex cardiac sensitivity predicts increased cognitive performance. *Psychophysiology* 2006;43:41-45.
- <sup>10</sup> Shah AJ, Su S, Veledar E et al. Is heart rate variability related to memory performances in middle aged men? *Psychosom Med* 2011;73:475-482.
- <sup>11</sup> Kim DH, Lipsitz LA, Ferrucci L et al. Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: Women's Health and Aging study. *JAGS* 2006;54:1751-1757.
- <sup>12</sup> Frewen J, Finucane C, Savva GM et al. Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results. *Clin Auton Res* 2013;23:313-323.
- <sup>13</sup> De Vilhena Toledo MA & Junqueira LF, Jr. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8:109-118.
- <sup>14</sup> Rub U, Del Tredici K, Schultz C et al. The autonomic higher order processing nuclei of the lower brain stem are among the early targets of the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *Acta Neuropathol* 2001;101:555-564.
- <sup>15</sup> Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E et al. Heart rate variability prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation and health. *Ann Behav Med* 2009;37:141-153.
- <sup>16</sup> Castle M, Comoli E, Loewy AD. Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. *Neuroscience* 2005;134:657-669.
- <sup>17</sup> Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol* 2001;42:123-146.
- <sup>18</sup> Grinberg LT, Rueb U, Heinsen H. Brainstem: neglected locus in neurodegenerative diseases. *Front Neurol* 2011 [DOI:10.3389/fneur.2011.00042].
- <sup>19</sup> Daulatzai MA. Dysfunctional nucleus tractus solitarius: its crucial role in promoting neuropathogenic cascade of Alzheimer's dementia--a novel hypothesis. *Neurochem Res* 2012;37:846-868.

- <sup>20</sup> Critchley HD, Eccles J, Garfinkel SN. Interaction between cognition, emotion, and the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol* 2013;117:59-77.
- <sup>21</sup> Nicolini P, Ciulla MM, Malfatto G et al. Autonomic Dysfunction in Mild Cognitive Impairment: Evidence from Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability in a Cross-Sectional Case-Control Study. *Plos One Open* 2014;9:e96656.
- <sup>22</sup> Collinsa O, Dillona S, Finucanea C, Lawlora B, Kenya RA. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 2012;33:2324–2333.
- <sup>23</sup> Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson A W, McKeith I G, Kenny R A. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:671–677.
- <sup>24</sup> Negami M, Maruta T, Takeda C, Adachi Y, Yoshikawa H. Sympathetic skin response and heart rate variability as diagnostic tools for the differential diagnosis of Lewy body dementia and Alzheimer's disease: a diagnostic test study. *BMJ Open* 2013;3:e001796.
- <sup>25</sup> Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol* 2013;117:45-57.
- <sup>26</sup> Barthélémy JC, Pichot V, Dauphinot V et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. *Neuroepidemiology* 2007;29(1-2):18-28.
- <sup>27</sup> Saint Martin M, Sforza E, Barthélémy JC et al. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Medecine* 2012;13:1146-1152.
- <sup>28</sup> Reitan RM. Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Reitan Neuropsychological Laboratories Inc: Tucson, AZ, 1979.
- <sup>29</sup> Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-652.
- <sup>30</sup> Wechsler D. WAIS-III administration and scoring manual. Harcourt Brace and Company: San Antonio, 1997.
- <sup>31</sup> Cardebat D, Doyon B, Puel M et al. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux : performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. *Acta Neurologica Belgica* 1990 ;90:207-217.
- <sup>32</sup> Campo P, Morales M. Reliability and normative data for the Benton Visual Form Discrimination Test. *Clin Neuropsychol* 2003;17:220-225.
- <sup>33</sup> Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud F, et les membres du GREFEM. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage) (Eds). Solal: Marseille, 2004, pp. 25-48.
- <sup>34</sup> Folstein M.F, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- <sup>35</sup> Soubelet A, Salthouse TA. Correlates of Level and Change in the Mini-Mental State Examination. *Psychol Assess* 2011;23:811-8.
- <sup>36</sup> Parlow J, Viale JP, Annat G, et al. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension* 1995;25:1058-1068.
- <sup>37</sup> Maestri R, Raczak G; Torunski A & al. Day-by-day variability of spontaneous baroreflex sensitivity measurements: implications for their reliability in clinical and research applications. *J of Hypertension* 2009;27:806-812.
- <sup>38</sup> Costes F, Roche F, Pichot V, et al. Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD. *Eur Resp J* 2004;23:3396-3401.
- <sup>39</sup> La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser MH et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-2077.



<sup>40</sup> La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13:191-207.

<sup>41</sup> Pickering TG, Hall JE, Appel LJ et al. Subcommittee of professional and public education of American Heart Association Council on high blood pressure research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of professionals and public education of the American Heart Association Council on high blood pressure research. *Hypertension* 2005;45:142-161.

<sup>42</sup> Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE et al. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *Br Med J* 1994;308:1604-1608.

<sup>43</sup> Ciobica A, Padurariu M, Bild W et al. Cardiovascular risk factors as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatr Danub* 2011;23:340-346.

<sup>44</sup> Beauchet O, Hermann FR, Annweiler C et al. Association between 24-hour blood pressure levels and cognitive performance: a cross-sectional elderly population-based study. *Rejuvenation Res* 2010; 13:39-46.

<sup>45</sup> Ruddle HV, Bradshaw CM. On the estimation of premorbid intellectual functioning: validation of Nelson & McKenna's formula, and some new normative data. *Br J Clin Psychol* 1982;21:159-65.

<sup>46</sup> Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA et al. Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology* 2010;75:1070-8.

**Table 1. Demographic, vascular and cognitive data in the study population (N=425) at baseline and 8 yrs later (Mean  $\pm$  SD or %)**

	Baseline	Follow-up	P-value
Age, yrs	66.9 $\pm$ 0.9	74.8 $\pm$ 0.9	<.001
BMI, kg/cm <sup>2</sup>	24.9 $\pm$ 3.6	25.3 $\pm$ 3.8	<.001
Hypertension, yes %	47.3 %	59.8 %	<.001
Hypercholesterolemia, yes %	26.6 %	30.8 %	<.001
Diabetes, yes %	3.3 %	7.3 %	<.001
Smoking*, yes %	6.8 %	3.3 %	<.001
Alcohol intake*, yes %	45.9 %	36.7 %	<.001
Baroreflex sensitivity slope, ms/mm Hg	6.9 $\pm$ 3.6	7.0 $\pm$ 3.2	.54
Attentional Z-score	0.0 $\pm$ 1.0	-0.41 $\pm$ 0.86	<.001
Executive Z-score	0.0 $\pm$ 1.0	-0.15 $\pm$ 0.75	<.001
Memory Z-score	0.0 $\pm$ 1.0	-0.14 $\pm$ 0.81	<.001

**Abbreviations:** **BMI:** body mass index; **SBP:** systolic blood pressure; **DBP:** diastolic blood pressure.

\* Present habits

**P-value:** Chi-square test or T-test as appropriate

**Table 2. Anthropometric, vascular and cognitive changes after 8 yrs (delta,  $\Delta$ ) for the three subgroups of subjects defined according to the evolution of the slope of the baroreflex sensitivity.**

	Stable BRS Condition (n=238)	Worsened BRS Condition (n=86)	Improved BRS Condition (n=99)	P-value
$\Delta$ Age, yrs	7.9 $\pm$ 0.7	7.9 $\pm$ 0.9	7.9 $\pm$ 0.9	.67
Gender, Female %	<b>63 %</b>	<b>66.6 %</b>	<b>38.4 %</b>	<b>&lt;.001</b>
$\Delta$ BMI, kg/cm <sup>2</sup>	0.3 $\pm$ 1.6	0.6 $\pm$ 1.9	0.2 $\pm$ 1.7	.19
$\Delta$ Hypertension, %	+ 21.5 %	+ 6.9%	+ 6.0%	.03
$\Delta$ Hypercholesterolemia, %	+ 3.4 %	+ 2.3 %	+ 8 %	.36
$\Delta$ Diabetes, %	+ 4.9 %	+ 2.1 %	+ 2.0 %	.18
$\Delta$ Smoking habits, %	- 5.0 %	- 1.1 %	- 2.0 %	.17
$\Delta$ Alcohol intake, %	- 12.3 %	- 2.3 %	- 8.2%	.16
$\Delta$ Attentional Z-score	-0.40 $\pm$ 0.51	-0.40 $\pm$ 0.46	-0.42 $\pm$ 0.62	.92
$\Delta$ Executive Z-score	-0.13 $\pm$ 0.57	-0.21 $\pm$ 0.47	-0.14 $\pm$ 0.38	.90
$\Delta$ Memory Z-score	<b>-0.13 <math>\pm</math> 0.57</b>	<b>-0.33 <math>\pm</math> 0.80</b>	<b>0.02 <math>\pm</math> 0.54</b>	<b>.001</b>

**Legend:** BMI: body mass index; BRS: Baroreflex sensitivity. **P-Value:** ANOVA, Kruskal-Wallis or Chi-squared test differences between subjects with stable, worsened or improved condition according to the BRS evolution.

**Table 3. Participants with an abnormal cognitive decline (worst quartile) according to BRS evolution – separate logistic regression models.**

	<i>Abnormal Attentional change</i>			<i>Abnormal Executive change</i>			<i>Abnormal Memory change</i>				
	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>		
<b>Crude Model</b>				<b>Crude Model</b>			<b>Crude Model</b>				
1 [constant] <sup>a</sup>				1 [constant] <sup>a</sup>			1 [constant] <sup>a</sup>				
Worsened BRS	1.33	[0.76-2.31]	.32	Worsened BRS	0.79	[0.44-1.40]	.42	Worsened BRS	<b>1.93</b>	<b>[1.13-3.27]</b>	<b>.01</b>
Improved BRS	1.05	[0.61-1.80]	.85	Improved BRS	0.77	[0.43-1.31]	.32	Improved BRS	0.79	[0.43-1.40]	.42
<b>Adjusted Model</b>				<b>Adjusted Model</b>			<b>Adjusted Model</b>				
1 [constant] <sup>a</sup>				1 [constant] <sup>a</sup>			1 [constant] <sup>a</sup>				
Worsened BRS	1.42	[0.79-2.50]	.24	Worsened BRS	0.79	[0.44-1.44]	.45	Worsened BRS	<b>1.88</b>	<b>[1.10-3.25]</b>	<b>.02</b>
Improved BRS	1.06	[0.60-1.90]	.85	Improved BRS	0.73	[0.40-1.31]	.29	Improved BRS	0.73	[0.40-1.34]	.32

Logistic regression models to assess the relationships between BRS evolution and the performers with higher cognitive decline for each cognitive domain. Final models were adjusted for demographic information (gender, educational level, baseline age, number of years of follow-up) and the delta of the clinical data collected at baseline and at follow-up (Delta BMI, Delta hypertension status, Delta hypercholesterolemia status, Delta diabetic status, Delta smoking habits, Delta Alcohol Intake). <sup>a</sup> Constant variable was a reference group with a stable BRS between each evaluation.

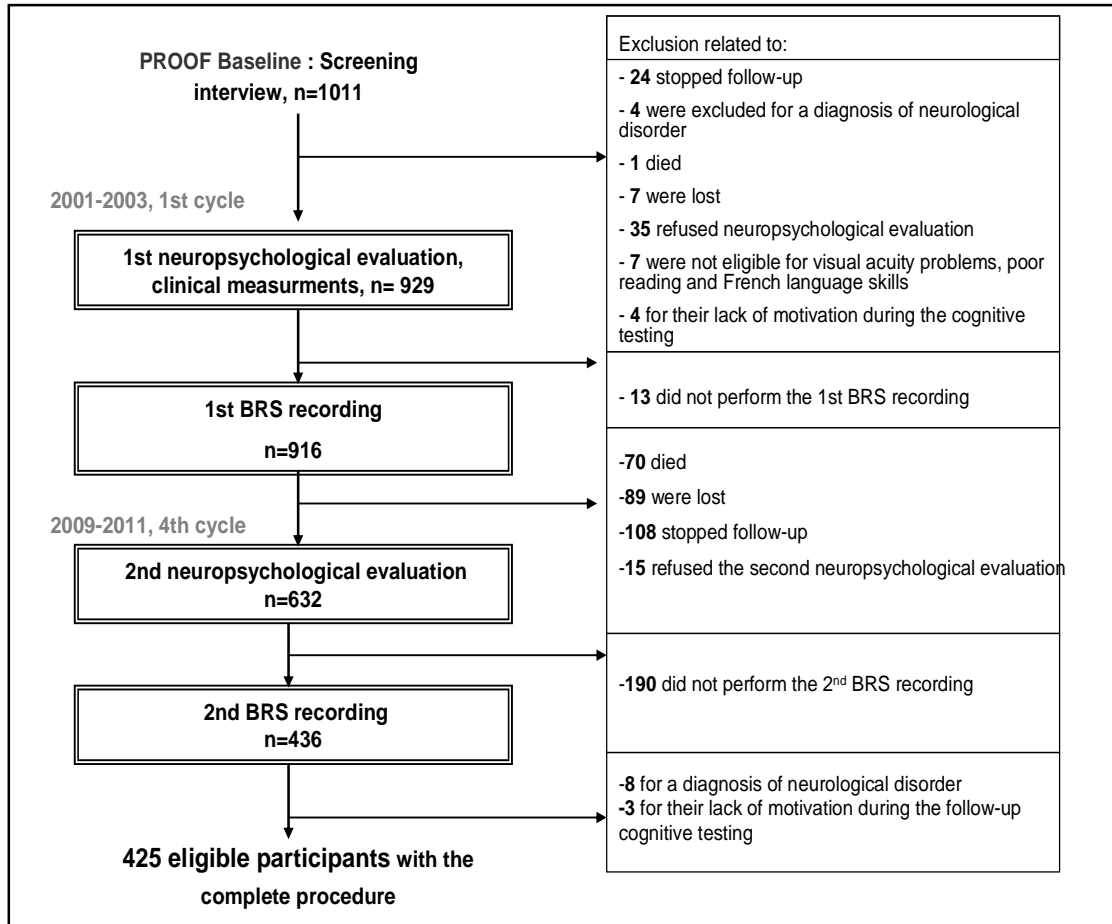


Fig.1

### Etude 3 (Axe de recherche 2):

Les pathologies respiratoires liées au sommeil (PRS) auraient un impact négatif sur le vieillissement cognitif, qu'il soit normal ou pathologique. Cependant, peu d'études longitudinales ont examiné l'impact de PRS non traitées sur l'évolution des performances cognitives de sujets âgés asymptomatiques tout en prenant en compte l'impact de la densité des événements respiratoires, les indices de charge hypoxémique ainsi que la sévérité de la fragmentation autonome nocturne.

Cinq cent cinquante neuf participants de l'étude PROOF sans pathologie neurologique ni traitement pour une PRS ont été inclus. Lors du 1er cycle d'évaluation de PROOF (2001-2003), tous les sujets âgés de 67 ans ont eu une polygraphie ventilatoire ambulatoire et un bilan neuropsychologique. Le déclin cognitif a été testé longitudinalement par une deuxième évaluation cognitive à 8 ans d'intervalle (2009-2011). A partir des tests de la batterie cognitive, 3 scores cognitifs ont été calculés: le score "attention et vitesse de traitement", le score "exécutif" et le score "mnésique". L'évolution des performances cognitives (delta scores,  $\Delta$ ) a été calculée en soustrayant aux scores composites du dernier passage ceux du 1er passage.

Les moyennes et écart-types des  $\Delta$  scores attentionnels, exécutifs et mnésiques sont respectivement de:  $-0,43 \pm 0,71$ ,  $-0,18 \pm 0,45$ ,  $-0,21 \pm 0,78$ . Après ajustements, le déclin du score attentionnel est significativement lié à l'indice d'apnées hypopnées (AHI) ( $p < 0,001$ ), à l'index de désaturation en oxygène ( $p = 0,01$ ) et au % de temps passé à une  $SaO_2 < 90\%$  ( $p = 0,005$ ). Le déclin du score mnésique est lui significativement ( $p < 0,001$ ) lié à l'indice de fragmentation autonome du sommeil. Les PRS n'ont pas d'effet sur l'évolution du score exécutif.

Cette troisième étude a permis de mettre en évidence que : 1) les troubles respiratoires nocturnes découverts en population générale exacerberaient le vieillissement cognitif normal ; 2) le déclin lié à l'âge des capacités attentionnelles serait particulièrement vulnérable à la sévérité de la charge hypoxémique tandis que les habiletés mnésiques seraient fragilisées par la sévérité de la fragmentation autonome nocturne.

**En conclusion**, cette étude conforte l'hypothèse selon laquelle les PRS auraient un impact négatif sur le vieillissement cognitif normal. En concordance avec les résultats des deux premières études de cette section de recherche, cette troisième étude a mis en exergue un

lien entre dysfonctionnement du SNA (ici exprimé par une fragmentation nocturne répétée et induite par la présence d'événements respiratoires) et les capacités mnésiques. Ce dernier point fait écho au modèle de Daulatzai (2012) (page 63) selon lequel plusieurs facteurs dont les PRS induiraient, en cascade, une dégradation de la régulation autonome puis la présence de déficits cognitifs.

😊 *Les points forts* de cette étude sont : 1) son *design* longitudinal ; 2) l'homogénéité en âge de la population ; 3) l'inclusion de personnes âgées sans syndrome d'apnées du sommeil connu ou traité à l'inclusion de l'étude ; 4) la prise en compte de variables confondantes telles que la présence des facteurs de risque cardiovasculaire.

😞 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) notre suivi ne comprend qu'un seul enregistrement du sommeil à l'entrée de l'étude (sans suivi à 8 ans, a contrario des données neurocognitives) ; 2) le fait qu'il s'agit d'une population recrutée en population générale (non plaintive, PRS a priori asymptomatiques) non représentative de populations cliniques recrutées dans des centres du sommeil. En effet, les effets mesurés dans cette troisième étude sont minimes (expliquant seulement 4 à 7 % de la variance totale) ce qui diverge d'autres travaux réalisés auprès de populations cliniques de jeunes adultes ou de sujets plus âgés.

**Sleep breathing disorders and cognitive function in the elderly: an 8-year follow-up study. The Proof-Synapse Cohort.**

Magali Saint Martin<sup>1,2</sup>, Emilia Sforza, MD, PhD<sup>1</sup>, Frédéric Roche, MD, PhD<sup>1</sup>, Jean Claude Barthélémy, MD, PhD<sup>1</sup>, Catherine Thomas-Anterion, MD<sup>2</sup> on behalf of the PROOF study group.

<sup>1</sup>Department of Clinical Physiology and Exercise, Pole NOL, CHU and Faculty of Medicine of Saint-Etienne, UJM and PRES University of Lyon, EA 4607 SNA-EPIS, Saint-Etienne, France.

<sup>2</sup>EMC laboratory, EA 3880, University of Lyon 2, Plein ciel, 75 Rue Bataille 69008 Lyon, France.

**Correspondence:** Magali SAINT MARTIN  
Department of Clinical Physiology, EFCR  
CHU Nord - Level 6  
F - 42055 Saint-Étienne Cedex 2  
France  
Phone: +33 4 77 82 83 00  
Fax: +33 4 77 82 84 47  
E-mail: magali.stmartin@orange.fr

**Running title:** Sleep Breathing Disorders and cognitive evolution

**Word count (manuscript): 3478**

**Word count (abstract):254**

**Type of Manuscript:** Original Manuscript

**Clinical trial registration:** NCT 00759304 and NCT 00766584

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00766584&Search=Search>

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00766584&Search=Search>

\* Conflict of interest: **None declared**

\* **Disclosure statement:** This study was not industry supported. None of the authors declare any financial conflict of interest.

**Abbreviations:**

AAI: Autonomic arousals index

AHI: Apnea-hypopnea index

BMI: Body mass index

ESS: Epworth Sleepiness Scale

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test

MMS: Mini-Mental State

ODI: Oxygen desaturation index

PROOF cohort: the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events study

SBD: Sleep breathing disorder

SpO<sub>2</sub>: Peripheral oxygen saturation

TMT: Trail Making Test

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale



**Abstract**

**Study Objectives.** Sleep breathing disorder (SBD) may be an important factor in age-related cognitive decline. In a cohort of healthy elderly subjects, we performed an 8-year longitudinal study to assess whether changes in cognitive function occur in untreated, non-demented elderly with SBD and the factors implicated in these changes.

**Design.** A population-based longitudinal study.

**Setting.** Clinical research settings.

**Participants.** A total of 559 participants of the PROOF study aged 67 years at the study entry and free from neurological disorders were examined.

**Interventions:** N/A.

**Measurements and results:** Abnormal breathing events were defined by an apnea-hypopnea index (AHI) $>15$ . The raw cognitive data and averaged Z-scores for the attentional, executive and memory functions were collected at the baseline and follow-up. At baseline, AHI $>15$  was found in 54% of subjects with 18% having an AHI $>30$ . At follow-up, the presence of abnormal breathing events was associated with a slight but significant decline in the attentional domain ( $p=.01$ ), which was more evident in the subjects with an AHI $>30$  ( $p=.004$ ). No significant changes overtime were observed in the executive and memory functions. Several indices of chronic hypoxemia, defined either as a cumulative SpO<sub>2</sub> $<90\%$  or a minimal SpO<sub>2</sub>, accounted for portions of the variance in the decline in attention. All observed effects were small, accounting for 4-7% of variance in multivariate models.

**Conclusions:** In healthy elderly subjects, various components of SBD at baseline were associated with small changes in selected cognitive functions specific to the attention domain after controlling for multiple comorbidities, such as sleepiness, hypertension, diabetes, anxiety and depression.

**Keywords:** Elderly, cognitive functions, sleep breathing disorders, sleep fragmentation, hypoxemia.

### Introduction

Despite differences in research methodology and disease definition, the prevalence of sleep breathing disorders (SBD) is consistently high across different populations. In a representative sample of adults from the state of Wisconsin,<sup>1</sup> SBD was present in 9% of women and 24% of men aged 30-60 yrs, with a tendency toward a greater prevalence in the elderly. Although the results of some studies in elderly subjects are conflicting,<sup>2-4</sup> recent data on subjects aged > 50 yrs<sup>5,6</sup> provided strong evidence that the presence and severity of SBD contribute to age-related cognitive impairment, particularly in the domains of attention and vigilance<sup>7-10</sup>, as well as executive function,<sup>11,12</sup> memory<sup>13,14</sup> and the measurements of global intellectual efficiency to a lesser degree based on the Mini-Mental State (MMS) exam.<sup>15,16</sup>

Whether cognitive dysfunctions in elderly individuals with SBD are primarily a consequence of SBD itself or whether they coexist independently is not known. Few longitudinal studies in healthy elderly subjects have explored the effect of untreated SBD on cognitive decline. In a 4.7-yr longitudinal study of osteoporotic fractures (SOF)<sup>17</sup> in 298 82-yr-old women, the authors found a relationship between the presence of SBD and the risk of mild cognitive impairment or dementia. However, only the MMS and the Trail Making Test Part B (TMT-B) were used at baseline and follow-up in this study.

Although the pathophysiology of these presumed cognitive deficits remains controversial<sup>5,18</sup> the sleep fragmentation,<sup>19,20</sup> the degree of intermittent nocturnal hypoxemia<sup>17,21</sup> and the excessive daytime sleepiness (EDS)<sup>22,23,24</sup> have been described as major contributory factors.

The aim of this prospective study is to determine whether SBD-related factors, such as hypoxic load, autonomic sleep fragmentation or the severity of apnea and the hypopnea index (AHI), affect the longitudinal cognitive changes using extensive cognitive testing in a homogeneous population of healthy non-demented elderly subjects. We considered the effect of covariates that potentially influence cognitive decline such as gender, educational level, blood pressure, diabetes, obesity, daytime sleepiness and anxiety or depression. The results of this study are expected to better define the potentially independent relationship between cognitive changes and the presence of SBD.

### Methods

#### *Population*

The participants consisted of a subset of individuals enrolled in a prospective study (the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF)) to investigate the influence of the autonomic nervous system activity on cognitive functioning and cardiovascular and cerebrovascular morbidity. The details of the PROOF study have been previously described.<sup>4,25</sup> The subjects were recruited from Saint-Etienne, France, from 2001 to 2003 and were eligible if they were 65 years old at the inclusion date. The exclusion criteria were defined as follows: previous myocardial infarction, arrhythmia, cardiac pacemaker, stroke, neurological or psychiatric disease, insulin-dependent diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, cerebral magnetic resonance results suggesting neurological diseases or initial dementia, and currently living in institutions. Of the 3,983 eligible participants, the final study included 1,011 volunteers. Two ancillary studies addressing the association between SBD and cardiovascular and cerebrovascular events (SYNAPSE study) and the change in cognitive function (SIEMPRE study) over time were proposed to the participants. Figure 1 presents a flowchart illustrating the original and secondary studies.

The cognitive evaluation of the SIEMPRE and PROOF population was introduced during the initial cycle (2001-2003) and repeated during cycle 4 (2009-2011). Nine hundred twenty-nine participants were enrolled for the 1st cognitive testing. At the 4th evaluation, 604 participants (66.4%) were re-examined. The reasons for lost follow-ups included the following: death (9.1%), ended participation in the follow-up (10.1%), moved away from the Saint-Etienne

region, the current address was unavailable (8.1%) and refusal to perform the cognitive reassessment (6.3%). Of the final group that completed the follow-up, 33 participants who began continuous positive airway pressure therapy and 8 participants who received a diagnosis of dementia after the first examination were excluded.

Of the original sample, 559 participants (337 women and 222 men) were eligible for this longitudinal study. Table 1 reports the clinical anthropometrics and nocturnal respiratory data for the final group and the groups of subjects who were excluded after the first evaluation or who refused follow-up testing. The final group examined in this study did not differ from the original sample in terms of age, gender and vascular risk factors; the excluded or refusing participants differed by lower MMS scores ( $p=.002$ ), obesity ( $p<.001$ ) and high apnea and hypopnea indices ( $p<.001$ ).

The PROOF, SYNAPSE and SIEMPRE studies were approved by the University Hospital and the IRB-IEC (CCPRB Rhône-Alpes Loire). The National Committee for Information and Liberty (CNIL) approved the data collection. All subjects provided written consent for participation in the study.

### ***Neuropsychological assessment***

The measurements of cognitive performance were selected based on three considerations. First, a large battery of psychometric tests was administered to all subjects in the identical sequence in order to broadly characterize the patients' cognitive abilities. The details of these neuropsychological tests have been previously described.<sup>26</sup> Second, three cognitive domains were identified according to the neuropsychological testing and confirmed by a factor analysis. The "information processing speed and attentional performance domain" was assessed using the Trail Making Test Part A (TMT-A),<sup>27</sup> the Stroop Color-Word Test (Parts I and II)<sup>28</sup> and the Coding subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III).<sup>29</sup> The "executive function domain" was assessed with the Trail Making Test Part B (TMT-B),<sup>27</sup> the Stroop Color-Word Test (Part III, interference),<sup>28</sup> a semantic fluency test using the letter "p",<sup>30</sup> a category fluency test using animal names<sup>30</sup> and the Similarities subtest of the WAIS-III.<sup>29</sup> The "memory domain" was assessed using tests for the following sub-domains: the visuospatial working memory was assessed using the Benton Visual Retention Test (BVRT form C)<sup>31</sup> and the verbal episodic memory was evaluated with the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSR).<sup>32</sup> The global intellectual efficiency was assessed using the Mini-Mental State (MMS).<sup>33</sup> The results of two cognitive tasks previously mentioned in earlier papers,<sup>4,34</sup> the Baddeley Memory Span and Tracking Dual Task test and the Digit Span Tests, were not analyzed in this longitudinal analysis, as they were not measured at follow-up.

Third, as previously described by our group,<sup>35</sup> we constructed averaged Z-scores for each cognitive domain. The scores of each test at baseline and/or at follow-up were standardized to the Z-scores based on the distribution of the raw data at baseline. The Z-values were averaged to form composite measures of the attention, executive and memory functions. Estimates of longitudinal change were computed for each of the three cognitive abilities by subtracting the averaged scores of cycle 4 from the averaged scores of cycle 1 (delta score,  $\Delta$ ).<sup>36</sup> These values were the principal outcomes examined in this study.

### ***At-home respiratory recording***

In all subjects, an unattended ambulatory nocturnal respiratory recording (HypnoPTT, Tyco Healthcare, Puritan Bennett, California, USA) was obtained, including sound, an electrocardiogram (ECG), pulse transit time (PTT), R-R timing, nasal pressure, respiratory effort, body position and oxygen saturation ( $SpO_2$ ).<sup>37,38,39,40,41</sup> To minimize a potential overestimation of sleep duration, the subjects completed a sleep diary in order to exclude wakefulness before lights-off from the analysis and to establish a subjective total sleep time. Hypopnea was defined as a 50% or greater reduction in the airflow from baseline lasting at

least 10 s that was associated with at least 3% oxygen desaturation. Apnea was defined as the absence of airflow on the nasal cannula lasting at least 10 s. The apnea plus hypopnea index (AHI) was established as the ratio of the number of apneas and hypopneas recorded per hour. An apnea-hypopnea index (AHI>15) with at least 85% of the events scored as obstructive was considered diagnostic of SBD.<sup>42</sup> The cases were classified as mild (AHI between 15 and 30) and moderate to severe (AHI>30).<sup>4</sup> The indices of nocturnal hypoxemia included the mean SpO<sub>2</sub> value, the minimal SpO<sub>2</sub> value, the time with SpO<sub>2</sub><90% and the oxygen desaturation index (ODI) (i.e. the number of episodes of oxygen desaturation per hour of recording time during which the SpO<sub>2</sub> decreased by 3% or more).

### *Definition of autonomic fragmentation by Pulse transit time (PTT) measurement*

According to the manufacturer's instructions, the PTT was calculated as the time interval between the ECG R wave and a point on the pulse waveform (detected by a plethysmography finger probe) that is 50% of the height of the pulse wave. The ECG and pulse were sampled at 500 Hz. The PTT is typically approximately 250 milliseconds and is measured to an accuracy of 2 milliseconds. The PTT values available for every heartbeat were oversampled at 5 Hz. As previously reported<sup>43,44,45,46</sup>, an autonomic arousal (AA) number and index were obtained from the continuously monitored PTT signals using the manufacturer's analysis software based on the assessment of the PTT shortening, which indicated autonomic activation. Two types of autonomic arousals were defined: 1- the respiratory AA (RespirAA), when the shortening of the PTT occurred 2 s before or after the end of the respiratory event; 2- the non-respiratory AA (NRespirAA) when the AA occurs spontaneously without any association with snoring or respiratory event. The total AA index, the RespirAA index and the NRespirAA index were calculated as the ratio of the number of each type of AA per hour of recording time.

### **Other Measurements**

#### *Clinical, anthropometric, vascular measurements, mood and sleep measurements at the first evaluation*

At the study entry, the clinical evaluation was assessed based on a structured interview including the history of cardiac and cerebrovascular disease, hypertension, diabetes and neurological and psychiatric disorders. The average systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure levels were measured with a 24-h ambulatory blood pressure monitor (ABPM) (Diasoft, Novavor, Rueil Malmaison, France). The subjects were defined as normotensive if they did not report a history of hypertension (HTA) and antihypertensive treatment and did not have a systolic blood pressure >130 mmHg and a diastolic blood pressure >80 mmHg during the clinical 24-h ABPM measurement.<sup>47</sup> The role of obesity was assessed via measurement of the body mass index (BMI), which was calculated as weight (kg)/height squared (kg/m<sup>2</sup>).

#### *Mood Measurements*

The depressive symptomatology was assessed using the Pichot (QD2A) questionnaire, a 10-item scale; a score >7 is considered indicative of depressive symptoms.<sup>48</sup> Anxiety was assessed using the French version of the Goldberg scale,<sup>49</sup> a 9-item scale; a score ≥ 5 is considered indicative of anxiety.

#### **Subjective measures of sleepiness**

The effect of sleepiness during the day was evaluated using the Epworth Sleepiness Scale (ESS),<sup>50</sup> and a score >10 was considered indicative of excessive daytime sleepiness.

#### **Statistical Analyses**

The characteristics of the subjects were summarized as the mean±SD for the continuous variables and as the frequency and percentages of the sample for the categorical variables. We examined the Gaussian distribution of the neuropsychological, clinical and nocturnal respiratory variables using skew, kurtosis and Levene's test for the equality of variances. The

differences between the participants and the non-participants included in the study, between the men and the women and between the three subgroups of subjects stratified according to the AHI severity were analyzed using parametric tests (t-test, univariate analysis of variance [ANOVA]) or non-parametric tests (the Mann Whitney test, the Kruskal-Wallis test) for the continuous variables. The chi-square test was assessed for the categorical variables.

Concerning the cognitive data, we focused the analyses on the three cognitive averaged Z-scores at baseline and follow-up and on their changes at follow-up ( $\Delta$  scores). First, we analyzed the  $\Delta$  cognitive scores according to the AHI severity using ANOVA and a post-hoc Bonferroni's test. Multiple logistic regression analysis was performed for each cognitive domain, in which the dependent variable was the incidence of greater cognitive decline (the lowest 25th percentile for each  $\Delta$  score) and the independent variable was the presence of mild ( $15 \geq \text{AHI} \leq 30$ ) or moderate-to-severe ( $\text{AHI} > 30$ ) forms of SBD. The reference group was the group with a normal AHI ( $\text{AHI} < 15$ ). The final models were adjusted for demographic (gender, educational level, baseline age, number of years of follow-up) and baseline clinical data (BMI, ESS, hypertension, diabetes, anxiety and depression).

Next, the relationship between individual measurements of hypoxia, autonomic sleep fragmentation and disordered breathing (to overcome the multicollinearity bias) and each of the three cognitive  $\Delta$  scores was examined with linear regression models. All models were adjusted for multiple demographic or clinical confounders collected at baseline.

The raw data obtained at baseline and follow-up and their  $\Delta$  changes as well as the correlation analysis with the respiratory measures are presented in the S1 and S2 supplementary tables.

All statistical analyses were conducted using the SPSS statistical software package (SPSS for Windows, version 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA). After applying the Bonferroni correction for multiple comparisons, two-tailed p-values  $< .01$  were considered statistically significant.

## Results

### *Clinical and nocturnal respiratory data*

The clinical, demographic and nocturnal respiratory data obtained at the 1<sup>st</sup> cycle are summarized in Table 1. Five hundred and fifty-nine participants (60% females) were followed for  $7.8 \pm 0.9$  yrs; the participants were  $66.9 \pm 0.9$  yrs old at the beginning of the study and  $74.7 \pm 1.0$  yrs old at follow-up. The mean educational level of the subjects was  $10.7 \pm 2.5$  yrs, the mean BMI was  $24.9 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup> and the mean ESS score was  $5.8 \pm 3$ . Daytime sleepiness ( $\text{ESS} > 10$ ) was observed in 79 subjects (14.1%). Of the participants, 42.3% had hypertension, and 3.8% had diabetes. Anxiety and depression were found in 37.9% and 4.1% of the subjects, respectively. The nocturnal respiratory data of the total sample are reported in Table 1. Overall, the mean AHI was  $21.0 \pm 14.4$ , with 36.7% of subjects having moderate abnormal respiratory events and 17.7% having an  $\text{AHI} > 30$ . The means  $\pm$  SD of the indices of nocturnal hypoxemia were  $9.5 \pm 8.4$  for the ODI,  $95.0 \pm 1.7\%$  for the mean SpO<sub>2</sub> value,  $90.1 \pm 3.5\%$  for the minimal SpO<sub>2</sub> value and  $1.9 \pm 6.6$  for the SpO<sub>2</sub>  $< 90\%$ . The mean RespirAAI was  $14.1 \pm 9.0$ .

The comparative analysis between men and women revealed that men were more frequently overweight ( $p < .001$ ), and had higher blood pressure ( $p < .001$ ), AHI ( $p = < .001$ ), ODI ( $p < .001$ ), ESS ( $p < .001$ ) and RespirAAI ( $p = .002$ ) values. In contrast, women had higher anxiety ( $p < .001$ ) and depression scores ( $p = .001$ ). No gender differences were found for diabetes and hypertension.

The comparative analysis between the subjects with and without abnormal respiratory events (Table 2) showed that the participants with abnormal respiratory events were more frequently overweight ( $p < .001$ ), had lower minimal SpO<sub>2</sub> ( $p < .001$ ), greater ODI, greater RespirAAI ( $p < .001$ ) and higher total AAI scores ( $p < .001$ ), and these differences were more evident in severe cases.

### *Cognitive data*

The means $\pm$ SD of the MMS were 28.9 $\pm$ 1.3 at the 1st assessment and 28.3 $\pm$ 1.7 at follow-up. Overall, the means $\pm$ SD of the averaged attentional, executive and memory  $\Delta$  Z-scores were -0.43 $\pm$ 0.71, -0.18 $\pm$ 0.46 and -0.21 $\pm$ 0.78, respectively. A more pronounced decline in the attentional  $\Delta$  score was observed compared to the executive and memory  $\Delta$  scores ( $p < .0001$ ). A comparative analysis between the women and men did not reveal any significant gender differences in the scores in the attentional and executive domains, the memory decline being significantly greater in women (women: -0.29 $\pm$ 0.82, men: -0.10 $\pm$ 0.62,  $p = .007$ ).

### *Effect of the severity of the abnormal respiratory events*

To assess the possible effect of the severity of abnormal respiratory events on cognitive changes, we compared the Z cognitive scores obtained at baseline and follow-up in the three subgroups of subjects stratified according to the AHI severity. Only a weak decline in the attention domain ( $p = .01$ ) was observed at follow-up, and this decline was significantly higher ( $p = .004$ ) in severe cases without significant changes in the executive ( $p = .08$ ) and memory ( $p = .61$ ) domains (Table 3).

The multiple logistic regression analyses revealed that while mild cases ( $\geq 15 \text{AHI} \leq 30$ ) had no risk for attentional decline (Odds ratio (OR)=0.73, 95% confidence interval (CI)=0.35-1.52,  $p = 0.40$ ), moderate-to-severe ( $\text{AHI} > 30$ ) cases were three times more likely to have a greater attentional decline (OR=2.97, 95% CI=1.45-6.10,  $p = 0.003$ ).

### *Linear and multivariate regression analyses*

Table 4 reports the univariate and multivariate linear regression analyses for the changes in the three cognitive domains. The attentional  $\Delta$  score was significantly related to the AHI ( $r = -0.17$ ,  $p < .0001$ ) and all indices of hypoxemia with a smaller effect of RespirAAI ( $r = -0.10$ ,  $p = .04$ ). After adjustment for confounders for the cognitive outcomes, the multivariate linear regression analysis showed a greater and significant effect of the AHI ( $p = .0003$ ) and the time with oxygen desaturation  $< 90\%$  ( $p = .005$ ), which explained the 4.8 to 7% of the total variance. The executive  $\Delta$  score was significantly related to the minimal SpO<sub>2</sub> value ( $r = 0.11$ ,  $p = 0.009$ ) and the memory  $\Delta$  score to the respiratory AA index ( $r = -0.13$ ,  $p = .0001$ ). The effect size estimates for the regression models that involve the executive and memory domains are presented only for heuristic value because the lack of statistically significant changes in these domains over time precludes the valid interpretation of such models.

## **Discussion**

In healthy non-demented elderly subjects, the presence of SBD was associated with a slight decline in the attention domain 8 years later without changes in the executive and memory functions. These attentional changes were related to the AHI, and to a lesser extent to hypoxia without contribution to autonomic arousal.

In contrast to data reported in middle-aged patients,<sup>3,8</sup> the changes explained by the presence of SBD in the cognitive domains were small and limited to the attention domain. Moreover, the decline in attention (approximating 0.4 SD units) was associated with the AHI independent of other covariates known to be related to cognition, including sleepiness, hypertension and diabetes.<sup>2,22,24,34</sup> Although the changes in cognition represented small effect sizes, a role for SBD in longitudinal cognitive decline should always be considered in the clinical evaluation of elderly persons.

These results are somewhat compatible with a recent longitudinal actigraphic study<sup>51</sup> of 700 elderly subjects aged 81.6 years that were re-examined 3.3-years later, in whom greater higher actigraphic levels of arousal were associated with an increased risk of developing Alzheimer's disease. However, a recent paper on mild SBD patients<sup>20</sup> demonstrated that impaired memory consolidation processes were related to SBD. Using a relatively comprehensive battery of tests that encompassed executive function and memory, we could not show change over an 8 year period in these functions in our cohort. However, in the

domain of attention, we found evidence that both abnormal breathing events and measures of hypoxia accounted for some of the variance in the longitudinal decline. Chronic intermittent hypoxemia,<sup>17,21,52,53,54</sup> which causes both oxidative stress and inflammation, may be the major factor implicated in SBD-related cognitive dysfunction, and this finding appears to be particularly strong in middle-aged patients<sup>11,12,55</sup>, whose SBD may reflect different pathophysiologies<sup>52,58</sup>. The role of hypoxemia in older elderly patients with SBD is controversial<sup>16,17</sup>. Whereas Yaffe et al<sup>17</sup> stressed the role of hypoxemia in the dementia risk in a sample of 298 older women with SBD followed over a 3-year period, Cohen-Zion et al<sup>16</sup> found that changes in the MMS score were associated with the AHI and daytime sleepiness without any contribution from hypoxemia. Furthermore, a recent study of memory consolidation in middle aged patients<sup>20</sup> showed associations with the AHI and arousal indices without any relationship to hypoxemia. Overall, these data in the literature underline the considerable controversy in this area, especially regarding the differences between middle-aged and elderly subjects and differences between populations in the roles of abnormal respiratory events and hypoxemia severities.

Although the changes in cognition were smaller in our sample and affected the attention domain, the key role of SBD in the cognitive decline of the elderly should be considered in clinical evaluations.

### ***Strengths and Limitations***

The current study had several strengths including the sample size, the longitudinal design and the use of extensive clinical and neuropsychological assessment, such as the use of Z-scores, which have recently been deemed to be a more accurate method of minimizing measurement error in an individual test.<sup>61,62</sup> However, some methodological issues must be discussed. First, we examined a healthy population for which strict inclusion criteria were applied, which precluded the generalization of our data to clinical samples. Second, while the cognitive assessment was performed at baseline and follow-up, neither a clinical and medication evaluation nor ambulatory respiratory monitoring were available at the follow-up cycle. Third, some differences between the subjects examined at follow-up and those excluded after the 1st cognitive and/or at-home polygraphic study were found (as shown in Table 1); the AHI and indices of hypoxemia of the excluded subjects were more severe, and they differed in obesity and hypertension. These differences between the included and excluded subjects may explain the slight changes in the overall cognitive function in our population. Finally, we used an ambulatory respiratory recording during sleep and not polysomnography, which does not allow a correct estimation of the AHI severity and the EEG sleep fragmentation. . However, recent studies<sup>46,61,62</sup> have concluded that respiratory autonomic arousals might be an accurate estimate of respiratory sleep fragmentation in SBD.

**In conclusion,** we found that the presence of abnormal respiratory events longitudinally induces a slight decline in the attentional domain without significant effect on the memory and executive functions in healthy non-demented elderly subjects. Although smaller, these changes were related to the AHI severity and to some indices of nocturnal hypoxemia stressing the role of SBD in cognition. Future longitudinal studies are needed to replicate our results in large samples and to better understand the effect of SBD on the cognitive decline.

**Acknowledgments:** This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Cellule Projet Hospitalier de Recherche Clinique National, Direction de la Recherche Clinique, CHU Saint-Etienne; Appel d'Offre 1998 and Appel d'Offre 2002) and by a grant from the "L'Association de Recherche SYNAPSE" (President: Michel Segura).

The authors thank Mme. Delphine Maudoux and Maryse Victoire for technical assistance.

Figure legends

Figure 1. Diagram of the participants' inclusion procedure.

Abbreviations: CPAP: Continuous positive airway pressure

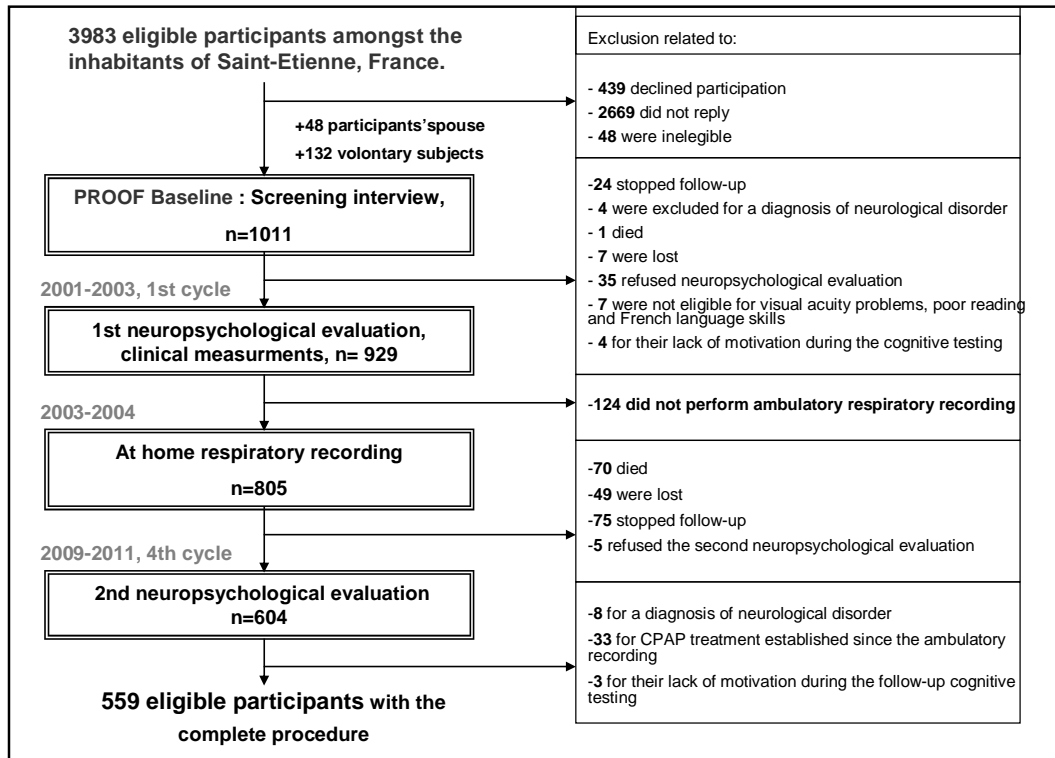


Fig.1



Table 1: Characteristics at 1<sup>st</sup> evaluation for subjects included and excluded at follow-up.

	Subjects included (n=559)	Subjects excluded After the 1 <sup>st</sup> cognitive assessment (n= 370)	Subjects excluded After the sleep recording (n= 246)
<b>Demographic and clinical data</b>			
Age, yrs	67.0 ± 1.0	66.9 ± 0.9	66.8 ± 1.3
Educational Level, yrs	10.7 ± 2.5	10.9 ± 2.8	10.4 ± 2.2
Women, %	60.3%	60.6%	57.7%
BMI, kg/cm <sup>2</sup>	24.9 ± 3.2	25.8 ± 4.0***	26.0 ± 3.6***
Hypertension, %	42.3%	48.2%	49.2%
Diabetes, %	3.8%	7.2%*	8.5%***
Depression score	2.3 ± 2.5	2.9 ± 2.9	3.4 ± 2.9*
Anxiety score	3.1 ± 2.8	3.8 ± 2.9**	4.1 ± 3.1**
MMS score	28.9 ± 1.3	28.4 ± 1.6***	28.3 ± 1.9***
ESS score	5.8 ± 3.7	5.6 ± 5.0	5.5 ± 4.9
<b>Nocturnal respiratory data</b>			
AHI, n/h	21.0 ± 14.4	-	29.0 ± 19.9***
Moderate SBD, Yes %	36.7%	-	29.3%
Severe SBD, Yes %	17.7%	-	29.6%***
ODI, n/h	9.5 ± 8.4	-	16.4 ± 14.8*
Mean SpO <sub>2</sub> , %	95.0 ± 1.7	-	95.4 ± 1.5***
Min SpO <sub>2</sub> , %	90.1 ± 3.5	-	87.1 ± 5.8***
Time SpO <sub>2</sub> <90, %	1.9 ± 6.6	-	4.6 ± 7.1***
Respiratory AAI, n/h	14.1 ± 9.0	-	18.5 ± 12.5***
Non Respiratory AAI, n/h	24.0 ± 15.3	-	26.0 ± 17.0
Total AAI, n/h	38.1 ± 18.1	-	44.5 ± 21.7***

**Abbreviations:** BMI: body mass index; ESS: Epworth Sleepiness scale; MMS: Mini Mental Scale; AHI: Apnea plus hypopnea Index; SBD: Sleep Disorder Breathing; ODI: oxygen desaturation index; AAI: Autonomic Arousals Index.

\*Comparison between participants included and excluded from the 1<sup>st</sup> cognitive assessment (2001-2003) or from the time of the sleep recording (2003-2004). U-Mann Whitney or Chi-Square test or t-test as appropriate.

\* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.01$ , \*\*\* =  $p < 0.001$

**Table 2:** Clinical, neuropsychological and nocturnal respiratory data at baseline according to the apnea-hypopnea index (AHI).

	AHI<15 (n=156)	≥15AHI<30 (n=304)	AHI>30 (n=99)	P-value
<b>Clinical data</b>				
BMI, kg/cm <sup>2</sup>	<b>24.6 ± 3.6</b>	<b>25.0 ± 3.6***</b>	<b>26.3 ± 3.6***</b>	<.001 <sup>b</sup>
24h-ambulatory SBP	116.7 ± 14.2	119.3 ± 13.7	119.4 ± 12.3	.08 <sup>b</sup>
24h-ambulatory DBP	74.9 ± 7.3	76.3 ± 7.9	76.3 ± 7.9	.11 <sup>b</sup>
Depression score	2.5 ± 2.8	2.6 ± 2.6	2.3 ± 2.5	.65 <sup>b</sup>
Anxiety score	3.5 ± 2.9	3.2 ± 2.8	2.9 ± 2.7	.25 <sup>b</sup>
ESS score	5.3 ± 3.5	6.2 ± 3.5*	6.3 ± 3.7*	.015 <sup>b</sup>
<b>Neuropsychological data</b>				
Attentional Z-score	.02 ± .94	-.01 ± .98	-.01 ± .90	.91 <sup>b</sup>
Executive Z-score	.00 ± .72	-.01 ± .74	.00 ± .74	.96 <sup>b</sup>
Memory Z-score	.05 ± .58	.01 ± .62	-.14 ± .76***	.034 <sup>b</sup>
<b>Nocturnal respiratory data</b>				
ODI, n/h	4.3 ± 4.9	8.7 ± 5.9	15.0 ± 10.4	<b>.01<sup>a</sup></b>
Mean SpO <sub>2</sub> , %	95.7 ± 2.0	95.3 ± 1.6	95.3 ± 1.6	.04 <sup>a</sup>
Min SpO <sub>2</sub> , %	<b>91.3 ± 3.0</b>	<b>89.4 ± 3.9***</b>	<b>88.7 ± 4.3***</b>	<.001 <sup>a</sup>
Time SpO <sub>2</sub> <90, %	1.2 ± 5.7	1.8 ± 5.8	2.5 ± 7.6	.22 <sup>a</sup>
Respiratory AAI, n/h	<b>9.6 ± 6.2</b>	<b>15.1 ± 6.5***</b>	<b>23.8 ± 16.4***</b>	<.001 <sup>b</sup>
Non Respiratory AAI, n/h	25.5 ± 15.7	24.0 ± 16.4	20.2 ± 10.5**	.015 <sup>a</sup>
Total AAI, n/h	<b>34.9 ± 18.0</b>	<b>39.0 ± 18.7*</b>	<b>44.2 ± 15.0***</b>	<.001 <sup>b</sup>

**Abbreviations:** BMI: body mass index; ESS: Epworth Sleepiness scale; AHI: Apnea plus hypopnea Index; ODI: oxygen desaturation index; AAI: Autonomic Arousals Index. **P-value:** Kruskal-Wallis test <sup>a</sup> or One-Way Anova <sup>b</sup>. \*Post hoc test with the condition “AHI<15” considered as the group of reference”: Bonferroni’ test or Tamhane’s test in that the equality of variances was assumed or not. \* = p<0.05, \*\*= p<0.01, \*\*\*=p<0.001. Bolding of variables in the table refers both to statistically significant main effect and statically significant post-hoc comparisons.

**Table 3: Cognitive Z-score changes for the study population and the three subgroups of participants stratified according to the severity of the apnea-hypopnea index (AHI). (mean±SD)**

Neuropsychological measures	Total	AHI<15	15≥AHI≤30	AHI>30	p†
<b>Δ Attentional Z-score</b>	<b>-0.43 ± 0.71</b>	<b>-0.36 ± 0.71</b>	<b>-0.43 ± 0.65</b>	<b>-0.60 ± 0.80**</b>	<b>.01</b>
Δ Executive Z-score	-0.18 ± 0.46	-0.15 ± 0.46	-0.23 ± 0.43	-0.14 ± 0.48	.08
Δ Memory Z-score	-0.21 ± 0.78	-0.18 ± 0.75	-0.24 ± 0.77	-0.26 ± 0.83	.61

**Abbreviations:** † One-way ANOVA between the deltas of the baseline and follow-up Z-scores for the three subgroups.

\* Bonferroni's post hoc test with the condition "AHI<15" considered as the group of reference".

\* = p<0.05, \*\*= p<0.01, \*\*\*=p<0.001

Bolding of variables in the table refers both to statistically significant main effect and statically significant post-hoc comparisons.

**Table 4. Univariate and multivariate linear regression analyses between the nocturnal respiratory data at baseline and the longitudinal change in the three cognitive domain for the entire group.**

*a) Univariate and multivariate models explaining the attentional longitudinal changes*

	Univariate regression			Multivariate regression <sup>a</sup>		
	t	r	P	t	P	% of R <sup>2</sup> explained
<b>Abnormal breathing events</b>						
- AHI, n/h	-4.10	-0.17	<.0001	-3.63	.0003	7%
<b>Hypoxia measures</b>						
- ODI, n/h	-2.52	-0.12	.01	-2.48	.01	4%
- Mean SpO <sub>2</sub> , %	2.12	0.09	.03	2.21	.03	4.2%
- Min SpO <sub>2</sub> , %	2.13	0.09	.03	1.98	.07	-
- Time SpO <sub>2</sub> <90,%	-2.47	-0.12	.01	-2.83	.005	4.8%
<b>Autonomic arousals</b>						
- Respiratory AAI, n/h	-2.11	-0.10	.04	-1.55	.12	-
- Non respiratory AAI, n/h	1.09	0.04	.28	0.90	.37	-
- Total AAI, n/h	-0.22	-0.01	.82	-0.59	.95	-

*b) Univariate and multivariate models explaining the executive longitudinal changes*

	Univariate regression			Multivariate regression <sup>a</sup>		
	t	r	P	t	P	% of R <sup>2</sup> explained
<b>Abnormal breathing events</b>						
- AHI, n/h	-1.03	-0.04	.30	-0.27	.45	-
<b>Hypoxia measures</b>						
- ODI, n/h	-0.48	-0.02	.63	-0.57	.61	-
- Mean SpO <sub>2</sub> , %	2.61	0.11	.009	2.74	.006	5.5 %
- Min SpO <sub>2</sub> , %	0.59	0.09	.55	0.97	.33	-
- Time SpO <sub>2</sub> <90,%	-0.92	-0.04	.36	-1.34	.18	-
<b>Autonomic arousals</b>						
- Respiratory AAI, n/h	-1.97	-0.08	.06	-1.50	.13	-
- Non respiratory AAI, n/h	-0.06	-0.01	.94	-0.58	.56	-
- Total AAI, n/h	-1.07	-0.04	.28	-1.26	.20	-

*c) Univariate and multivariate models explaining the memory longitudinal changes*

	Univariate regression			Multivariate regression <sup>a</sup>		
	t	r	P	t	P	% of R <sup>2</sup> explained
<b>Abnormal breathing events</b>						
- AHI, n/h	-1.61	-0.07	.10	-1.65	.08	-
<b>Hypoxia measures</b>						
- ODI, n/h	-0.36	-0.02	.72	-0.54	.58	-
- Mean SpO <sub>2</sub> , %	0.32	0.01	.74	0.43	.66	-
- Min SpO <sub>2</sub> , %	0.39	0.02	.71	0.45	.65	-
- Time SpO <sub>2</sub> <90,%	-0.11	0.00	.91	-0.19	.89	-
<b>Autonomic arousals</b>						
- Respiratory AAI, n/h	-3.99	-0.13	.0001	-3.76	.0002	5.9%
- Non respiratory AAI, n/h	0.19	0.00	.84	0.64	.52	-
- Total AAI, n/h	-1.37	-0.06	.17	-1.35	.17	-

**Legend:** see table 1

<sup>a</sup> Adjusted for demographic (gender, educational level, baseline age, number of years of follow-up) and clinical data collected at baseline (BMI, ESS, hypertension, diabetic status, anxiety and depression).

References

- <sup>1</sup> Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- <sup>2</sup> Foley DJ, Masaki K, White L, Larkin EK, Monjan A, Redline S. Sleep-disordered breathing and cognitive impairment in elderly Japanese-American men. *Sleep* 2003;26:596-9.
- <sup>3</sup> Boland LL, Shahar E, Iber C, Knopman DS, Kuo TF, Nieto FJ. Boland LL, Shahar E, Iber C, et al. Measures of cognitive function in person with varying degree of Sleep-disorder Breathing: the Sleep Heart Health study. *J Sleep res* 2002;1:265-72.
- <sup>4</sup> Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, et al. Cognitive function and sleep-related breathing disorders in a healthy elderly population: the Synapse study. *Sleep* 2010;33:515-21.
- <sup>5</sup> Zimmerman ME, Aloia MS. Sleep-Disordered Breathing and Cognition in Older Adults. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:537-46.
- <sup>6</sup> Sforza E, Roche F. Sleep Apnea Syndrome and cognition. *Front Neurol* 2012;3:1-7.
- <sup>7</sup> Mathieu A, Mazza S, Decary A, et al. Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function: a comparison between younger and older OSAS patients. *Sleep Med* 2008;9:112–20.
- <sup>8</sup> Kim H, Dinges DF, Young T. Sleep-disordered breathing and psychomotor vigilance in a community-based sample. *Sleep* 2007;30:1309–16.
- <sup>9</sup> Yamout K, Goldstein FC, Lah JJ, Levey AI, and Bliwise DL. Neurocognitive Correlates of Nocturnal Oxygen Desaturation in a Memory Clinic Population. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012;34:325–32.
- <sup>10</sup> Shpirer I, Elizur A, Shorer R, Peretz RB, Rabey JM, Khaigrekht M. Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012;16:821-7.
- <sup>11</sup> Ju G, Yoon IY, Lee SD, Kim TH, Choe JY, Kim KW. Effects of sleep apnea syndrome on delayed memory and executive function in elderly adults. *JAGS* 2012;60:1099-103.
- <sup>12</sup> Hrubos-Strøm H, Nordhus IH, Einvik G, et al. Obstructive sleep apnea, verbal memory, and executive function in a community-based high-risk population identified by the Berlin Questionnaire Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep Breath* 2012;16:223-31.
- <sup>13</sup> Aloia MS, Ilniczky N, Di Dio P, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. *J Psychosom Res* 2003;54:71–6.
- <sup>14</sup> O’Hara R, Schroder CM, Kraemer HC, et al. Nocturnal sleep apnea/hypopnea is associated with lower memory performance in APOE epsilon4 carriers. *Neurology* 2005;65:642–4.
- <sup>15</sup> Spira AP, Blackwell T, Stone KL, et al. Sleep disordered breathing and cognition in older women. *JAGS* 2008;56:45-50.
- <sup>16</sup> Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in Cognitive Function Associated with Sleep Disordered Breathing in Older People. *JAGS* 2001;49:1622-7.
- <sup>17</sup> Yaffe K, Laffan AM, Harrisson SL, et al. Sleep-Disordered Breathing, Hypoxia, and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Older Women. *JAMA* 2011;306:613-9.
- <sup>18</sup> Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnea: A meta-analysis review. *Respirology* 2013;18:61-70.
- <sup>19</sup> Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep wake cycle. *Science* 2009;326:1005-7.
- <sup>20</sup> Djonlagic I, Saboisky J, Carusona A, Stickgold R, Malhotra A. Mild obstructive sleep apnea impairs sleep-dependent memory consolidation. *Plos One* 2012;7:1-8.
- <sup>21</sup> Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a

- comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002;11:1-16.
- <sup>22</sup> Ohayon MM, Vecchierini M-F. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch Intern Med* 2002;162:201-8.
- <sup>23</sup> Keage HA, Banks S, Yang KL, Morgan K, Brayne C, Matthews FE. What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? *Sleep Medicine* 2012;13:886-92.
- <sup>24</sup> Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep* 2012;35:1201-7.
- <sup>25</sup> Barthélémy JC, Pichot V, Dauphinot V, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. *Neuroepidemiology* 2007;29:18-28.
- <sup>26</sup> Saint Martin M, Sforza E, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C, Roche F. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Med* 2012;13:1146-52.
- <sup>27</sup> Reitan RM. Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Reitan Neuropsychological Laboratories Inc: Tucson, AZ, 1979.
- <sup>28</sup> Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-52.
- <sup>29</sup> Wechsler D. WAIS-III administration and scoring manual. Harcourt Brace and Company: San Antonio, 1997.
- <sup>30</sup> Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux : performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. *Acta Neurologica Belgica* 1990 ;90:207-17.
- <sup>31</sup> Campo P, Morales M. Reliability and normative data for the Benton Visual Form Discrimination Test. *Clin Neuropsychol* 2003;17:220-5.
- <sup>32</sup> Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud F, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : L'évaluation des troubles de la mémoire, ed. Solal, Marseille, 2004.
- <sup>33</sup> Folstein M.F, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- <sup>34</sup> Rouch I, Roche F, Dauphinot V, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and cognitive decline in a population of elderly community residents. *Aging Clin Exp Res* 2012;24:377-83.
- <sup>35</sup> Saint Martin M, Sforza S, Thomas-Anterion C, Barthelemy JC, Roche F. Baroreflex sensitivity, vascular risk factors and cognitive function in a healthy elderly population. The Proof-Siempre cohort. *JAGS* 2013;61:2096-2102.
- <sup>36</sup> Soubelet A, Salthouse TA. Correlates of Level and Change in the Mini-Mental State Examination. *Psychol Assess* 2011;23:811-8.
- <sup>37</sup> Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the american academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737-47.
- <sup>38</sup> Smith RP, Argod J, Pepin JL, Levy PA. Pulse transit time: An appraisal of potential clinical applications. *Thorax* 1999;54:452-7.
- <sup>39</sup> Pitson D, Chhina N, Knijn S, van Herwaaden M, Stradling J. Changes in pulse transit time and pulse rate as markers of arousal from sleep in normal subjects. *Clin Sci* 1994;87:269-73.
- <sup>40</sup> Pepin JL, Delavie N, Pin I, Deschaux C, Argod J, Bost M, Levy P. Pulse transit time improves detection of sleep respiratory events and microarousals in children. *Chest* 2005;127:722-30.
- <sup>41</sup> Corral-Peñafiel J, Pepin JL, Barbe F. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Rev* 2013;22:312-24.
- <sup>42</sup> Pavlova MK, Duffy JF, Shea SA. Polysomnographic respiratory abnormalities in asymptomatic individuals. *Sleep* 2008;31:241-8.

- <sup>43</sup> Pepin JL, Delavie N, Pin I, Deschaux C, Argod J, Bost M, Levy P. Pulse transit time improves detection of sleep respiratory events and microarousals in children. *Chest* 2005;127:722-30.
- <sup>44</sup> Smith RP, Argod J, Pepin JL, Levy PA. Pulse transit time: An appraisal of potential clinical applications. *Thorax* 1999;54:452-7.
- <sup>45</sup> Chouchou F, Pichot V, Pepin JL, Tamisier R, Celle S, Maudoux D, Garcin A, Levy P, Barthélémy JC, Roche F. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects : the PROOF-SYNAPSE study. *Eur Heart J* 2013;34:2122-31.
- <sup>46</sup> Chouchou F, Sforza E, Celle C, et al. Pulse Transit Time in Screening Sleep Disordered Breathing In An Elderly Population: The PROOF-SYNAPSE Study *Sleep* 2011; 34:1051-9.
- <sup>47</sup> Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Subcommittee of professional and public education of American Heart Association Council on high blood pressure research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of professionals and public education of the American Heart Association Council on high blood pressure research. *Hypertension* 2005;45:142-61.
- <sup>48</sup> Pichot P, Brun JP. Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions. *Ann Med Psychol* 1984;142:862-5.
- <sup>49</sup> Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297:897-9.
- <sup>50</sup> Johns, MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- <sup>51</sup> Lim A, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer Disease and Cognitive decline in Older Persons. *Sleep* 2013;36:1027-32.
- <sup>52</sup> Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci* 2012;4:1391-403.
- <sup>53</sup> Gozal D. CrossTalk proposal: the intermittent hypoxia attending severe obstructive sleep apnoea does lead to alterations in brain structure and function. *J Physiol* 2013;59:379-81.
- <sup>54</sup> Morrell MJ, Twigg G. Neural consequences of sleep disordered breathing: the role of intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 2006;588:75-88.
- <sup>55</sup> Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA Before and After treatment: A meta-analysis. *Sleep* 2013;36:1297-305.
- <sup>56</sup> Sforza E, Gauthier M, Crawford-Achour E, et al. A 3-year longitudinal study of sleep disordered breathing in the elderly. *Eur Respir J* 2012;40:665-72.
- <sup>57</sup> Sforza E, Chouchou F, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC and Roche F. Sex differences in obstructive sleep apnoea in an elderly French population. *Eur respi J* 2011;37:1137-43.
- <sup>58</sup> Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnea. *J Sleep Res* 2009;18:397-403.
- <sup>59</sup> Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and Abnormal Sleep in the Elderly. *Handb Clin Neurol* 2011;98:653-65.
- <sup>60</sup> Young T. Sleep-disordered breathing in older adults: is it a condition distinct from that in middle-aged adults? *Sleep* 1996;19:529-30.
- <sup>61</sup> Ruddle HV, Bradshaw CM. On the estimation of premorbid intellectual functioning: validation of Nelson & McKenna's formula, and some new normative data. *Br J Clin Psychol* 1982;21:159-65.
- <sup>62</sup> Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Schneider JA, Bennet DA. Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology* 2010;75:1070-8.

<sup>63</sup> Catcheside PG, Chiong SC, Orr RS, Mercer J, Saunders NA, McEvoy RD. Acute cardiovascular responses to arousal from non-REM sleep during normoxia and hypoxia. *Sleep* 2001;24:895-902.

<sup>64</sup> Trinder J, Waloszek J, Woods MJ, Jordan AS. Sleep and cardiovascular regulation. *Pflugers Arch* 2012;463:161-8.



**Supplementary table 1:** Neuropsychological data at baseline and follow-up for the study population and the three subgroups of participants stratified according to the severity of the apnea-hypopnea index (AHI). (mean $\pm$ SD)

Neuropsychological measures	Total		AHI<15		AHI 15-30		AHI>30		P-value*
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	
<b><i>Global Efficiency</i></b>									
Mini Mental State	28.9 $\pm$ 1.3	28.3 $\pm$ 1.7	28.9 $\pm$ 1.2	28.3 $\pm$ 1.6	28.9 $\pm$ 1.2	28.2 $\pm$ 1.7	28.7 $\pm$ 1.4	28.2 $\pm$ 1.8	.61
<b><i>Attention and Information Processing speed</i></b>									
Trail Making test Part A (s)	46.1 $\pm$ 14.1	49.5 $\pm$ 18.7	46.1 $\pm$ 14.4	49.3 $\pm$ 19.3	46.3 $\pm$ 14.8	50.5 $\pm$ 13.7	45.3 $\pm$ 11.9	49.1 $\pm$ 17.0	.55
Stroop color word Part I (no. of words)	98.6 $\pm$ 13.4	92.4 $\pm$ 13.1	98.3 $\pm$ 12.8	93.3 $\pm$ 12.5	98.4 $\pm$ 13.9	91.8 $\pm$ 13.0	99.3 $\pm$ 14.0	91.0 $\pm$ 14.5	.81
Stroop color word Part II (no. of colors)	70.9 $\pm$ 10.6	65.0 $\pm$ 11.0	<b>71.6 <math>\pm</math> 10.3</b>	<b>65.6 <math>\pm</math> 10.5</b>	<b>70.7 <math>\pm</math> 10.7</b>	<b>65.0 <math>\pm</math> 11.7</b>	<b>70.0 <math>\pm</math> 11.2</b>	<b>63.0 <math>\pm</math> 10.8</b>	<b>.026</b>
Code test WAIS-III (product score)	57.0 $\pm$ 13.2	50.8 $\pm$ 13.3	<b>57.4 <math>\pm</math> 13.6</b>	<b>52.7 <math>\pm</math> 13.4</b>	<b>57.0 <math>\pm</math> 13.5</b>	<b>51.1 <math>\pm</math> 18.1</b>	<b>57.0 <math>\pm</math> 11.5</b>	<b>48.1 <math>\pm</math> 12.4</b>	<b>.032</b>
<b><i>Executive function</i></b>									
Trail making Test Part B (s)	98.3 $\pm$ 41.6	107.4 $\pm$ 50.1	<b>94.8 <math>\pm</math> 38.4</b>	<b>100.9 <math>\pm</math> 40.0</b>	<b>100.7 <math>\pm</math> 45.9</b>	<b>115.0 <math>\pm</math> 62.4</b>	<b>102.1 <math>\pm</math> 39.8</b>	<b>108.2 <math>\pm</math> 42.6</b>	<b>.036</b>
Stroop color word Part III (no. of colors)	34.7 $\pm$ 7.8	31.0 $\pm$ 8.1	35.1 $\pm$ 7.4	31.4 $\pm$ 7.5	34.7 $\pm$ 8.0	30.8 $\pm$ 8.5	33.9 $\pm$ 8.3	30.3 $\pm$ 8.8	.86
Letter fluency (no. of words)	19.5 $\pm$ 6.6	19.5 $\pm$ 6.7	19.7 $\pm$ 6.4	19.7 $\pm$ 6.6	19.3 $\pm$ 6.4	19.3 $\pm$ 6.8	19.6 $\pm$ 7.5	19.3 $\pm$ 6.7	.98
Category fluency (no. of words)	30.5 $\pm$ 7.9	29.1 $\pm$ 7.5	<b>30.0 <math>\pm</math> 28.8</b>	<b>30.3 <math>\pm</math> 7.2</b>	<b>30.8 <math>\pm</math> 7.8</b>	<b>28.7 <math>\pm</math> 7.8</b>	<b>31.1 <math>\pm</math> 8.4</b>	<b>28.8 <math>\pm</math> 8.7</b>	<b>.075</b>
Similitary tests WAIS-III ( product score)	17.2 $\pm$ 5.3	17.3 $\pm$ 5.6	17.2 $\pm$ 5.4	17.4 $\pm$ 5.5	17.2 $\pm$ 5.2	16.9 $\pm$ 5.6	17.2 $\pm$ 5.1	17.5 $\pm$ 5.7	.27
<b><i>Memory function</i></b>									
Benton Visual retention Test (answers)	12.6 $\pm$ 1.6	12.4 $\pm$ 1.6	12.6 $\pm$ 1.7	12.5 $\pm$ 1.6	12.7 $\pm$ 1.7	12.5 $\pm$ 1.6	12.3 $\pm$ 1.5	12.1 $\pm$ 1.5	.59
FCSRT immediate recall (words)	15.4 $\pm$ 0.8	15.3 $\pm$ 1.0	15.5 $\pm$ 0.8	15.4 $\pm$ 0.8	15.4 $\pm$ 0.8	15.2 $\pm$ 1.1	15.4 $\pm$ 0.9	15.1 $\pm$ 1.1	.34
FCRST sum of total recall trials 1-3 (words)	31.8 $\pm$ 5.2	28.7 $\pm$ 6.6	32.1 $\pm$ 5.0	29.2 $\pm$ 6.4	31.9 $\pm$ 5.1	28.4 $\pm$ 6.1	30.7 $\pm$ 5.8	27.6 $\pm$ 7.8	.41
FCRST sum of free recall trials 1-3 (words)	46.0 $\pm$ 3.3	45.8 $\pm$ 4.3	46.2 $\pm$ 3.7	46.2 $\pm$ 3.4	46.0 $\pm$ 2.7	45.8 $\pm$ 3.7	45.4 $\pm$ 3.4	44.6 $\pm$ 6.6	.78
FCRST free delay recall (words)	12.3 $\pm$ 2.2	11.4 $\pm$ 2.7	12.4 $\pm$ 2.1	11.6 $\pm$ 2.6	12.3 $\pm$ 2.2	11.3 $\pm$ 2.2	11.8 $\pm$ 10.9	10.9 $\pm$ 2.9	.83
FCRST total delay recall (words)	15.6 $\pm$ 0.9	15.6 $\pm$ 1.4	15.7 $\pm$ 0.7	15.7 $\pm$ 1.3	15.6 $\pm$ 0.8	15.6 $\pm$ 1.0	15.4 $\pm$ 1.3	15.2 $\pm$ 2.2	.27
FCRST recognition score (words)	15.9 $\pm$ 0.5	15.9 $\pm$ 0.5	<b>15.9 <math>\pm</math> 0.6</b>	<b>15.8 <math>\pm</math> 0.6</b>	<b>15.9 <math>\pm</math> 0.4</b>	<b>15.9 <math>\pm</math> 0.3</b>	<b>15.9 <math>\pm</math> 0.5</b>	<b>15.7 <math>\pm</math> 0.2</b>	<b>.031</b>

**Abbreviations:** FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale. ESS: Epworth Sleepiness scale; AHI: Apnea plus hypopnea Index; ODI: oxygen desaturation index. \* One-way ANOVA between the delta of each raw data of the three subgroups.

**Supplementary table S2:** Correlation analysis between the changes of cognitive tests from baseline to follow-up and the clinical and respiratory data at baseline.

	AHI	ODI	Min SpO2	Mean SpO2	Time SpO2 <90	Resp AAI	Non Resp AAI	ESS
<b>Global Efficiency</b>								
Δ Mini Mental State	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<b>Attention and Information Processing speed</b>								
Δ Trail Making test Part A (s)	ns	ns	ns	ns	<b>-.09*</b>	ns	ns	ns
Δ Stroop color word Part I (no. of words)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Δ Stroop color word Part II (no. of colors)	<b>-.13**</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Δ Code test WAIS-III (product score)	<b>-.12**</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<b>Executive function</b>								
Δ Trail making Test Part B (s)	ns	ns	<b>.09*</b>	ns	ns	ns	ns	ns
Δ Stroop color word Part III (no. of colors)	ns	ns	ns	ns	ns	<b>-.13**</b>	ns	ns
Δ Letter fluency (no. of words)	ns	ns	<b>.09*</b>	ns	ns	ns	ns	ns
Δ Category fluency (no. of words)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Δ Similitary tests WAIS-III ( product score)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<b>Memory function</b>								
Δ Benton Visual retention Test (answers)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Δ FCSRT immediate recall (words)	<b>-.11**</b>	<b>-.10*</b>	<b>.10*</b>	ns	ns	<b>-.12**</b>	ns	ns
Δ FCRST sum of total recall trials 1-3 (words)	ns	ns	ns	ns	ns	<b>-.11*</b>	ns	ns
Δ FCRST sum of free recall trials 1-3 (words)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Δ FCRST free delay recall (words)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Δ FCRST total delay recall (words)	ns	ns	ns	ns	ns	<b>-.10*</b>	ns	ns
Δ FCRST recognition score (words)	ns	ns	ns	ns	ns	<b>-.11*</b>	ns	ns

**Abbreviations:** **FCSRT:** Free and Cued Selective Reminding Test; **WAIS:** Wechsler Adult Intelligence Scale. **ESS:** Epworth Sleepiness scale; **AHI:** Apnea plus hypopnea Index; **ODI:** oxygen desaturation index; **AAI:** Autonomic Arousals Index. \* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.01$

### 4.3. 3<sup>ème</sup> axe de recherche :

Evolution des plaintes de sommeil et des plaintes cognitives en fonction des performances cognitives objectives au décours du vieillissement normal

✓ **1<sup>ère</sup> étude**: Sleep perception in non-insomniac healthy elderly: A three-year longitudinal study.

Cette étude fait l'objet d'un article publié dans la revue Rejuvenation et a fait l'objet de 2 communications écrites lors du congrès annuel de la SFRMS 2012 et des journées de l'IFRESIS 2012 (Institut Fédératif de Recherche en Sciences et Ingénierie de la Santé).

✓ **2<sup>nd</sup> étude**: Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort.

Cette étude fait l'objet d'un article publié dans le journal Sleep Medecine et a fait l'objet de 2 communications écrites lors du congrès annuel de la SFRMS 2011, des journées de printemps de la SNLF 2012, du congrès Européen de l'ESRS 2012 (European Sleep Research Society) et des journées de l'IFRESIS 2012 (Institut Fédératif de Recherche en Sciences et Ingénierie de la Santé).

✓ **3<sup>ème</sup> étude**: Evolution of subjective cognitive complaints in the healthy elderly: an eight-year longitudinal study. The PROOF cohort.

Cette étude fait l'objet d'un article soumis dans le journal Scandinavian journal of Psychology.

## ETUDE 1 (Axe de recherche 3) :

Il est généralement admis que le vieillissement s'accompagne de modifications profondes du sommeil (Ancoli-Israel, 2009; Dijk *et al.*, 2010). A partir de ce postulat, certains auteurs ont suggéré que ces changements physiologiques pourraient se traduire par une augmentation des plaintes de sommeil avec l'âge (Vaz Fragoso & Gill, 2007), en considérant ainsi que les plaintes de sommeil chez les *seniors* seraient une fatalité ! Cependant, peu d'études longitudinales ont examiné l'évolution des plaintes parallèlement à l'évolution des caractéristiques du sommeil (durée, efficacité, latence d'endormissement) ainsi que la prise d'hypnotiques chez des sujets âgés tout venant (population générale).

Trois cent vingt volontaires (liste électorale) en bonne santé âgés de  $71,6 \pm 1,1$  ans ont complété 2 fois à 3 ans d'intervalle (t1: 2006; t2: 2009), le questionnaire d'évaluation de la qualité du sommeil (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) et l'échelle de somnolence de Epworth (ESE). Sur la base du score total au PSQI, les participants ont été qualifiés de « bons dormeurs » (BD, PSQI<5) ou de « mauvais dormeurs » (MD, PSQI>5). Les traitements (hypnotiques) ont été recueillis avant chaque questionnaire.

Le score moyen au PSQI augmente de façon significative entre 71 et 74 ans (t1:  $5,9 \pm 1,1$  ; t2:  $6,3 \pm 3,4$ ,  $p=0,002$ ). Le score moyen à l'ESE est stable (t1:  $5,7 \pm 3,7$ ; t2:  $5,6 \pm 3,5$ ,  $p=0,62$ ). La latence d'endormissement augmente avec l'âge (t1:  $21,4 \pm 24,7$  min; t2:  $24,2 \pm 27,5$ ,  $p=0,02$ ). La durée et l'efficacité du sommeil sont stables. La prise d'hypnotiques concernait 23% des sujets au 1er passage et 31% des sujets 3 ans plus tard. 49.4 % des participants sont des MD lors de la 1ère évaluation et 53% lors de la seconde. En 3 ans, 37.5% des participants sont et restent des BD, 36,3% des MD et 26,2% changent de statut (79% d'entre eux devenant des MD).

Cette première étude nous a permis de mettre en évidence que : 1) chez les *seniors*, la plainte de sommeil est assez stable dans le temps ; 2) l'augmentation de la latence d'endormissement est la plainte qui apparaît la plus fréquente avec le vieillissement et celle-ci s'accompagne d'une augmentation significative de la prise (régulière) d'hypnotiques sans retentissement sur la somnolence diurne.

**En conclusion**, ces résultats suggèrent que : 1) les plaintes d'insomnie des sujets âgés ne sont pas une fatalité ; 2) l'augmentation des plaintes de sommeil avec l'âge semble

davantage être liée à des changements environnementaux ou d'habitudes de vie qu'à des changements physiologiques profonds. Plusieurs auteurs stipulent même que la présence de plaintes de sommeil chez les personnes âgées serait prédictive de moins bonnes capacités cognitives et, ainsi être, un possible marqueur du vieillissement cognitif défavorable (Schmutte *et al.*, 2007; Nebes *et al.*, 2009). C'est à partir de ce point qu'est orienté l'objectif de notre seconde étude.

😊 *Les points forts* de cette étude sont : 1) le *design* longitudinal de l'étude ; 2) l'homogénéité de sa population en âge à l'inclusion de l'étude ; 3) l'inclusion d'une population non clinique sans pathologies respiratoires du sommeil ni syndrome des jambes sans repos ; 4) d'apporter des connaissances sur l'évolution des plaintes de sommeil au cours du vieillissement normal (thème d'étude qui reste peu investigué alors que la présence de plaintes de sommeil est souvent évoquée comme marqueur d'un vieillissement pathologique).

🗨️ *Les points faibles* de cette étude sont : 1) un suivi longitudinal limité sur 3 ans ; 2) l'absence d'une évaluation objective des caractéristiques du sommeil (durée, efficacité, latence d'endormissement) comme cela pourrait être le cas avec un actigraphe.

REJUVENATION RESEARCH  
 Volume 17, Number 1, 2014  
<sup>a</sup> Mary Ann Liebert, Inc.  
 DOI: 10.1089/rej.2013.1457

## Sleep Perception in Non-Insomniac Healthy Elderly: A 3-Year Longitudinal Study

Magali Saint Martin,<sup>1,2</sup> Emilia Sforza, MD, PhD,<sup>1</sup> Jean Claude Barthélémy, MD, PhD,<sup>1</sup>  
 Catherine Thomas-Anterion, MD,<sup>2</sup> and Frédéric Roche, MD, PhD<sup>1</sup>

### Abstract

**Objectives:** Older adults complain of sleep disturbances more often than younger adults do. It is not clear whether the age-related rise in sleep problems is related to aging itself or to health-related quality of life. The aim of this study was to explore the presence of self-reported sleep problems in healthy elderly individuals and to evaluate whether changes occurred over a 3-year follow-up.

**Methods:** A total of 314 older community-dwelling volunteers, aged 71.6–1.0 years old, were examined and followed for 3 years. All of the subjects completed questionnaires evaluating anxiety, depression, and sleepiness and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) at the first and second evaluations. On the basis of the PSQI items, the subjects were classified as good or bad sleepers and as short, normal, or long sleepers.

**Results:** At baseline, 53% of the subjects reported good sleep, with 61% reporting a sleep duration of approximately 7 hr. The total sleep time and the numbers of short, normal, and long sleepers were similar at baseline and at 3 years later. Over time, there was a slight increase ( $p < 0.001$ ) in bad sleepers (53%) and a rise in the occasional hypnotic intake ( $p < 0.001$ ). Considering individual variation, the majority of subjects remained stable at follow-up for sleep duration (65%), sleep quality (75%), and medication (83%).

**Conclusions:** In a healthy older population, the majority of the subjects did not report bad and short sleep at baseline and did not have significant changes in self-perceived sleep 3 years later. These findings suggest that the reported sleep disturbances described in the elderly are more dependent on physical, environmental, and health factors rather than on age-dependent sleep changes. Clinical trial registration: NCT 00759304 and NCT 00766584.

### Introduction

Sleep disturbances are a common health complaint worldwide, with a prevalence that is expected to increase with age and to have more important consequences in the elderly.<sup>1</sup> Short and poor sleep is associated with a reduction of quality of life,<sup>2</sup> increased fatigue, mood disturbances,<sup>3</sup> and physical complaints, combining to result in unsuccessful aging.<sup>4</sup>

Moreover, longitudinal studies have demonstrated a strong link between poor and short sleep, and mortality,<sup>5,6</sup> as well as vascular<sup>7–10</sup> and metabolic morbidity.

Physiological studies on sleep have described subjective and objective changes within the sleep–wake cycle and circadian rhythms in the older population. As we age, total sleep time is slightly reduced compared to younger adults, with decreased amounts of slow-wave sleep, increased sleep

latency, and increased nocturnal sleep fragmentation.<sup>11–15</sup> These changes in sleep structure can be explained by age-related changes in sleep homeostasis and the circadian regulation of sleep, inducing a reduction in the diurnal sleep propensity and in deep sleep.<sup>16–18</sup> Therefore, these physiological sleep changes in the elderly and the increases in health problems and sleep disorders with aging could explain the rise in sleep complaints commonly found in community-based studies. More than 50% of adults older than 65 years old have at least one chronic sleep-related problem,<sup>17,18</sup> such as sleep-related breathing disorders, which are estimated to be present in 10%–20% of the population, and insomnia and restless leg syndrome, both of which frequently increase in people older than 65 years old.<sup>19,20</sup> Moreover, changes in circadian rhythms have also been demonstrated with advancing age, with a decline in the cortisol and melatonin rhythms that entail alterations in

<sup>1</sup>Department of Clinical Physiology and Exercise, Pole NOL, CHU, and Faculty of Medicine of Saint-Etienne, UJM and PRES University of Lyon, EA 4607 SNA-EPIS, Saint-Etienne, France.

<sup>2</sup>EMC laboratory, EA 3880, University of Lyon 2, Lyon, France.

day–night activity patterns.<sup>18,21</sup> Indeed, we can say that in the elderly, physiological sleep changes and associated medical and sleep diseases play key roles in insomnia complaints and hypnotic intake. However, as suggested by some studies,<sup>16,22</sup> there is with aging reduced sleep ability related to environmental factors, life changes, and associated illnesses more than real reductions in sleep time. If so, the inability to sleep and to sleep well could be considered more a consequence of poor health and environmental factors than related to aging per se. In a cohort of 9000 adults aged >65 years old,<sup>17</sup> 42% of the participants reported difficulties in falling asleep and maintaining sleep at the first examination. In the 3-year follow-up assessment, 15% of subjects not reporting sleep disturbances at baseline had disturbed sleep, suggesting an annual increase in incidence of 5%. In contrast, in another epidemiological study of 6800 elderly people<sup>23</sup> complaining of insomnia and followed for 3 years, the authors found that 50% of sleep disturbances and insomnia symptoms were related to poor health, and 50% of the population reported an improvement in sleep disturbances related to improvements in general health. As recently proposed by the multi-country INDEPTH WHO-SAGE study, examining more than 40,000 older adults,<sup>24</sup> aging in itself did not induce sleep disturbances, and the reduced sleep ability in the older population was related to other factors, such as low income, medical illness, and medication, as well as retirement and changes in lifestyle.<sup>25–27</sup>

The aims of the current study were two-fold. First, using a validated questionnaire, i.e., the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), we sought to determine whether, in a group of healthy elderly people without medical and psychiatric diseases, as assessed by an extended clinical and instrumental assessment, a real reduction in sleep duration and sleep quality would occur and thereby explain the reported increased prevalence in insomnia with age. Second, we re-examined the population 3 years later to assess whether perceived sleep duration and sleep quality physiologically deteriorated during the follow-up. In performing these analyses, we might better understand the role of physiological sleep changes or associated factors in age-related sleep perception.

## Materials and Methods

### Participants

The participants consisted of a subset of individuals enrolled in the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) study,<sup>28</sup> which was performed to investigate the influence of autonomic nervous system activity on cardio- and cerebrovascular morbidity. This population consisted of 1011 subjects recruited from 2001 to 2003 from the inhabitants of the city of Saint-Étienne, France, and who were aged 65 years old at inclusion. The exclusion criteria were the following: Previous myocardial infarction, arrhythmia, cardiac pacemaker, stroke, neurological or psychiatric disease, insulin-dependent diabetes, magnetic resonance evaluation suggesting neurological diseases or dementia, and currently living in institutions. At the third and fourth clinical assessments, performed between 2006 and 2009 and between 2009 and 2011, respectively, the participants underwent clinical re-evaluations and they completed several questionnaires, including evaluation of

sleep perception, daytime sleepiness, and the presence of anxiety and depression. Respiratory ambulatory recording during sleep was performed at the study entry and at the third evaluation to establish changes in respiratory sleep disturbances. The general practitioner was informed about the results of the study and the need to treat subjects. The decision to start or not to start continuous positive airway pressure treatment (CPAP) for obstructive sleep apnea (OSA) syndrome was done by him/her.

Subjects were excluded according to the following criteria: A non-complete PSQI questionnaire being returned; initiation of CPAP for OSA; a diagnosis of a new medical or neurological disease; being non-French speaking; and moving from Saint-Étienne. Figure 1 is a flowchart of the study. The final study population, for which we had all of the data, including polygraphy, at the third assessment, consisted of 314 subjects, aged 71.6–1.0 years old at the time of inclusion. This study sample did not differ from the total sample at the third assessment in terms of age, sex, or Epworth Sleepiness Scale (ESS) and PSQI scores.

The PROOF study was approved by the University Hospital and the IRB-IEC (CCPRB Rhône-Alpes Loire). The National Committee for Information and Liberty (CNIL) approved the data collection. All of the subjects provided written consent for study participation.

## Methods

### Self-assessment of sleep

Sleep quality and duration were assessed by the PSQI, which has been proved to have an excellent sensitivity and reliability in middle-aged subjects (see ref. 34) and in the elderly.<sup>29,30</sup> The questionnaire assesses subjective sleep quality and quantitative sleep–wake parameters, i.e., sleep latency, sleep duration, and sleep efficiency over the preceding month, as well as hypnotic use. A global PSQI score ranging from 0 to 21 is calculated, with higher scores indicating worse sleep. The responses to the 19 questions on the questionnaire are scaled into seven component scores (subjective sleep quality [C1], sleep onset latency in minutes [C2], sleep duration in hours [C3], percentage sleep efficiency [time spent asleep divided by the time spent in bed] [C4], sleep disturbances [such as awakenings from sleep due to discomfort or bad dreams] [C5], use of sleep medication [C6], and daytime dysfunction [C7]). These seven components are weighted equally on an ordinal scale of 0–3. The participants were divided into two groups on the basis of their total PSQI score: Good sleepers (GS), with scores of less than 5, and poor sleepers (PS), with scores of 5 or more. This threshold was established according to previously published data.<sup>31</sup> Sleep duration was analyzed as a categorical variable, and on the basis of the reported sleep duration, three groups were defined: Short sleepers, who slept <6 hr; normal sleepers, who slept between 6 and 8 hr; and long sleepers, who slept  $\geq$  8 hr. The cutoff values for sleep duration were chosen on the basis of previous studies showing that a sleep duration less than 6 hr<sup>32</sup> indicated short sleep and a sleep duration of approximately 7 hr conferred a low risk for cardiovascular consequences.<sup>33–35</sup>

The frequencies of sleep disturbances, daytime consequences, and the use of hypnotics were quantified on the basis of the four possibilities for answers on items C5, C6,

## EVOLUTION OF SELF-REPORTED SLEEP IN THE ELDERLY

3

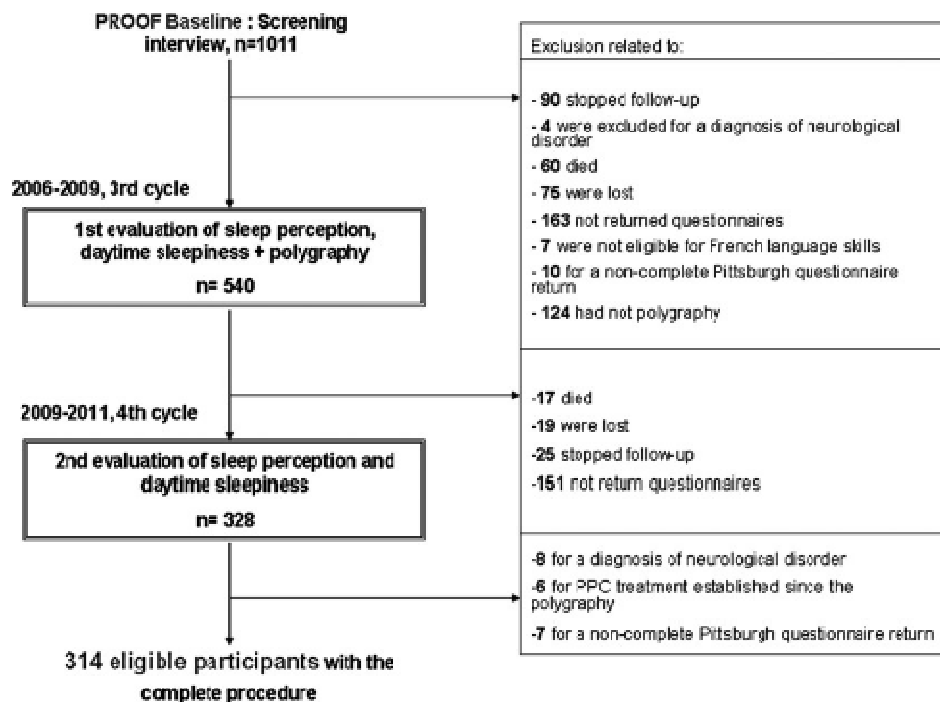


FIG. 1. Flow chart of the participants' inclusion procedure.

and C7. The subjects were defined as having sleep disturbances and/or daytime consequences if the frequency of these complaints was greater than two times per week. Frequent hypnotic users were defined as those using sedatives or hypnotics more than two times per week.

To obtain a more detailed picture of possible longitudinal individual differences in sleep duration, sleep quality, and hypnotic intake, the subjects were stratified into three groups according to the direction of the changes: (1) Stable condition, if the PSQI and/or the type of sleep duration or the type of hypnotic intake were stable between evaluations; (2) worsened condition, if the PSQI and/or the hypnotic intake increased and/or sleep duration became shorter; and (3) improved condition, if the PSQI and/or the hypnotic intake decreased and/or if the sleep duration became longer.

#### Other measurements

**Clinical assessment.** The clinical evaluation was undertaken with a structured interview, which included history of cardiac and cerebrovascular disease, hypertension, diabetes, and respiratory, neurological, and psychiatric disorders. Current medication was analyzed, focusing on anti-hypertensive, anti-diabetic, hypnotic, anxiolytic, and/or anti-depressant therapy. Body mass index (BMI), calculated as weight (kg)/height squared ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), and neck circumference (NC), calculated at the mid-point of the neck between the mid-cervical spine and the anterior neck 0.5 cm below the laryngeal prominence, were measured. The weight and the height were, respectively, measured using a digital medical scale and a height rod.

**Anxiety and depression measurements.** Depressive symptomatology was measured using the Pichot (CD2A) questionnaire,<sup>36</sup> consisting of 13 questions. CD2A scores ranged from 0 to 13 points, and subjects with a score  $> 7$  were considered to have depressive symptoms. Anxiety was assessed using the French version of the Goldberg scale,<sup>37</sup> a nine-item scale with scores ranging from 0 to 9. Individuals with scores  $> 4$  were considered to be suffering from anxiety.

**Sleepiness.** The impact of sleepiness during the day was evaluated using the ESS,<sup>38</sup> a four-grade scale ranging from 0 (no chance of napping) to 3 (high chance of napping) in eight different situations, yielding a maximum score of 24. The presence of excessive daytime sleepiness was identified with a score  $\geq 10$ .

**At-home respiratory polygraphic.** An unattended ambulatory respiratory recording during sleep for OSA screening (HypnoFTT, Tyco Healthcare, Furitan Bennett, CA) was performed in all of the subjects, including sound, electrocardiogram, pulse transit time (PTT), R-R timing, nasal pressure, respiratory effort, body position, and oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ).<sup>39</sup> The sleep period was defined by the individual report of the time elapsing between lights-out and lights-on in the morning following the nocturnal study. Hypopnea was defined as a 50% or greater reduction in airflow from baseline, lasting at least 10 sec and associated with at least 3% oxygen desaturation. Apnea was defined as the absence of airflow in the nasal cannula lasting at least 10 sec. The apnea plus hypopnea index (AHI) was established as the ratio of the number of apneas to hypopneas per



recorded hour. An AHI >15 with at least 85% of events scored as obstructive was considered diagnostic of a sleep breathing disorder (SBD).<sup>40</sup> Cases were classified as mild (AHI between 15 and 30) and moderate to severe (AHI > 30).<sup>41</sup> The oxygen desaturation index (ODI) was also established as the number of episodes of oxygen desaturation per hour of recording time during which SpO<sub>2</sub> fell by 3% or more.

Statistical analyses

The study population characteristics are reported as the means—standard deviations (SDs) for continuous variables and as totals and percentages for categorical variables. Differences between the groups were examined with the chi-squared test for categorical variables and with the Student paired t-test for continuous variables. Pearson correlation coefficients were calculated to assess the relationships between sleep duration and quality and the various clinical and polygraphic parameters. Multiple logistic regression analysis was performed, and the dependent variable was the type of evolution of sleep duration, sleep quality, and hypnotic intake and the independent variables were sex, age, educational level, anxiety, depression, and body mass index (BMI), AHI, and ODI at inclusion.

All of the statistical analyses were undertaken using the SPSS statistical software package (SPSS for Windows, version 17.0, SPSS, Chicago, IL). After correction for multiple comparisons, two-tailed p values <0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

Clinical and behavioral characteristics

**T1 c** The characteristics of the entire study population at baseline and follow-up are shown in Table 1. At study entry, the mean age of the study population as was 71.6—1.1 years old, and 57.7% were women. The mean depression score was 2.5—2.6, the mean anxiety score was 3.8—3, and the mean ESS was 5.2—4. Thirty-two percent had anxiety, and 7% had depression. No differences were found between evaluations for the overall clinical data.

Concerning polygraphic data obtained at the first evaluation, the mean AHI was 15.8—12.9, the mean ODI was 8.8—8.7, and the mean SpO<sub>2</sub> was 95.3—1.7%. None of the

participants started treatment for obstructive sleep apnea during the follow-up period.

Self-reported sleep data

The data relative to perceived sleep duration and quality at baseline and follow-up are reported in Table 2. At study entry, 53% of the subjects reported good sleep, with 61% reporting a sleep duration of approximately 7 hr. At the follow-up, the total sleep time and the sleep efficiency did not change over time, with the D values being, respectively, - 0.10—1.4 and - 0.87—13.8. Moreover, 3 years later, no changes were found for the numbers of short, normal, and long sleepers. The most significant overtime change was a rise in sleep latency of approximately 3 min (p<0.001), with the values, however, still lower than that of the pathological threshold value of >30 min commonly used to define insomnia. There was a significant increase in sleep medication at follow-up (p<0.001), which was related to a rise only in occasional intake (10% vs. 15%). The percentage of subjects taking regularly hypnotics did not change between the first (13%) and second evaluations (12%).

The most important 3-year change was the significant increase in the mean PSQI from the baseline value of 5.9—3 to 6.4—3 (p=0.002). The PSQI changes were related to the increase in BS (p<0.001) and the consequent reduction in GS (p=0.004). Despite the significant decrease in sleep quality over time, approximately 47% of the participants still reported good sleep.

To assess the degree of longitudinal changes, we examined the individual variations in sleep quality, duration and hypnotic intake. As illustrated in Fig. 2, the majority of the subjects remained stable at follow-up for sleep duration (65%), sleep quality (75%), and medication (83%), with a small percentage of subjects showing deterioration in sleep duration and quality and/or an increase in occasional medication intake.

Figure 3 demonstrates the changes in sleep disturbances, daytime functioning, and type of hypnotic intake, as derived from items C5, C6, and C7 of the PSQI. There was a slight but significant increase in sleep disturbances and in occasional hypnotic intake, without any effects on daytime functioning.

Table 1. Anthropometric and Clinical Data at Baseline and Follow-Up for the 314 Participants (Mean—Standard Deviation)

	Baseline	Follow-up	p
Age (years)	71.6—1.1	74.8—1.1	<0.001
Males (%)	42.3%	42.3%	NS
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	25.3—3.6	25.4—3.3	NS
NC (cm)	36.1—3.7	36.0—3.5	NS
Anxiety score	3.1—2.8	3.0—2.7	NS
Depression score	2.4—2.6	2.5—2.6	NS
Epworth Sleepiness Score	5.7—3.7	5.6—3.6	NS

BMI, body mass index; NC, neck circumference; p, paired Student t-test or chi-squared; NS, not significant.

Table 2. Self-Reported Sleep Duration and Quality at Baseline and Follow-Up in the 314 Participants (Mean—Standard Deviation)

	Baseline	Follow-up	p
Sleep duration (hr)	6.9—1.2	6.9—1.3	NS
Sleep latency (min)	21.3—24.5	24.4—27.6	0.007
Sleep efficiency (%)	82.1—13.9	81.9—14.4	NS
PSQI	5.9—3.0	6.4—3.4	0.002
Bad sleepers (%)	47%	53%	0.005
Good sleepers (%)	53%	47%	0.004
Short sleepers (%)	26.7%	27.7%	NS
Normal sleepers (%)	61.2%	60.70%	NS
Long sleepers (%)	12.1%	10.1%	NS
Sleep medication (%), yes	23%	31%	0.001

p, paired Student t-test or chi-squared; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; NS, not significant.

EVOLUTION OF SELF-REPORTED SLEEP IN THE ELDERLY

5

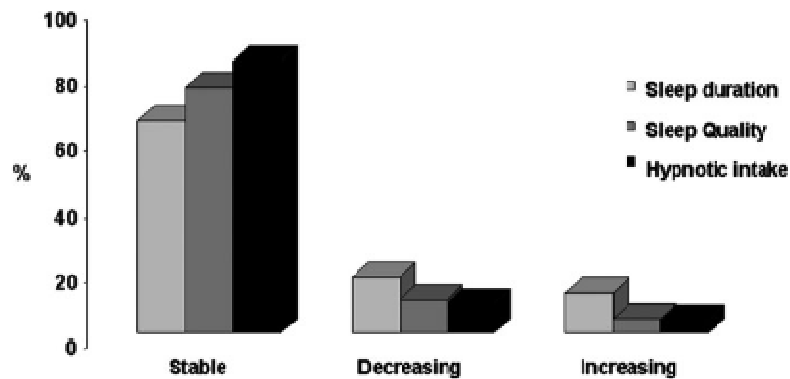


FIG. 2. Sleep duration, sleep quality and the use of hypnotics according to the longitudinal direction of changes.

To determine whether some clinical and polygraphic data at baseline might have affected the degree of changes in sleep duration and quality, multiple logistic regression was performed between the degree of sleep changes and sex, AHI, ODI, BMI, hypnotic intake, and the presence of anxiety and depression (Table 3). None of these variables at baseline significantly affected the evolution of perceived sleep quality or duration at follow-up; the anxiety and depression scores showed a trend toward being higher in the worsened group, however without statistical significance.

T3c

Discussion

This study was novel research examining the changes over time in self-reported sleep, hypnotic intake, and diurnal consequences in a healthy elderly population without complaints of insomnia. The first interesting finding was that approximately 53% of our population reported good sleep at the first examination, suggesting that elderly subjects with-

out health problems are unlikely to report sleep problems and insomnia. Second, despite a slight but significant deterioration in sleep quality at follow-up, the size of the reported decrease was relatively small, with 65% or more of the subjects reporting stability in sleep duration, sleep quality, and hypnotic medication, as well as in daytime functioning. Last, the changes in sleep perception were independent of factors that might have affected sleep, such as the presence of SBD, anxiety or depression, and sex. This finding in our healthy elderly suggests that the variation in sleep perception and the reported rise in insomnia complaints in the elderly population are more modulated by external or lifestyle factors affecting perceived health than by age-related changes in sleep.

Several studies have shown that sleep-related complaints are common among older subjects compared to younger people, with approximately 65% of adults older than 65 years old reporting insomnia symptoms.<sup>42</sup> These disturbances have been explained by age-related changes in sleep need and structure,<sup>15</sup> including more sleep fragmentation,

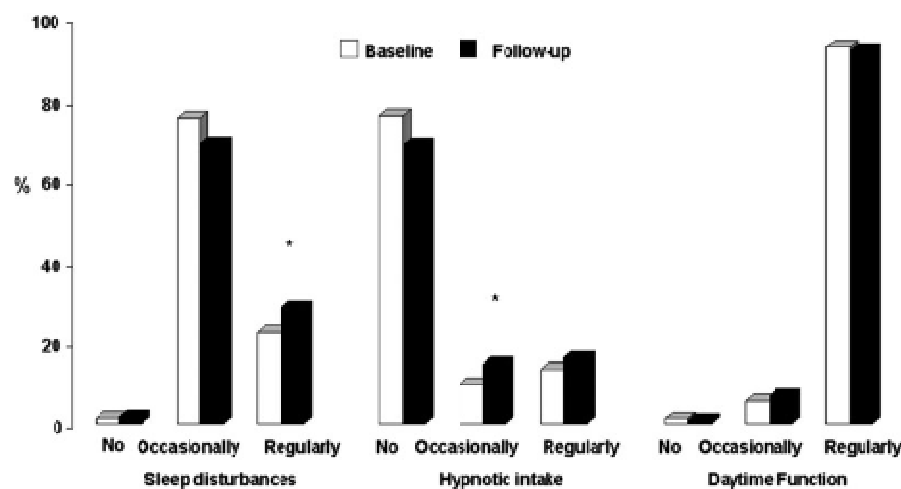


FIG. 3. Longitudinal changes in the use of hypnotics, sleep disturbances, and daytime consequences. The  $\chi^2$  value = chi-squared test; (\*)  $p < 0.001$ .

Table 3. Multivariate Logistic Regression Showing the Longitudinal Association Between the Degree of the Change of Perceived Sleep Quality and Explorative Baseline Characteristics: The Stable Condition Is Considered As the Constant Variable Reference Group

Explorative variables	Worsened condition			Improved condition		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Gender male	0.55	[0.24–1.28]	0.16	0.78	[0.36–1.69]	0.53
Body mass index <sup>a</sup>	1.02	[0.88–1.17]	0.81	1.11	[0.99–1.24]	0.05
Oxygen desaturation index <sup>b</sup>	0.94	[0.86–1.02]	0.12	1.00	[0.93–1.08]	0.88
Apnea plus hypopnea index <sup>c</sup>	1.03	[0.98–1.07]	0.23	0.97	[0.93–1.08]	0.34
Anxiety <sup>d</sup>	2.10	[0.92–4.79]	0.08	1.58	[0.73–3.43]	0.24
Depression <sup>e</sup>	3.17	[0.95–10.59]	0.06	1.31	[0.31–5.49]	0.71
Epworth Sleepiness Score <sup>f</sup>	0.67	[0.21–2.18]	0.50	1.06	[0.97–1.03]	0.19
Hypnotic intake, yes	1.37	[0.53–3.52]	0.51	0.24	[0.07–0.84]	0.02

<sup>a</sup>Expressed in kg/m<sup>2</sup> and centered at the mean value.

<sup>b</sup>Oxygen desaturation Index > 15.

<sup>c</sup>Apnea plus hypopnea Index > 15.

<sup>d</sup>Based on the Goldberg scale with a score above 4 points.

<sup>e</sup>Based on the Pichot QD2A questionnaire with a score above 6 points.

<sup>f</sup>Based on the Epworth Sleepiness Score questionnaire with a score above 10 points.

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; odds ratios significant at p < 0.05.

earlier awakening, less slow-wave sleep, and circadian advancement.<sup>43–45</sup> However, in a large study including more than 30,000 adults,<sup>46</sup> the authors found that participants aged older than 65 years old reported similar rates of poor sleep quality and a poor sense of well-being, compared to subjects younger than 65 years old. In addition, Buysse and colleagues<sup>47</sup> found that 68% of healthy older adults rated their subjective sleep as “good.” Similarly, Vitello and co-workers<sup>48</sup> reported that elderly people without medical or psychiatric diseases did not complain of sleep problems. A study comparing sleep satisfaction among young and elderly subjects reported that elderly subjects reported greater satisfaction with their sleep, compared to young adults.<sup>49</sup> More recently, Grandner and co-workers,<sup>27</sup> examining a large population of 155,877 participants, found that advancing age was not associated with increased self-reported sleep disturbances and fatigue or lack of energy, confirming that sleep problems and the course of sleep quality in the elderly are mediated by other factors beyond physiological sleep changes.<sup>50</sup>

In agreement with these data, the first finding of our study was that 53% of our subjects defined themselves as good sleepers and 61% had normal sleep durations at the first evaluation. Interestingly, the self-perception of sleep affected neither the ESS nor the presence of daytime dysfunction, stressing again the role of medical and environmental factors affecting health status and well-being in the reported fatigue, tiredness, and sleepiness of the elderly.<sup>47</sup>

Second, although an increase in subjects reporting bad sleep was found in our sample 3 years later, the degree of the changes was slight, indicating a lack of significant and worse sleep deterioration with aging.

An interesting point raised from this study is that the self-evaluation of sleep by some questionnaires, such as the PSQI, yields information about several measurements of sleep, including sleep latency, total sleep time, and sleep quality or satisfaction, which reflect a subjective global appraisal of several nights of sleep. Moreover, the consistency of the sleep perception in our elderly population across evaluations stresses the validity of the PSQI in the

longitudinal assessment of sleep perception, as well as the application of this tool in epidemiological studies on aging.

Strengths and limitations of the study

The first strength of our study was that our participants were recruited from a community-dwelling population, and strict exclusion criteria were applied, ensuring a homogeneous age (>65 years) and educational level (11 years), with the exclusion of subjects with neurodegenerative diseases, as confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) evaluation, and the lack of treatment for sleep disorders, such as restless leg syndrome and sleep apnea, at baseline and follow-up. These exclusion criteria were chosen to obtain a sample of participants who were physically functional and without other medical problems that could affect sleep.

This study, alternatively, suffered from limitations inherent to longitudinal design. First, compared to the population at study entry, the sample completing the PSQI questionnaire at baseline and follow-up was smaller, not allowing us to draw stronger conclusions. Second, we used a questionnaire to assess sleep duration and quality that did not allow for the estimation of sleep structure and that did not differentiate time asleep from time in bed or estimate the number and duration of naps. Although actigraphy might be considered a simple method to assess sleep structure better,<sup>51</sup> researchers agree that self-estimation of sleep by specific questionnaires, such as sleep diaries<sup>52</sup> or the PSQI,<sup>30</sup> are useful methods for assessing subjective sleep and sleep disturbances in large samples.

In conclusion, our data demonstrate that, in a healthy elderly population, self-reported sleep estimations did not reveal a large number of sleep complaints, suggesting that older adults are likely to have poor and short sleep when medical disease, environmental, and lifestyle factors occur. Moreover, advancing age was not associated with an increase in sleep disturbances, with the majority of our elderly not reporting significant changes in sleep duration, sleep quality, hypnotic intake, or daytime functioning over the long term. Further research directly comparing elderly good

## EVOLUTION OF SELF-REPORTED SLEEP IN THE ELDERLY

7

sleepers to elderly insomniacs is necessary to elucidate the mechanisms implicated in the sleep changes observed with increasing age.

## Acknowledgments

This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Cellule Projet Hospitalier de Recherche Clinique National, Direction de la Recherche Clinique, CHU Saint-Etienne; Appel d'Offre 1998 and Appel d'Offre 2002) and by a grant from the "L'Association de Recherche SYNAPSE" (President, Michel Segura).

## Author Disclosure Statement

This was not an industry-supported study. None of the authors declares any financial conflicts of interest.

## References

1. Ancoli-Israel S, Cooke JR. Prevalence and comorbidity of insomnia and effect on functioning in elderly population. *J Am Geriatric Soc* 2005;53:S264—S271.
2. Kyl SD, Morgan K, Espie CA. Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Med Rev* 2010;14:69–82.
3. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C, Riemann D. Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disorders* 2011;135:10–19.
4. Driscoll HC, Serody L, Patrick S, Maurer J, Bensasi S, Houck PR, Mazumdar S, Nofzinger EA, Bell B, Nebes RD, Miller MD, Reynolds CF 3rd. Sleeping well, aging well: A descriptive and cross sectional study on sleep in "successful agers" 75 and older. *Am J Geriatric Psychiatry* 2008;16:74–82.
5. Fagard RH, Calis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55–61.
6. Ferrie JE, Shipley MJ, Cappuccio FP, Brunner E, Miller MA, Kumari M, Marmot MG. A prospective study of change in sleep duration: Associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep* 2007;30:1659–1666.
7. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: A 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med* 2002;251:207–216.
8. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, Punjabi NM. Association of usual sleep duration with hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2006;29:1009–1014.
9. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammitt GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: Analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833–839.
10. Meisinger C, Heier M, Lowel H, Schneider A, Doring A. Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Sleep* 2007;30:1121–1127.
11. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27:1255–1273.
12. Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and abnormal sleep in the elderly. *Hand Clin Neurol* 2011;98:653–665.
13. Bliwise DL. Normal aging. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principals and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Sanders, Philadelphia, PA, 2005, pp. 24–38.
14. Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res* 2013;131:302–310.
15. Stepnowsky C, Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in seniors. *Sleep Med Clin* 2008;3:281–293.
16. Dijk JA, Groeger NS, Deacon S. Age related reduction in sleep propensity and nocturnal slow wave sleep. *Sleep* 2010;33:211–223.
17. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995;18:425–432.
18. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adults: A mini review. *Gerontology* 2010;66:181–189.
19. Mazzoccoli G, Vendemiale G, La Viola M, De Cata A, Carughi S, Greco A, Balzanelli M, Tarquini R. Circadian variations of cortisol, melatonin and lymphocyte subpopulations in geriatric age. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:289–296.
20. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res* 2004;56:497–502.
21. Schmidt C, Peigneux P, Cajochen C. Age-related changes in sleep and circadian rhythms: Impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Front Neurol* 2012;3:118.
22. Klerman EB, Dijk DJ. Age-related association reduction in the maximal capacity for sleep-implications for insomnia. *Curr Biol* 2008;18:1118–1123.
23. Foley DJ, Monjan A, Aimonick EM, Wallace RB, Blazer DG. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: An epidemiological study of 6,800 person over three years. *Sleep* 1999;22:S366–S372.
24. Stranges S, Tigbe W, Gomez-Olivé FX, Thorogood M, Kandala NB. Sleep problems: an emerging global epidemic? Findings from the INDEPTH WHO-SAGE study among more than 40,000 older adults from 8 countries across Africa and Asia. *Sleep* 2012;35:1173–1181.
25. Marquié JC, Folkard S, Anisau D, Tucker P. Effects of age, gender and retirement on perceived sleep problems: Results from the VISAT combined longitudinal and cross-sectional study. *Sleep* 2012;35:1115–1121.
26. Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med* 2009;10:7–11.
27. Grandner MA, Martin JL, Patel NP, Jackson NJ, Gehrman PR, Pien G, Perlis ML, Sha D, Weaver T, Gooneratne PR. Age and sleep disturbances among American men and women: Data from the US behavioral risk factor surveillance system. *Sleep* 2012;35:395–406.
28. Barthélémy JC, Pichot V, Dauphinaud V, Celler S, Laurent B, Garcin A, Maudoux D, Kerleroux J, Lacour JR, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: The "PROOF" Study. *Neuroepidemiology* 2007;29:18–28.
29. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument

- for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
30. Spira AP, Beaudreau SA, Stone KL, Kezirian EJ, Lui L-Y, Redline S, Ancoli-Israel S, Ensrud K, Stewart A. Reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth sleepiness scale in older men. *J Gerontol Biol Sci Med* 2012;67A:433–439.
  31. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider JL, Cauley JA, Hillier TA, Fink HA, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures Group. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women. *J Gerontol Med Sci* 2006;61:405–410.
  32. Vozoris NT. The relationship between insomnia symptoms and hypertension using United States population-level data. *J Hypertens* 2013;31:663–671.
  33. Ferrie JE, Shipley MJ, Cappuccio FP, Brunner E, Miller MA, Kumari M, Marmot MG. A prospective study of change in sleep duration: Associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep* 2007;30:1659–1666.
  34. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010;33:585–592.
  35. Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AMW, Kromhout D, Van den Berg JF, Verschuren WMM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: The MORGEN study. *Sleep* 2011;34:1487–1492.
  36. Pichot P, Brun JP. Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions. *Ann Med Psychol* 1984;142:862–865.
  37. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297:897–899.
  38. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–545.
  39. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737–747.
  40. Pavlova MK, Duffy JF, Shea SA. Polysomnographic respiratory abnormalities in asymptomatic individuals. *Sleep* 2008;31:241–248.
  41. Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, Kerleroux J, Beauchet O, Celle S, Maudoux D, Pichot V, Laurent B, Barthélémy JC. Cognitive function and sleep-related breathing disorders in a healthy elderly population: The Synapse study. *Sleep* 2010;33:515–521.
  42. Morphy H, Dunn KM, Lewus M, Boardmann HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: A longitudinal study in a UK population. *Sleep* 2007;30:274–280.
  43. Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:95–103.
  44. Cajochen C, Munch m, Knoblauch V, Blatter K, Wirz-Justice A. Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiol Int* 2006;23:461–474.
  45. Silva EJ, Wang W, Ronda JM, Wyatt JK, Duffy JF. Circadian and wake-dependent influence on subjective sleepiness, cognitive throughput, and reaction time performances in older and young adults. *Sleep* 2010;33:481–490.
  46. Soldatos CR, Allaeert FA, Ohta T, Dikeos DG. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med* 2005;6:5–13.
  47. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991;14:331–338.
  48. Vitiello MV, Moe KE, Prinz PN. Sleep complaints cosegregate with illness in older adults: Clinical research informed by and informing epidemiological studies of sleep. *J Psychosom Res* 2002;53:555–559.
  49. Zilli I, Ficca G, Salzarulo P. Factors involved in sleep satisfaction in the elderly. *Sleep Med* 2009;10:233–239.
  50. Lemola S, Richter D. The course of subjective sleep quality in middle and old adulthood and its relation to physical health. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013;68:721–729.
  51. Grandner MA, Kripke DF, Yoon In-Y, Shawn D. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. *Sleep Biol Rhythms* 2006;4:129–139.
  52. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL. The consensus sleep diary: Standardized prospective of sleep monitoring. *Sleep* 2012;35:287–302.

Address correspondence to:

Magali Saint Martin  
Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice  
CHU Nord - Niveau 6  
F-42055 Saint-Etienne Cedex 2  
France

E-mail: magali.stmartin@orange.fr

Received: June 23, 2013

Accepted: September 14, 2013

## ETUDE 2 (Axe de recherche 3) :

La présence de plaintes de sommeil (Schmutte *et al.*, 2007; Nebes *et al.*, 2009) et de plaintes cognitives sont des éléments très importants à recueillir dans la pratique clinique, si l'on considère qu'elles peuvent, l'une et l'autre, être associées à de moins bonnes capacités cognitives (Jessen *et al.*, 2014). Peu d'études ont cependant traité des relations entre les plaintes portant sur le sommeil (auto-estimation, durée et qualité du sommeil) et les plaintes cognitives dans une population de sujets âgés sans pathologie neurodégénérative tout en prenant en compte, la dépression, l'anxiété, la prise d'hypnotiques et les performances neuropsychologiques objectives.

Deux cent soixante douze volontaires en bonne santé âgés de  $74,8 \pm 1,1$  ans, ont rempli des questionnaires concernant 4 axes : anxiété (Goldberg), dépression (QD2A), fonctionnement cognitif (Mac Nair, EVA) et plaintes de sommeil (Pittsburgh Sleep Quality Index). Chaque participant a réalisé un bilan neuropsychologique global comprenant : MMS, Trail Making Test A & B, Stroop, fluences verbales, similitudes et code (WAIS-III), épreuve de rétention visuelle de Benton et épreuve de rappel libre/rappel indicé-16 items.

Les scores moyens de plaintes sont de 6,6 ( $\pm 3,5$ ) au PSQI, de 27,6 ( $\pm 12,0$ ) à la Mac Nair et de 3,1 ( $\pm 2,5$ ) à l'EVA. Les sujets ont été classés en 2 groupes, le groupe des "bons dormeurs" (BD, PSQI  $< 5$ , n = 116) et le groupe des "mauvais dormeurs" (MD, PSQI  $\geq 5$ , n = 156). La plainte cognitive est corrélée à la plainte de sommeil (analyse monovariée). Cette corrélation disparaît dans une analyse multivariée (anxiété, dépression). Les sujets n'ont pas de difficultés cognitives mais les MD sont significativement moins performants dans les épreuves suivantes : MMS, Benton, TMT-A dans une analyse monovariée et uniquement pour le TMT-A dans une analyse multivariée. Les hypnotiques influencent significativement les plaintes cognitives (Mac Nair) et les scores du MMS, du Stroop et du TMT-A (analyses mono et multivariées).

Cette seconde étude nous a permis de mettre en évidence : 1) une absence d'altérations cognitives significatives chez des sujets âgés sains qui ont une plainte de qualité de sommeil, hormis pour un test chronométré, le TMT-A. Ceci pourrait traduire de discrets troubles attentionnels : difficultés de mobilisation de l'attention dans une tâche monotone et maintien de celle-ci dans des tâches plus complexes et coûteuses en ressources (TMT-B, code, récupération RL/RI-16) ; 2) Les plaintes (sommeil, cognition) dépendent du niveau d'anxiété,

de dépression et de la prise d'hypnotiques, ce qui confirme qu'elles reflètent en premier lieu le ressenti subjectif qu'a le sujet de son fonctionnement, en général.

**En conclusion**, cette seconde étude a permis d'infirmier l'hypothèse selon laquelle la présence de plaintes de sommeil pourrait constituer un possible marqueur du vieillissement cognitif ; la prise d'hypnotiques et l'état anxiodépressif des participants étant des éléments cliniques plus déterminants. De façon plus étonnante, cette étude a rapporté peu de corrélations entre la présence de plaintes cognitives et les performances cognitives objectives de cette population. Cependant, le *design* transversal de cette analyse limite la détermination de la valeur pronostique des plaintes cognitives sur le vieillissement cognitif ultérieur. L'analyse longitudinale de la valeur pronostique des plaintes cognitives est un des objectifs principaux de l'étude 3 de cet axe de recherche.

😊 *Les points forts* de cette étude sont incontestablement : 1) la prise en compte de variables telles que l'état anxiodépressif, la prise d'hypnotiques et la présence d'un SAOS qui sont des variables confondantes précédemment rapportées dans les études des liens entre plaintes de sommeil et performances cognitives ; 2) l'homogénéité de la population en âge à l'inclusion de l'étude ; 3) l'inclusion d'une population sans pathologies neurodégénératives.

🤔 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) son *design* d'analyse transversal ; 2) une méthode d'analyse statistique (test par test) différente de celle utilisée dans l'étude sur l'impact du SAOS sur le vieillissement cognitif (regroupement des tests par domaine) limitant l'interprétation que nous pourrions faire d'une fragilité du vieillissement des capacités attentionnelles liée à la présence d'un SAOS ou d'une mauvaise qualité du sommeil ressentie.

## Original Article

Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects?  
The Proof cohortMagali Saint Martin<sup>a,b</sup>, Emilia Sforza<sup>a</sup>, Jean Claude Barthélémy<sup>a</sup>, Catherine Thomas-Anterion<sup>b</sup>,  
Frédéric Roche<sup>a</sup><sup>a</sup>Department of Clinical Physiology and Exercise, Pole NOL, CHU and Faculty of Medicine of Saint-Etienne, UJM and PRES University of Lyon, France<sup>b</sup>Department of Neurology, Neuropsychology Unit CMRR, CHU Saint-Etienne, France

## a r t i c l e i n f o

## Article history:

Received 10 April 2012

Received in revised form 12 June 2012

Accepted 21 June 2012

Available online 6 August 2012

## Keywords:

Elderly

Pittsburgh Sleep Quality Index

Cognitive complaints

Neuropsychological performance

Anxiety

Depression

Sleep medication

## a b s t r a c t

**Objective:** Some epidemiological data are available on the association between sleep duration and sleep quality, sleep complaints, and the aging related cognitive impairment in the elderly. In this study we examined a large sample of healthy elderly subjects to assess the relationship between sleep quality, subjective cognitive complaints, and neuropsychological performance.

**Methods:** A total of 272 elderly subjects (mean age  $74.8 \pm 1.1$  years) were recruited from a population-based cross-sectional study on aging and cardiovascular morbidity. All subjects filled in self-assessment questionnaires evaluating cognitive function, anxiety, depression, sleep-related parameters, and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Ambulatory polygraphy and extensive neuropsychological tests were also performed. Based on the total PSQI score, subjects were classified as good sleepers (GS, PSQI < 5,  $n = 116$ ) and poor sleepers (PS, PSQI  $\geq 5$ ,  $n = 156$ ).

**Results:** Poor sleep did not affect the subjective cognitive function score, subjective cognitive impairment being mainly related to anxiety, depression, and sleep medication intake. No significant differences were seen between GS and PS in any of the objective cognitive function tests except for the Trail Making Test A (TMA-A), processing speed being longer in the PS group ( $p < 0.001$ ). Neither the presence of sleep-related breathing disorders nor gender affected cognitive performance.

**Conclusions:** Our results suggest that in healthy elderly subjects, subjective sleep quality and duration did not significantly affect subjective and objective cognitive performances, except the attention level, for that the interference of sleep medication should be considered.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Age-related cognitive deficits are highly prevalent among the elderly [1–3] and can precede neurodegenerative disease [4]. Although this cognitive impairment might be the result of interaction between quantitative and qualitative variations in lifestyle [5], compensation mechanisms [6], depression [7], and anxiety [8], the amount, timing, and quality of sleep should also be considered. It is well known that aging is accompanied by profound changes in sleep [9,10], including more sleep fragmentation, earlier

awakening, less slow-wave sleep and circadian advancement [11–13], which together affect neuropsychological performance [14–16]. Based on the use of specific questionnaires, such as the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [17], older people often complain of short sleep duration, 40–60% reporting insomnia [14] and poor sleep quality [18]. Moreover, certain primary sleep disorders [19], such as sleep-disordered breathing (SDB) [20] and restless legs and periodic limb movements syndrome [21] increase with age, and have been shown to induce cognitive dysfunction [22,23]. Previous reports have demonstrated that not only sleep duration but also sleepiness [24], napping [25], and timing of sleep [26] may affect cognition and contribute to poorer cognitive performance in the elderly.

The results of the few studies that have analyzed the association between sleep duration and quality and cognitive function in the elderly are contradictory. In a cross-sectional study in older adults aged 60 years [27], daytime sleepiness and short sleep duration were associated with attention deficit, while longer sleepers showed difficulties in orientation. Tworoger et al. [28] observed

Abbreviations: AHI, apnea-hypopnea index; ESS, Epworth sleepiness scale; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; MMSE, Mini Mental State Examination; OSA, obstructive sleep apnea; PROOF cohort, the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events study; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SDB, sleep-disordered breathing; TMT, Trail Making Test; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.

Corresponding author at: Department of Clinical Physiology, EFCR, CHU Nord – Level 6, F–42055 Saint-Etienne Cedex 2, France. Tel.: +33 4 77 82 83 00; fax: +33 4 77 82 84 47.

E-mail address: [magali.stmartin@orange.fr](mailto:magali.stmartin@orange.fr) (M. Saint Martin).

1389-9457/\$ - see front matter © 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.021>



that shorter sleepers achieved poorer performances with respect to some cognitive functions, whereas Blackwell et al. [29] did not find any association between sleep duration and cognitive dysfunction in older women.

The discrepant results obtained in the various studies may be explained by differences in the populations included, i.e., younger vs. older elderly persons, and the assessment of cognitive function, i.e., limited vs. extensive cognitive testing, individual differences in subjective or objective sleep quality and duration, and the interference of other factors affecting cognition.

The aim of the study reported here was to investigate whether subjective sleep quality, as assessed by the validated PSQI, was associated with subjective and objective cognitive function in a large sample of healthy elderly subjects in whom the absence of dementia or a neurological dysfunction had been confirmed by an extensive battery of cognitive tests and by magnetic resonance imaging (MRI). This association was controlled for the effects of confounding factors such as gender, presence of SDB, use of sleep medication, and depression or anxiety symptoms. In this way, we could truly assess the relationship between sleep quality and cognition in the elderly and the impact of other factors on this association.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Participants

Participants were selected from the population included in the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) trial, an ongoing study on the prognostic value of autonomic nervous system activity indicators on cerebrovascular and cardiovascular morbidity and mortality [30]. This population comprised 1011 subjects recruited from 2001 to 2003 amongst the inhabitants of the city of Saint-Etienne, France, and aged 65 years or older at inclusion. A clinical interview, neurological and cardiovascular examinations, and cerebral magnetic resonance imaging (MRI) allowed exclusion of myocardial infarction, heart failure, stroke, and previous dementia or neurological disorders in the study sample. The participants in the PROOF trial were also invited to participate in an ancillary study, the SYNAPSE study, addressing the association between SDB, assessed by at-home polygraphy and cardiovascular and cerebrovascular morbidity. At the fourth clinical assessment performed between 2009 and 2011, subjective sleep quality and duration were evaluated by means of the PSQI questionnaire. For this study, we screened 291 subjects included in the SYNAPSE study who had undergone clinical assessment, MRI, neuropsychological assessment, polygraphic recording, and who had filled in the questionnaires, with a delay between evaluations from one and nine months.

Nineteen of these patients were excluded on the basis of the following criteria: a non-complete Pittsburgh questionnaire return ( $n = 5$ ), initiation of a continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea (OSA) ( $n = 7$ ), and diagnosis of a new neurological disorder ( $n = 7$ ). The final study population comprised 272 subjects, aged  $74.8 \pm 1.1$  years.

The PROOF and SYNAPSE studies were approved by the local Ethics Committee (CCPRB Rhone-Alpes Loire) and all subjects gave their written consent to participation in these studies.

### 2.2. Self-assessment of sleep

Sleep quality was assessed by the French version of the PSQI [31], which assesses subjective sleep quality, quantitative sleep-wake parameters, i.e., sleep latency, sleep duration and sleep efficiency over the preceding month, as well as hypnotic use. A global

PSQI score ranging from zero to 21 was calculated, higher scores indicating worse sleep. The responses to the 19 questions of the questionnaire are scaled into seven component scores (subjective sleep quality [C1], sleep onset latency in minutes [C2], sleep duration in hours [C3], percentage sleep efficiency (time spent asleep divided by the time spent in bed) [C4], sleep disturbances (such as awakenings from sleep due to discomfort or bad dreams) [C5], use of sleep medication [C6], and daytime dysfunction [C7]). These seven components are weighted equally on a 0–3 continuous scale. Participants were divided into two groups based on their total PSQI score: good sleepers (GS) with a score of less than five and poor sleepers (PS) with a score of five or more. This threshold was established according to previously published data [17].

### 2.3. Neuropsychological measures

#### 2.3.1. Self-assessment of cognitive function

Cognitive function was self-assessed using the short form of the French version of the Mac Nair scale [32]. This self-rating scale is designed to explore cognitive difficulties in everyday life and consists of 26 questions that essentially assess memory and attention difficulties in daily life activities over a period of three weeks. Each item is scored on a five-point scale according to its frequency (from “never” (zero points) to “very often” (four points)). The total score ranges from zero to 104 points. Cognitive function was also evaluated using a visual analogue scale (VAS). Subjects were asked to assess the change in their memory capacity over the past five years by making a mark across a line extending from a score of zero (no change) to a score of 10 (very substantial change).

#### 2.3.2. Objective assessment of cognitive function

To achieve a broad characterization of the patients' cognitive abilities, a large battery of psychometric tests was administered in the same order to all subjects. These neuropsychological tests, details of which have been described previously [24], included:

- the Mini Mental State Examination (MMSE) [33], which assesses intellectual efficiency. This 30-item test measures various cognitive components including orientation, attention, immediate and short-term recall, language, and the ability to follow commands, with possible scores ranging from zero to 30. To calculate the means and standard deviation we followed the criteria previously published [34].
- the Grober and Buschke Selective Reminding Test [35], which reflects verbal memory episodic functioning and evaluates various memory processes, including encoding, free recall, and storage. The test comprises three successive free and cued recall trials of a 16-word list, followed by a recognition task in which the target words are presented among distracting elements. Delayed recall of the list is then requested 20 min later. Four measures were used in the following analyses: total immediate recall, recognition score, total delayed recall, and free delayed recall. Means and standard deviation for each trial and condition were calculated according to Van der Linden et al. [35].
- the Benton Visual Retention Test (form C) [36], assessing the visuospatial working memory. This test uses 15 stimulus cards and 15 multiple choice cards. Subjects are shown each card for 10 s, and are then asked to choose the initial figure among four options. Possible scores range from zero to 15. Norms for this test in an elderly population derived from the PAQUID study [34].
- the Trail Making Test A and B [37], assessing attention and speed of exploration (in part A), and also shifting capacity in part B. Part A consists in connecting randomly located letters in alphabetical order as fast as possible. In the second

part (B), the task consists in alternately connecting numbers and letters in their respective sequences. Norms for each test were followed according to published data [38].

- the code test from the Wechsler Adult Intelligence Scale third version (WAIS-III) battery [39], a timed speed test, assessing processing speed, as well as shifting and rule maintenance capacities. The subject has to allocate each of an array of numbers to its corresponding sign (code) shown at the top of the page. The score attributed is the number of signs correctly reported within 2 min, the maximum being 133 [34].
- the similarity test from the Wechsler Adult Intelligence Scale third version (WAIS-III) [41], evaluating abstract reasoning ability and semantic knowledge. In this test, subjects are asked to explain in what way two items are similar (e.g., “dog-lion”), nineteen pairs of words being presented. Possible scores range from 0 to 33 according to the WAIS-III manual [41].
- the Stroop Test [40], designed to investigate inhibition processes. This test uses three color-printed cards. The color subtask consists of naming the colors of dots printed on the card; the word subtask consists of stating the names of colors written in black; in the color-word subtask, assessing inhibition abilities, the subject is presented with a card displaying the names of colors printed in contrasting colored inks. The subject has to ignore the meaning of the word and to name the ink color as quickly as possible. Norms for each condition were calculated according to Golden study [41].
- the Alphabetic Fluency and Category Fluency Tasks, exploring the integrity of semantic memory and strategic processes in word retrieval from memory. In these tasks, participants are instructed to generate verbally as many words as possible that begin with a particular letter and that designate items that belong to a particular category, respectively, within a 2 min period. The scores attributed correspond to the total number of correct words listed in each case [42]. In our study, participants were requested to generate words beginning with the letter “p” in the first task and words designating animals in the second tasks.

#### 2.4. Other measures

##### 2.4.1. Sleepiness

The impact of sleepiness during the day was evaluated using the Epworth sleepiness scale (ESS) [43], a four-grade scale ranging from zero (no chance of napping) to three (high chance of napping) in eight different situations, giving a maximum score of 24. The presence of excessive daytime sleepiness was retained for a score >10.

##### 2.4.2. Anxiety and depression

Depressive symptomatology was measured using the Pichot (QD2A) questionnaire [44], comprising 13 questions. QD2A scores ranged from zero to 13 points, and subjects with a score >7 were considered as having depressive symptoms. Anxiety was assessed using the French version of the Goldberg scale [45], a nine-item scale with scores ranging from zero to nine. Individuals with a score >4 were considered to be suffering from anxiety.

##### 2.4.3. Ambulatory respiratory polygraphy

All subjects underwent a full night of at-home polygraphic recording, with time in bed scheduled from 10:00–11:00 p.m. to 6:00–7:00 a.m., which represented their average sleep period. This nocturnal unattended home-sleep study employed a polygraphic system (HypnoPTT, Tyco Healthcare, Puritan Bennett) recording

the following parameters: sound measurement, electrocardiogram, pulse transit time, R-R timing, airflow according to nasal pressure, respiratory effort and body position. Oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) was measured by pulse oximetry. An apnea-hypopnea index (AHI) >15 with at least 85% of events scored as obstructive was considered diagnostic of SDB [46].

#### 2.5. Statistical analyses

The subjects' characteristics were summarized as means ± SD for continuous variables and as counts for categorical variables. An unpaired Student's *t* test was used to assess differences in PSQI score, subjective cognitive scores and neuropsychological test values between men and women and between poor and good sleepers. The Cohen's *d* size effect was calculated for variables differing between groups. To investigate the determinants of the subjective and objective cognitive scores, Pearson's correlation and multiple regression analyses were performed to establish which diurnal or nocturnal factors affected cognitive performance. All regression models were adjusted for confounding variables such as gender, AHI, anxiety, depression and use of sleep medication. All statistical analyses were conducted using the SPSS statistical software package (SPSS for Windows, version 12.0; SPSS, Chicago, IL, USA). After correction for multiple comparisons, two-tailed *p* values <0.05 were considered to indicate statistical significance.

### 3. Results

#### 3.1. Clinical characteristics and behavioral data

The characteristics of the entire study population, as well as according to gender and quality of sleep (poor sleepers [PS]: *n* = 156 vs. good sleepers [GS]: *n* = 116), are shown in Fig. 1 and Table 1.

The mean age of the study population as a whole was 74.8 ± 1.1 years, the mean ages of GS and PS being similar. The sample included a higher proportion of women (71%) than men (29%), the overall mean duration of education being 11.3 ± 2.8 years. The mean AHI and ESS scores were respectively 14.9 ± 12.3 and 5.5 ± 3.8, significantly higher in men than in women (*p* < 0.001). In the total population, the mean depression score was 2.8 ± 2.8 and the mean anxiety score was 3.1 ± 2.7, significantly higher anxiety and depression scores being observed in women compared to men (*p* < 0.001) (Fig. 1, upper panel) and in PS compared to GS (*p* < 0.001) (Table 1). A total of 99 participants (36.4%) presented an anxiety syndrome and 30 participants (11%) a depressive syndrome.

#### 3.2. Self-assessment of sleep

Overall, the mean PSQI was 6.6 ± 3.5, being significantly higher in women than in men (*p* < 0.001) (Fig. 1, upper panel). The subjective sleep estimation indicated a mean sleep duration of 7 h (range 3–11 h) with a mean sleep latency of 26.1 min (range 1–240), similar values being seen in men and women. A sleep latency greater than 30 min was declared by 16% of subjects and a sleep duration of less than 5 min by 10%. No differences between PS and GS were seen with respect to subjective sleep duration (*p* = 0.77) or sleep latency (*p* = 0.29). Occasional or chronic use of sleep medication was reported by 93 (34%) subjects, with daily intake in 13% of cases.

#### 3.3. Self-assessment of cognitive function

Subjective evaluation of cognitive complaints showed a mean score of 27.6 ± 12 on the Mac Nair scale and a mean VAS score of

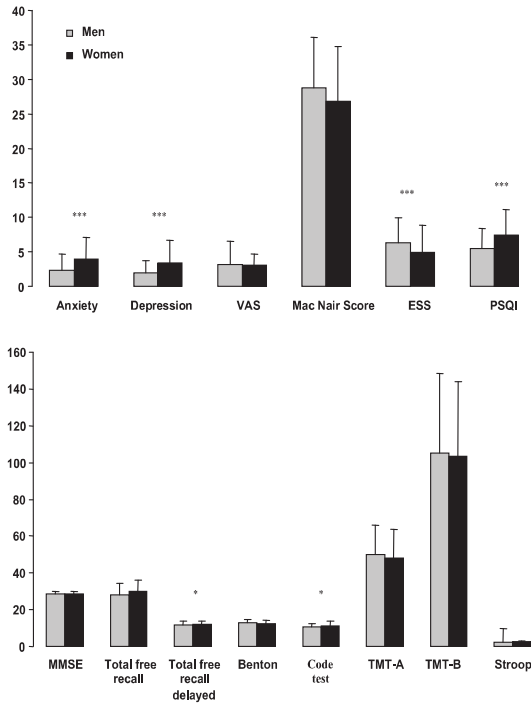


Fig. 1. Subjective characteristics of sleep, cognitive complaints, neuropsychological performances, anxiety and depression scales according to gender. Women had higher values at anxiety, depression and PSQI without differences in cognitive scores. VAS, Visual Analogue Scale; ESS, Epworth sleepiness scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT, Trail Making Test. \**p* < 0.05, \*\*\**p* < 0.001.

3.1 ± 2.5 (Table 1), both within the normal range. The mean scores were similar in women and men (*p* = 0.41 for the Mac Nair Scale score; *p* = 0.11 for the VAS score) as well as in PS compared to GS (*p* = 0.11 for the Mac Nair Scale score; *p* = 0.27 for the VAS score) (Table 1).

3.4. Objective assessment of cognitive function

The mean scores achieved in the cognitive function tests by the entire study population and by GS and PS separately are reported in Table 2. No significant differences were found between PS and

GS in any of the cognitive function tests except the Trail Making Test Part A, speed of exploration being longer in PS (mean: 51.5 ± 16.8) than in GS (mean: 45.1 ± 13.5) with a medium level of the Cohen's *d* size effect of 0.44 and a *r* of 0.22. Despite significant differences these values were within the normal range for both groups. No differences were found between men and women with respect to any of the objective neuropsychological variables, with the exception of free delayed recall scores in the FCSRT (*p* = 0.03) and standardized scores in the WAIS-III code test (*p* = 0.03), higher scores being achieved by women (Fig. 1, lower panel).

To assess whether the presence of SDB affected cognitive function we compared the 101 subjects presenting SDB (mean AHI: 26.2 ± 12) to the 149 subjects without SDB (mean AHI: 7.3 ± 4). These two groups did not differ with respect to any of the clinical, questionnaire, or neuropsychological test scores, except for the FCSRT immediate free recall score, which was significantly lower in the subjects with SDB (*p* = 0.04).

To determine which factors might affect cognitive function, a correlation analysis was conducted to measure the strength of the associations between subjective and objective cognitive performance scores, PSQI, ESS score, sleep duration, latency and quality, and use of sleep medication (Table 3). No statistically significant correlation was seen between the reported sleep duration and sleep latency and any of the other variables. A significant correlation was found between PSQI and Mac Nair Scale score, anxiety and depression scores, MMSE score, Benton Visual Retention Test score, and TMT-A speed score. Subjective cognitive function, as assessed by the Mac Nair Scale score, was negatively correlated with MMSE score and FCSRT total free recall score and positively correlated with anxiety and depression scores. There was a significant correlation between reported intake of sleep medication and PSQI, anxiety score, depression score, MMSE score, TMT-A speed score, Stroop test score, and subjective cognitive complaints score. A statistically significant negative relationship was seen between the MMSE score and anxiety score (*r* = 0.19, *p* = 0.002), depression score (*r* = 0.15, *p* = 0.04), PSQI (*r* = 0.14, *p* = 0.03) and Mac Nair Scale score (*r* = 0.12, *p* = 0.04).

Multiple regression analysis after adjustment for relevant confounding variables, i.e., gender, sleep medication intake, and presence of anxiety and depression, revealed that the subjective evaluation of cognitive function was related to depression score (*p* < 0.001) and gender (*p* = 0.002), women having a greater tendency to both depression and cognitive complaints. When the same variables were entered into a regression analysis with TMT-A speed score and MMSE score as dependent variables, only use of sleep medication (*p* = 0.03) was found to affect the variance of these cognitive function scores.

Table 1 Demographic and behavioral characteristics of the total study population and the subgroups defined according to sleep quality (mean ± SD).

	Total population (n = 272)	Good sleepers (n = 116)	Poor sleepers (n = 156)	P-value
Age, yrs	74.8 (1.1)	74.7 (1.1)	74.8 (1.1)	0.30
Education, yrs	11.3 (2.8)	11.0 (2.4)	11.5 (3.1)	0.14
ESS	5.5 (3.8)	5.6 (3.7)	5.5 (3.9)	0.87
AHI n/h	14.9 (12.3)	15.6 (13.3)	14.4 (11.4)	0.46
Anxiety score	3.2 (2.7)	2.1 (2.2)	4.0 (2.9)	<0.001
Depression score	2.8 (2.8)	1.9 (1.9)	3.4 (3.2)	<0.001
Mac Nair score	27.6 (12.0)	26.2 (10.6)	28.6 (12.9)	0.11
VAS score	3.1 (2.5)	3.3 (3.3)	2.9 (1.7)	0.27
Sleep duration, h	6.9 (1.3)	7.0 (1.3)	6.9 (1.3)	0.77
Sleep latency, min	26.1 (29.9)	28.5 (34.5)	24.4 (26.2)	0.29
PSQI total	6.6 (3.5)	3.5 (1.3)	9.0 (2.6)	<0.001

ESS, Epworth sleepiness scale; AHI, apnea-hypopnea index; VAS, Visual Analogue Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; P-values, Student's t-test between Good (PSQI scores < 5) and Poor (PSQI > 5) sleepers.

Table 2  
Scores of cognitive function tests in the total study population and in the subgroups defined according to PSQI (mean ± SD).

	Total population (n = 272)	Good sleepers (n = 116)	Poor sleepers (n = 156)	P-value
MMSE score	28.5 (1.3)	28.7 (1.3)	28.4 (1.5)	0.11
FCSRT				
Total immediate recall	15.3 (1.0)	15.2 (1.1)	15.3 (0.9)	0.46
Sum of free recall	29.2 (6.2)	28.9 (0.6)	29.4 (5.8)	0.50
Total recall	46.0 (3.1)	45.7 (3.9)	46.3 (2.4)	0.15
Free delayed recall	11.8 (2.5)	11.8 (2.6)	11.8 (2.5)	0.99
Total delayed recall	15.7 (0.8)	15.6 (1.0)	15.7 (0.8)	0.50
Recognition score	15.9 (0.3)	15.9 (1.4)	15.8 (0.3)	0.23
Benton Visual Retention Test	12.8 (1.5)	12.9 (1.4)	12.6 (1.6)	0.10
Trail Making Test				
Trail making A (speed)	48.9 (15.8)	45.1 (13.5)	15.8 (16.8)	<0.001
Trail making B (speed)	104.0 (41.6)	101.2 (42.5)	106.2 (41.0)	0.32
Stroop Test				
Word score	91.9 (11.6)	91.8 (11.6)	92.0 (11.6)	0.94
Color score	65.3 (10.3)	66.2 (9.7)	64.6 (10.7)	0.19
Color-word score	32.0 (7.9)	32.3 (7.6)	31.8 (8.1)	0.60
Verbal fluency				
Phonemic (number of words)	19.7 (6.3)	19.8 (6.4)	19.6 (6.2)	0.84
Semantic (number of words)	29.5 (7.5)	29.7 (7.8)	29.3 (7.2)	0.60
WAIS-III Similarities Test				
Standardized score	11.7 (2.3)	11.7 (2.3)	11.6 (2.4)	0.84
WAIS-III Code test				
Standardized score	10.9 (2.4)	11.2 (2.3)	10.6 (2.4)	0.07

FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; P-values, Student's t-test between Good (PSQI scores ≤ 5) and Poor (PSQI > 5) sleepers.

Table 3  
Correlation analysis between PSQI and subjective and objective cognitive function scores.

	PSQI	Mc Nair	ESS	Sleep duration	Sleep latency	Sleep quality	Sleep medication
Anxiety	0.46**	0.26**	ns	ns	ns	0.36**	0.37**
Depression	0.37**	0.41**	ns	ns	ns	0.29**	0.31**
Mac Nair scale	0.17**	–	0.23**	ns	ns	ns	0.16**
MMSE	À0.14*	À0.12*	ns	ns	ns	ns	À0.19**
Immediate recall	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Total Free recall	ns	À0.16**	ns	ns	ns	ns	ns
Delayed free recall	ns	ns	ns	ns	ns	À0.14*	ns
Benton Visual Retention Test	À0.16*	ns	ns	ns	ns	0.17**	ns
TMT-A, min	0.17**	ns	ns	ns	ns	ns	0.14*
TMT-B, min	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Stroop interference	ns	ns	ns	ns	ns	ns	À0.18**
Categorical fluency	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Alphabetic fluency	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
WAIS-III similarities test	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
WAIS-III code test	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

AHI, apnea-hypopnea index; ESS, Epworth sleepiness scale; MMSE, Mini Mental State Examination; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index. TMT, Trail Making Test; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.

\* p < 0.05.

\*\* p < 0.01.

#### 4. Discussion

This is a new study examining the association between self-reported sleep, subjective cognitive assessment, and extensive neuropsychological evaluation in a healthy elderly population. The first interesting finding is that complaints of cognitive decline were reported independently of subjective sleep disturbances, good and poor sleepers not differing in any of the subjective and objective cognitive function scores except the TMT-A speed score, the last reflecting a possible attention impairment. Anxiety, depression and sleep medication intake all strongly affected sleep quality and duration, as well as subjective cognitive impairment and some objective cognitive values, suggesting that these variables should be taken into account when appraising self-assessed cognitive impairment.

Epidemiological and clinical reports have suggested a possible association between sleep quality, sleep duration, sleepiness and cognitive dysfunction, an association postulated to be stronger in

the elderly, who often suffer from both disturbed sleep and cognitive impairment. Our results do not support this association, since neither sleepiness, sleep quality, sleep duration, nor the presence of SDB contributed to subjective or objective cognitive impairment. An initial study [47] investigating a large Finnish community population aged over 30 years showed that self-reported short and long sleep duration and fatigue were all associated with objective and subjective cognitive decline, the association being stronger when subjective scores of cognitive function were considered. However, in a separate analysis of 2201 participants who did not report any illness and declared themselves to be in good health, no association was seen between sleep factors and cognitive functions, suggesting a possible impact of other health factors on cognitive dysfunction. In a study conducted in 1026 French subjects aged over 60 years [28], subjects who slept less than 5 h achieved poorer scores in cognitive function tests than those who slept 7 h or more. In a cross-sectional study [48] in 3212 subjects representative of the non-institutionalized Spanish population aged over

60 years, the frequency of cognitive impairment, assessed by a modified version of the MMSE, decreased progressively in the group having a sleep duration of more than 7 h, with no difference between men and women. In line with these last results, Schmutte and co-workers [49] observed a worsening of verbal short-term memory in longer sleepers. As suggested by Blackwell et al. [50] sleep quality more than sleep duration may affect cognitive decline in older subjects. To overcome the limitation of estimating sleep solely on the basis of a small number of cognitive function tests and sleep-related questions, Nebes and coworkers [51] examined 157 elderly subjects aged 65–80 years using the PSQI and a more extensive battery of cognitive tests. Comparing good and poor sleepers (defined by a PSQI < 5 and P 5, respectively), they found differences only in working memory and attention shifting, and not in processing speed, inhibitory function, or episodic memory. The absence of any significant association between sleep and cognitive function in our elderly population is partially in line with a recent report [52] showing that neither subjective sleep measures nor objective sleep measures assessed by actigraphy were strongly related to MMSE, TMT-B or digit vigilance test scores. We therefore suggest that sleep assessment by either questionnaires or actigraphy is not sensitive enough to define the role of sleep and its components on cognition and analysis of other factors that might interfere with cognitive function, such as the presence of SDB, anxiety, or depression need to be considered in older people.

In our sample, good and poor sleepers did not differ with respect to sleepiness, sleep duration and sleep latency, or overall subjective and cognitive measures, with the exception of speed of completion of the TMT-A, which was slightly slower in the case of poor sleepers. The TMT-A is a very easy timed test, demanding a low level of attention and implicating highly automatic mental processes rather than controlled attention processes. The speed of accomplishment of the TMT-A is therefore close to the reaction speed. In contrast, the TMT-B and the code test, although also timed tests, do not simply measure processing speed, but necessitate a more substantial mobilization of mental resources and control of attention to successfully manage the required task shifting. The slower accomplishment of the TMT-A by poor sleepers, in the absence of any impairment in performance of the TMT-B or the code test, might be suggested by a statistical bias related to the medium size effect of our population. Otherwise we might suggest that in healthy elderly population, poor sleep affected mostly ability to maintain sustained attention under repetitive and monotonous conditions, as found in other populations, such as depressive patients, patients with chronic pain [53] or in patients with fibromyalgia [54]. In this context, more sensitive tests may be required to better assess the association between sleep and cognitive function, i.e., working memory [55] and GO-noGO tests.

Interestingly, the PSQI, Mac Nair, and MMSE scores were related to anxiety, depression, and use of sleep medication, poor sleep and lower scores in cognitive function tests being observed in depressed subjects and in subjects taking hypnotics. Since depressive symptoms and memory deficits increase with aging and depression may play a role in subsequent cognitive decline in non-demented older adults [56,57], we may postulate that the association between subjective sleep characteristics and cognitive function is not a simple intrinsic consequence of aging, but may be related to other factors, which need to be evaluated when studying this association.

Finally, although we found a relationship between the self-reported Mac Nair score and the scores achieved in the MMSE and the Total Free Recall part of the FCSRT, the association was not sensitive enough to ascertain the degree and type of cognitive dysfunction, suggesting that this questionnaire did not allow correct estimation of neuropsychological performances in the elderly.

Some strengths and limitations of our study need to be considered. The major strength is the analysis of a well-defined and large cohort of older people having a systematic clinical and instrumental evaluation and of homogenous age. When we consider the limitations of the study, first, participants were recruited from a cross-sectional community-based study in which strict inclusion criteria were applied ensuring a homogenous age and educational level, and imposing analysis of associated medical disorders and brain MRI evaluation. Moreover, our participants were cognitively and physically functional, allowing exclusion of any effect of sleep impairment related to a previous mild cognitive dysfunction [58]. Therefore, we cannot exclude the possibility that our study design makes this cohort different from the general population. Second, sleep duration and quality were self-reported and we had no information on sleep structure and sleep fragmentation, two factors implicated in self-reported cognitive deficits. Despite this limitation, our results did not differ from those recently reported [52] in that a modest association was found between waking after sleep onset, assessed by actigraphy, and cognitive outcomes.

To conclude, our results do not support a strong association between reported sleep duration and quality and subjective and objective cognitive scores in the elderly. The presence of anxiety or depression and the use of sleep medication greatly affected cognitive impairment. These results are clinically significant, the age-related cognitive decline being due to the interplay of various factors that should be considered in the clinical evaluation.

Further population-based longitudinal studies are needed to establish whether more specific psychological and sleep-related examinations can be used to improve the identification of elderly subjects at the highest risk of dementia.

#### Conflict of Interest

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: [10.1016/j.sleep.2012.06.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.021).

#### Acknowledgments

This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Cellule Projet Hospitalier de Recherche Clinique National, Direction de la Recherche Clinique, CHU Saint-Etienne; Appel d'Offre 1998 and Appel d'Offre 2002), and by a grant from the "L'Association de Recherche SYNAPSE" (President: Michel Segura).

#### References

- [1] Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010;464:529–35.
- [2] Rapp PR, Heindel WC. Memory systems in normal and pathological aging. *Curr Opin Neurol* 1994;7:294–8.
- [3] Salthouse TA. Aging associations: influence of speed on adult age differences in associative learning. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1994;20:1486–503.
- [4] Reisberg B, Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2008;20:1–16.
- [5] Hoogenhout EM, De Groot RH, Van der Elst W, Jilles J. Effects of a comprehensive educational group intervention in older women with cognitive complaints: A randomized controlled trial. *Aging Ment Health* 2011;25:1360–3.
- [6] Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, Mc Intosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 2002;17:1394–402.
- [7] King DA, Cox C, Lyness JM, Conwell Y, Caine ED. Quantitative and qualitative differences in the verbal learning performance of elderly depressives and healthy controls. *J Int Neuropsychol Soc* 1998;4:115–26.

- [8] Derouesné C, Alperovitch A, Arvay N, Migeon P, Moulin F, Volland M, et al. Memory complaints in the elderly: a study of 367 community-dwelling individuals from 50 to 80 years old. *Arch Gerontol Geriatr* 1989;15:1–63.
- [9] Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med* 2009;10:7–11.
- [10] Dijk DJ, Groeger JA, Stanley N, Deacon S. Age-related reduction in daytime sleep propensity and nocturnal slow wave sleep. *Sleep* 2010;33:211–23.
- [11] Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:95–103.
- [12] Cajochen C, Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Wirz-Justice A. Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiol Int* 2006;23:461–74.
- [13] Silva EJ, Wang W, Ronda JM, Wyatt JK, Duffy JF. Circadian and wake-dependent influence on subjective sleepiness, cognitive throughput, and reaction time performances in older and young adults. *Sleep* 2010;33:481–90.
- [14] Ohayon MM. Difficulty in resuming or inability to resume sleep and the links to daytime impairment: definition, prevalence and comorbidity. *J Psychiatric Res* 2009;43:934–40.
- [15] McCoy JG, Strecker RE. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem* 2011;96:564–82.
- [16] Altena E, Ramautar JR, Van Der Werf YD, Van Someren EJ. Do sleep complaints contribute to age-related cognitive decline? *Prog Brain Res* 2010;185:181–205.
- [17] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
- [18] Bittencourt LR, Santos-Silva R, Taddei JA, Andersen ML, de Mello MT, Tufik S. Sleep complaints in the Adult Brazilian Population: A national survey Based on Screening Questions. *J Clin Med* 2009;5:459–63.
- [19] Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev* 2011;21:41–53.
- [20] Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;4:486–95.
- [21] Richards KC, Faan RN, Roberson PK, et al. Periodic leg movements predict total sleep time in persons with cognitive impairment and sleep disturbance. *Sleep* 2007;31:224–30.
- [22] Sorza E, Roche F, Thomas-Anterion C, Kerleroux J, Beauchet O, Celle S, et al. Cognitive function and sleep-related breathing disorders in a healthy elderly population: the Synapse study. *Sleep* 2010;33:515–21.
- [23] Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011;306:613–9.
- [24] Bonnet MH. The effect of sleep fragmentation on sleep and performances in younger and older subjects. *Neurobiol Aging* 1989;10:21–5.
- [25] Ficca G, Axelsson J, Mollicone DJ, Muto V, Vitiello MV. Naps, cognition and performance. *Sleep Med Rev* 2010;14:249–58.
- [26] Ferrie JE, Shipley MJ, Akbaraly TN, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux. Changes in sleep duration and cognitive function: findings from the Whitehall II study. *Sleep* 2011;34:565–73.
- [27] Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch Intern Med* 2002;162:201–8.
- [28] Twoogroger SS, Lee S, Schernhammer ES, Grodstein F. The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:41–8.
- [29] Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider J, Cauley JA, Hillier TA, et al. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women. *J Gerontol Med Sci* 2006;61:405–10, utilise r le meme raccordi Med Sci comme pour les autres papiers de j gerontol.
- [30] Barthélémy JC, Pichot Y, Dauphinaut V, Celle S, Laurent B, Garcin A, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the PROOF Study. *Neuroepidemiology* 2007;29:18–28.
- [31] Blais FC, Gendron L, Mimeault V, Morin CM. Evaluation of insomnia: validity of 3 questionnaires. *Encephale* 1997;23:447–53.
- [32] Mac Nair D, Kahn RJ. Self-assessment of cognitive deficits. In: Assessment in geriatric psychopharmacology. Mark Powley Associates: New Canaan, 1983. p.137–143.
- [33] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [34] Lechevallier-Michel N, Fabrigoule C, Lafont S, Letenneur L, Dartigues JF. Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le test d'Isaac (15 s et 60 s), le sous test du code de la WAIS-III et le test de Barrage de ZAZZO, en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études, chez les sujets âgés de 70 ans et plus: données de la cohorte PAQUID. *Rev Neurol* 2004;11:1059–70.
- [35] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud F, Kalafat M, Calicis F, Adam F. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: L'évaluation des troubles de la mémoire, ed. Solal, Marseille, 2004.
- [36] Campo P, Morales M. Reliability and normative data for the Benton Visual Form Discrimination Test. *Clin Neuropsychol* 2003;17:220–5.
- [37] Reitan RM. Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychological Laboratories Inc.; 1979.
- [38] Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary, 1991, New York: Oxford University Press.
- [39] Wechsler D. WAIS-III administration and scoring manual. San Antonio: Harcourt Brace and Company; 1997.
- [40] Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643–52.
- [41] Golden D. Stroop color and word test. USA: Stoelting company, 1978. contrôler cette référence.
- [42] Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Janette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207–17.
- [43] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- [44] Pichot P, Brun JP. Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions. *Ann Med Psychol* 1984;142:862–5.
- [45] Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297:897–9.
- [46] Mant A, Saunders NA, Eyland EA. Sleep habits and sleep related respiratory disturbance in an older population. In: Horne J et al., editors. *Sleep '88*, Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1989. p.260–261.
- [47] Kronholm E, Sallinen M, Suutama T, Sulkava R, Era P, Partinen T. Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *J Sleep Res* 2009;18:436–46.
- [48] Faubel R, López-García E, Guallar-Castillón P, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *J Sleep Res* 2009;18:427–35.
- [49] Schmutte T, Harris S, Levin R, Zweig R, Katz M, Lipton R. The relationship between cognitive functioning and self reported sleep complaints in non-demented older subjects: the results of the Bronx aging study. *Behav Sleep Med* 2007;5:39–56.
- [50] Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider J, Cauley JA, Hillier TA, et al. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:405–10.
- [51] Nebes RD, Buysse DJ, Halligan EM, Houck PR, Monk TH. Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2009;64:180–7.
- [52] Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Stefanick ML, et al. Association of sleep characteristics and sleep cognition in older-community-dwelling men: the MROS sleep study. *Sleep* 2011;34:1347–56.
- [53] McCracken LM, Iverson GL. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:392–6.
- [54] Leavitt F, Katz RS. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2006;33:127–32.
- [55] Lis S, Krieger S, Hennig D, Röder C, Kirsch P, Seeger W, et al. Executive functions and cognitive subprocesses in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2008;17:271–80.
- [56] Comijs HC, van Tilburg T, Geerlings SW, Jonker C, Deeg DJ, van Tilburg W, et al. Do severity and duration of depressive symptoms predict cognitive decline in older person? Results of the Longitudinal aging Study Amsterdam. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:226–32.
- [57] Steffens DC, Otey E, Alexopoulos GS, Butters MA, Cuthbert B, Ganguli M, et al. Perspectives on depression, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:130–8.
- [58] Metternich B, Schmidtke K, Hull M. How are memory complaints in functional memory disorder related to measure of affect, metamemory and cognition? *J Psychosomatic Res* 2009;66:435–44.

### Etude 3 (Axe de recherche 3):

Il est largement admis que le vieillissement normal s'accompagne d'un émoussement cognitif progressif et léger dans différents domaines de traitement de l'information avec comme seul facteur explicatif : l'âge. A partir de ce postulat, certains auteurs ont suggéré que ces changements physiologiques pourraient se traduire par une augmentation des plaintes cognitives avec l'âge (Lane & Zelinski, 2003 ; Reid & MacLulich, 2006). Cependant, peu d'études longitudinales ont examiné l'évolution de différents types de plaintes cognitives (portant sur les fonctions instrumentales, attentionnelles et mnésiques) ainsi que leurs associations avec le déclin cognitif objectif de sujets âgés non sélectionnés (population générale).

Trois cent cinquante deux volontaires (liste électorale) sans atteinte neurodégénérative, âgés de  $66,7 \pm 0,9$  ans ont complété 2 fois à 8 ans d'intervalle (t1: 2002-2003; t4: 2009-2012) : 1) la version abrégée à 26 items de l'échelle des difficultés cognitives (Cognitive Difficulties Scale, CDS) qui permet le calcul de 3 scores évaluant les plaintes instrumentales (CDS-I), les plaintes attentionnelles (CDS-A) et les plaintes mnésiques (CDS-M) ; 2) une échelle visuelle analogique portant sur les plaintes mnésiques (EVA). Une batterie de tests neuropsychologiques, des questionnaires sur l'anxiété (Goldberg) et la dépression (QD2A) ont également été administrés lors de ces 2 temps d'évaluation. A partir des tests de la batterie cognitive, 3 scores cognitifs ont été calculés : le score "attention et vitesse de traitement", le score "exécutif" et le score "mnésique". L'évolution des performances cognitives (delta scores,  $\Delta$ ) a été calculée en soustrayant aux scores composites du dernier passage ceux du 1er passage. Pour quantifier les changements longitudinaux du score de plainte au CDS, les participants ont été classés en 3 groupes : stable, augmentation, diminution.

Les moyennes et écart-types des  $\Delta$  scores attentionnels, exécutifs et mnésiques étaient respectivement de:  $-0,43 \pm 0,71$ ,  $-0,18 \pm 0,45$ ,  $-0,21 \pm 0,78$ . A l'entrée de l'étude, 38%, 47% et 44% des participants présentaient respectivement des plaintes instrumentales, attentionnelles et mnésiques. Concernant leur évolution, seule la prévalence des plaintes instrumentales a significativement augmenté en 8 ans (40,4%,  $p < 0,001$ ). La majorité des participants avaient donc un « statut de plainte » stable (66%, 71% et 71% respectivement en ce qui concerne la présence ou non de plaintes instrumentales, attentionnelles et mnésiques). Lorsqu'elle était présente, la diminution des plaintes cognitives était associée à un émoussement des capacités cognitives (et non l'inverse) : 1) la diminution des plaintes instrumentales étant associée à

une perte de 1 point au Mini Mental State ( $p=0,001$ ) ; et 2) la diminution des plaintes mnésiques étant associée à une baisse de 0,3 ET du  $\Delta$  score mnésique ( $p=0,02$ ). A contrario, l'augmentation des plaintes cognitives (quelle que soit la nature de la plainte) était associée uniquement avec une augmentation du score dépressif. L'EVA était stable et non corrélée avec aucune mesure.

Cette première étude nous a permis de mettre en évidence que : 1) chez les *seniors*, à l'exception des plaintes portant sur les fonctions instrumentales, la plainte cognitive est assez stable dans le temps; 2) la disparition ou l'apparition de plaintes cognitives au cours de suivis cliniques de personnes âgées doit alerter le clinicien respectivement sur la présence d'un probable déclin cognitif ou l'apparition d'une symptomatologie dépressive ; 3) l'utilisation de l'EVA serait donc peu pertinente dans un contexte d'étude épidémiologique de sujets normaux.

**En conclusion**, ces résultats soulèvent que : 1) l'augmentation des plaintes cognitives du sujet âgé n'est pas une fatalité. Il est important d'utiliser, quand on s'intéresse à la prévalence des plaintes cognitives au cours du vieillissement normal, des questionnaires validés comportant des questions dans différents domaines cognitifs ; 2) il reste à déterminer si notre résultat montrant une diminution des plaintes instrumentales et mnésiques corrélée avec un émoussement du MMS et des fonctions mnésiques pourrait être un marqueur préclinique de la MA.

😊 *Les points forts* de cette étude sont : 1) son *design* longitudinal ; 2) l'homogénéité de sa population en âge à l'inclusion de l'étude ; 3) l'inclusion d'une population non clinique non recrutée en centre de consultation mémoire ; 4) d'apporter des connaissances sur l'évolution des plaintes cognitives au cours du vieillissement normal (thème d'étude qui reste peu investigué alors que la présence de plaintes cognitives est souvent évoquée comme un marqueur du vieillissement pathologique).

🤖 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) un suivi longitudinal limité sur 8 ans et qui ne comprend que deux évaluations ; 2) une limitation réside dans l'inévitable biais d'attrition de toute étude de cohorte. En effet, par rapport à la population à l'entrée de l'étude, les participants qui sont sortis de l'étude (principalement, en raison d'un abandon de l'étude) ont un MMS plus bas et des plaintes cognitives plus importantes que les 352 participants inclus.



**Evolution of subjective cognitive complaints in the healthy elderly: an eight-year longitudinal study. The PROOF cohort.**

Magali Saint Martin,<sup>1,2,3</sup> Emilia Sforza, MD, PhD,<sup>1</sup> Frédéric Roche, MD, PhD,<sup>1</sup> Emilie Crawford-Achour, MD, PhD,<sup>1</sup> Jean Claude Barthélémy, MD, PhD,<sup>1</sup> Catherine Thomas-Anterion, MD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Physiology and Exercise, Pole NOL, CHU and Faculty of Medicine of Saint-Etienne, UJM and PRES University of Lyon, EA 4607 SNA-EPIS, Saint-Etienne, France.

<sup>2</sup> EMC laboratory, EA 3880, University of Lyon 2, France.

**Running title:** Evolution of cognitive complaints in the elderly

**Word count (manuscript):** 3550

**Word count (abstract):** 249

**Type of Manuscript:** Empirical article (Development and Aging)

**Clinical trial registration:** NCT 00759304 and NCT 00766584

**Conflict of interest:** None declared

**Abstract**

*Objectives.* It is commonly reported that subjective cognitive complaints (SCCs) increase progressively throughout the aging process. The aims of this study are to examine whether longitudinal SCCs occur over time and to examine their association with objective cognitive decline in healthy elderly.

*Methods.* SCCs were evaluated at baseline and 8-yr later in 352 volunteers initially aged 67 years using 1) the memory visual analog scale (SCC<sub>VAS-M</sub>) and 2) the 26-item version of the cognitive difficulties scale (SCC<sub>26-CDS</sub>), which allowed the separation of attentional, instrumental and memory complaints. Objective cognitive testing, anxiety and depression were also assessed. To quantify longitudinal SCC<sub>26-CDS</sub> differences, subjects were stratified into stable, worsened, or improved groups.

*Results.* The mean objective attentional, memory and executive  $\Delta Z$ -scores were  $-0.37 \pm 0.89$ ,  $-0.15 \pm 0.77$  and  $-0.08 \pm 0.76$ , respectively. At baseline, 46%, 38% and 44% of the subjects reported attentional, instrumental and memory complaints, respectively. At follow-up, throughout the sample, SCC<sub>26-CDS</sub> did not change except for instrumental complaints ( $p=0.001$ ). In the majority of subjects, attentional, instrumental and memory complaints were stable (71%, 66% and 71%, respectively). In the worsened group, the decreased instrumental and memory complaints were associated with lower Mini Mental State ( $p=0.001$ ) and objective memory performance ( $p=0.02$ ). In the improved group, the changes were associated only with an increase in the depressive score. SCC<sub>VAS-M</sub> changes did not correlate with any measurement.

*Conclusions.* In the healthy elderly, few changes in self-perceived cognition were found 8-year later, except for a decrease in instrumental complaints. When present, while SCC increase was related to a decline in depressive state, SCC decrease was related to a dimmed objective cognitive decline.

**Key words:** aging, self-assessment of cognition, depression, objective cognitive performance, longitudinal study

**Introduction**

Subjective cognitive complaints (SCCs) have been investigated in recent years based on the hypothesis that they progressively increase with age (Cutler & Grams, 1988) and have a strong association with depression (Rönnlund, Vestergren, Mäntylä, & Nilsson, 2011). Additionally, SCCs were associated with physical health (Begum, Morgan, Chiu, Tylee, & Stewart, 2012; Lee PL, 2014), quality of life (Montejo, Montenegro, Fernandez, & Mestù, 2012), successful aging (Waldorff, Siersma, & Waldemar, 2009), increased mortality risk (Ayalon, 2008) and longitudinally associated with a greater risk of cognitive decline (Lane & Zelinski, 2003; Reid & MacLullish, 2006; Stewart, 2012) or dementia (Hohman, Beason-Held, Lamar, & Resnick, 2011; Jonker, Geerlings, & Schmand, 2000; Jungwirth et al., 2008; Pérès et al., 2011).

In regard to the prevalence of SCCs and its increase with age, data from the literature are controversial. While transversal studies (Begum, Morgan, Chiu, Tylee, & Stewart, 2012; Commissaris, Ponds, & Jolles, 1998) have shown that the prevalence of subjective memory complaints increased with age, other studies (Cooper et al., 2011; Derouesne, Lacomblez, Thibault, & LePoncin, 1999; Geerlings, Jonker, Bouter, Adèr, & Schmand, 1999) have reported that despite the increased prevalence of memory complaints in older adults (25 to 50%), the incidence of SCCs could not be correlated with age (Piaulino et al., 2010). In some transversal studies, methodological choices, such as the large age span of the subjects, up to an interval between 20 and 80 years (Grambaite et al. 2013), the diversity of the tools used to assess the SCCs, from isolated questions (Cooper et al., 2011) to large questionnaires (Derouesne, Lacomblez, Thibault, & LePoncin, 1999), whether the SCC definition itself was limited to memory complaints (Begum, Morgan, Chiu, Tylee, & Stewart, 2012; Commissaris, Ponds, & Jolles, 1998) or encompassed large areas of cognition (Grambaite et al. 2013), and the population under study, which may include diseased subjects (Sylva et al., 2014) or randomized cohorts (Pérès et al., 2011; Zlatar, Moore, Palmer, Thompson, & Jeste, 2014), may render the analysis of prevalence and its evolution difficult.

Another important question in the SCC assessment is whether older, non-demented adults are able to accurately identify their current level as well as their age-related objective cognitive abilities. While previous cross-sectional (Manes et al., 2008; Rouch et al., 2008; Sylva et al., 2014; Zelinski et al., 1990) and longitudinal studies (Hohman et al., 2011; Mascherek & Zimprich, 2011; Parisi et al., 2011) have demonstrated a significant association between memory SCCs and objective cognitive performance on memory tasks, the longitudinal changes associated with objective cognitive changes were limited to one domain of cognition. Others studies (Balash et al., 2013; Reid et al., 2013; Zlatar, Moore, Palmer, Thompson, & Jeste, 2014) have reported that cognitive impairment is more closely related to subsyndromal depression than objective cognitive decline, particularly in the non-demented elderly (Hohman, Beason-Held, & Resnick, 2011).

The aims of the current study were twofold. First, using two scales, the memory visual analog scale (VAS-M) and the short 26-item form of the cognitive difficulties scale (26-CDS) (Derouesné et al., 1993), we intended to determine, in a homogenous age group of healthy elderly without medical or psychiatric diseases, whether changes in SCCs, either  $SCC_{VAS-M}$  or  $SCC_{26-CDS}$ , occur over an 8-year follow-up considering all aspects of  $SCC_{26-CDS}$  (attentional, memory and instrumental complaints). Second, we tried to evaluate whether changes in each of the three  $SCC_{26-CDS}$  domains were associated with changes in objective attentional, executive and memory measurements. By performing this study, we can assess the role of age and other factors such as depression and objective cognitive decline on the evolution of SCC.

**Methods**

## Population

The participants consisted of subjects enrolled in a prospective study (the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events, the PROOF cohort), built to assess the effect of the autonomic nervous system activity level on cognitive performance and cerebrovascular and cardiovascular events. The initial cohort consisted of 1011 retired volunteers with a homogenous age of 65.6 years (SD 0.8) enrolled in 2001 by a random selection from the electoral list of the city of Saint Etienne, France (Barthélémy et al., 2007). One ancillary study addressing the association between the influences of cognitive complaints over time on the evolution of cognitive function was proposed to the participants.

The first objective cognitive evaluation performed during the initial two-year examination (2001-2003) included 939 participants and 632 subjects (68%) during the fourth two-year examination (2009-2011). The participants completed several questionnaires, including an evaluation of cognitive self-assessment and the presence of anxiety and depression prior to each neuropsychological evaluation to avoid the influence of these tests on the subjective declarations.

At the end of the study, 352 participants (58.7% females), aged  $67 \pm 0.9$  years at the study entry, were eligible for analysis. The reasons for loss in follow-up included the following (Figure 1): death (9.1%), ended participation (14.8%), moved away from the Saint-Etienne area or had a new unknown address (7.4%), and refusal of cognitive reassessment (0.7%). Subjects were also excluded according to the following criteria: incomplete cognitive self-assessment or mood questionnaires ( $n=261$ ) and the occurrence of a new medical or neurological disease ( $n=9$ ). The final group of the present study did not differ from the original sample in terms of age, gender and educational level. The excluded or refusing participants had lower MMS ( $p=0.001$ ) and  $SCC_{VAS}$  scores ( $p<0.001$ ).

The PROOF study was approved by the IRB-IEC (CCPRB Rhône-Alpes Loire). All subjects gave written consent for study participation.

### Self-assessment of cognition

**The memory Visual Analog Scale ( $SCC_{VAS-M}$ ).** Subjects were first evaluated using a memory SCC,  $SCC_{VAS-M}$  (Thomas-Anterion et al., 2000). Subjects were asked to assess the change in their memory capacity over the past 5 years by making a mark across a line extending from a score of 0 (no change) to a score of 10 (very substantial change). At baseline and follow-up, subjects were categorized as complainers when they had a  $SCC_{VAS-M}$  score  $> 2.4$ , a threshold value assessed by the median of the baseline distribution values (Thomas-Anterion et al., 2005). The changes in the  $SCC_{VAS-M}$  score were analyzed by subtracting the raw data scores from the fourth assessment of the cohort from the raw data scores from the first assessment (delta  $SCC_{VAS-M}$  score,  $\Delta$ ). Positive delta scores indicate an increase in cognitive complaints.

**The short form of the Cognitive Difficulties Scale ( $SCC_{26-CDS}$ ).** Cognitive complaints were also self-assessed using the 26-CDS (Derouesné et al., 1993) originally designed by Mac-Nair and Kahn (Mac Nair & Kahn, 1983). This self-rating scale explores cognitive difficulties in everyday life, using 26 questions (Figure 1) that assess attention, memory, instrumental language and praxis difficulties in daily life activities over a period of three weeks. Each item is scored on a 5-point scale according to its frequency, from “never” (0 points) to “very often” (4 points), and the total score ranges from 0 to 104 points. Subjects were categorized as complainers when they had a  $SCC_{26-CDS}$  score  $> 27$  (the median of the baseline distribution). To specify the characteristics of cognitive complaints, we performed a principal component analysis of the responses to the  $SCC_{26-CDS}$  at baseline evaluation with Varimax rotation, as described by Poitrenaud and coworkers (Poitrenaud, Israel, Kozarevic, 1993). On the basis of this analysis (supplementary Table 1), we grouped the items into the following three subscores: 1) the subscore “attentional complaints” ( $SCC_{26-CDS-A}$  including the following eight

items: numbers 1, 2, 8, 9, 15, 19, 21, 24); 2) the subscore “memory complaints” ( $SCC_{26-CDS-M}$  including the following 10 items: numbers 3, 4, 6, 7, 11, 14, 17, 22, 23, 25); 3) the subscore “instrumental complaints”, i.e., language/praxis ( $SCC_{26-CDS-I}$  including the following eight items: numbers 5, 10, 12, 13, 16, 18, 20, 26). Subjects were considered to present subjective attentional, memory, and instrumental complaints when their scores for each subscore were, respectively,  $>10$ ,  $>8$ , and  $>10$  (medians of the baseline distribution of each subscore of the respective  $SCC_{26-CDS}$ ). To obtain a detailed picture of possible longitudinal individual differences in  $SCC_{26-CDS}$ , the subjects were stratified according to the evolution of their complaints from baseline as 1) stable if the  $SCC_{26-CDS}$  status was stable between evaluations, 2) worsened if the  $SCC_{26-CDS}$  status was worse at follow-up and 3) improved if the  $SCC_{26-CDS}$  status was better at follow-up (Saint Martin, Sforza, Thomas-Anterion, Barthélémy, & Roche F).

The changes in each subscore of the  $SCC_{26-CDS}$  were analyzed by subtracting the raw data scores from the fourth assessment of the cohort from the raw data scores from the first assessment (delta  $SCC_{26-CDS}$  score,  $\Delta$ ). Positive delta scores indicate an increase in cognitive complaints.

### **Objective assessment of cognitive function**

A battery of psychometric tests was administered as previously described (Saint Martin, Sforza, Barthélémy, Thomas-Anterion, & Roche F, 2012; Saint Martin, Sforza, Thomas-Anterion, Barthélémy, & Roche F, 2013). Three cognitive domains were assessed, first the “information-processing speed and attentional performance” domain using the Trail Making Test Part A (Reitan RM, 1979), the Stroop Color-Word Test (Parts I and II) (Stroop JR, 1935) and the Coding subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III) (Wechsler D, 1997); second, the “executive function” domain using the Trail Making Test Part B (Reitan RM, 1979), the Stroop Color-Word Test (Part III) (Stroop JR, 1935), the alphabetic fluency test using the letter “p” (Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y, 1990), a category fluency test using animal names (Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y, 1990) and the Similarities subtest of the WAIS-III (Wechsler D, 1997); and third, the “memory” domain using the Benton Visual Retention Test (form C) (Campo P, Morales M, 2003) and the Grober and Buschke Selective Reminding Test (Van der Linden, & al, 2004). In addition, global intellectual efficiency was assessed using the Mini-Mental State (MMS) (Folstein MF, Folstein SE, 1975).

As previously described (Saint Martin, Sforza, Barthélémy, Thomas-Anterion, & Roche F, 2012), we constructed averaged Z scores for each of the three cognitive domains. The scores of each separate test of the three cognitive domains at the baseline and/or at the follow-up were standardized to the Z scores based on the distribution of the raw data from the baseline distribution of the entire sample and were averaged to form the composite measures of the attention, executive and memory functions. Estimates of longitudinal change were computed for each of the three cognitive abilities by subtracting the averaged scores from the fourth assessment from the averaged scores from the first assessment (delta score,  $\Delta$ ). Estimates of the MMS change were also computed.

### **Other Measures**

The educational level of the participants was defined by the numbers of years of schooling. Depressive symptoms were assessed using the 10-item Pichot (QD2A) questionnaire, where a score  $>7$  was indicative of depressive symptoms (Pichot & Brun JP, 1984), and anxiety assessed using the 9-item Goldberg scale (Goldberg, Bridges, Duncan-Jones, & Grayson, 1988), where a score  $\geq 5$  was indicative of anxiety. The estimates of anxiety and depression changes were obtained by subtracting the scores from the fourth assessment of the cohort from the scores from the first assessment (delta score,  $\Delta$ ). Positive delta scores indicate a decline in mood state.

### Statistical Analyses

The characteristics of the subjects were summarized as the mean $\pm$ SD for continuous variables and as frequency and percentages of the sample for categorical variables. The differences between the participants and the non-participants included in the study, and for the participants, the differences among the three subgroups of subjects stratified according to the type of their SCC evolution and the differences between the men and women, were analyzed using parametric (t-test) or non-parametric tests (the Mann Whitney test) for the continuous variables and the chi-square test for the categorical variables.

Pearson's correlation coefficients were calculated to assess the correlations among the changes over 8 years for each cognitive self-assessment score or subscore, the three objective cognitive  $\Delta$  Z-scores, the evolution of the MMS and the changes in the anxiety and depression scores. To identify the most important factors affecting the longitudinal changes for each domain of cognitive complaint, a multiple regression analysis was conducted, taking into account the effect of age, educational level and mood measures.

All statistical analyses were conducted using the SPSS statistical software package (SPSS for Windows, version 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA). After correction for multiple comparisons, two-tailed p values  $<0.05$  were considered to indicate statistical significance.

## Results

### Demographic and behavioral characteristics

The characteristics of the entire study population at baseline and follow-up are shown in Table 1. Three hundred fifty-two participants (59% females) were followed for  $7.8\pm 0.9$  years, from  $66.7\pm 0.9$  years old at the study entry to  $74.9\pm 1.0$  years old at follow-up. Thirty-eight percent had anxiety, and 4.2% had depression. No differences were found between evaluations for anxiety at the start and end of the study, while depressive symptoms were present in 9% of the population at follow-up ( $p<0.001$ ). A comparison analysis between genders revealed that at baseline the women had higher anxiety ( $p<0.001$ ) and depression scores ( $p=0.001$ ) than men, which did not change at follow-up.

### Self-assessment of cognitive function

No significant longitudinal changes for  $SCC_{VAS-M}$  and the attentional and memory subscores of the  $SCC_{26-CDS}$  were found, while the instrumental subscore differed ( $p<0.001$ , Table 1). At the study entry, 47% of the subjects reported subjective attentional complaints, 44% memory complaints, and 38% instrumental complaints. Over time, there was only an increase ( $p<.001$ ) in instrumental complaints (40.4%). The majority of subjects remained stable during the follow-up (71% for attentional, 71% for memory, and 66% for instrumental SCC), with a small percentage of subjects showing an increase (15%, 12%, and 18%, respectively) or a decrease (14%, 17%, and 16%, respectively) (Figure 2). The changes in the  $SCCS_{26-CDS}$  instrumental ( $p=0.001$ ) and memory subscores ( $p=0.05$ ) were significantly greater in men than women.

### Objective assessment of cognitive function

The means $\pm$ SD of the MMS were  $28.6\pm 1.5$  at the first assessment and  $28.2\pm 1.7$  at the follow-up. Overall, the mean values of the attentional, memory and executive  $\Delta$  Z-scores were  $-0.37\pm 0.89$ ,  $-0.15\pm 0.77$ ,  $-0.08\pm 0.76$ , respectively. A more pronounced decline was found for the attentional  $\Delta$  score compared to the memory and executive  $\Delta$  scores ( $p<0.001$ ). Comparison analysis between the women and men did not reveal any significant gender differences for the changes in objective cognitive Z-scores in the attentional and executive domains, but memory declined significantly more in women ( $p=0.002$ ).

### Correlations between SCC, objective cognitive measures, and anxiety and depression

The  $\Delta$   $SCC_{VAS-M}$  score was correlated with the  $\Delta$   $SCC_{26-CDS-A}$  ( $r=0.13$ ,  $p=0.03$ ) and  $SCC_{26-CDS-I}$  ( $r=0.11$ ,  $p=0.04$ ) scores but not with the  $\Delta$  of the  $SCC_{26-CDS-M}$  score ( $r=0.09$ ,  $p=ns$ ). No association was found between the  $\Delta$   $SCC_{VAS-M}$  score and the  $\Delta$  scores of depression, anxiety and objective cognitive performances (Table 2).

When we consider the three  $SCC_{26-CDS}$  domains, the  $\Delta$  of the  $SCC_{26-CDS-A}$  score was negatively correlated with the objective attentional  $\Delta$  Z-score ( $r=0.09$ ,  $p=0.04$ ). The  $\Delta$  of the  $SCC_{26-CDS-M}$  score was positively correlated with the objective memory  $\Delta$  Z-score ( $r=0.13$ ,  $p=0.01$ ), and the  $\Delta$  of the  $SCC_{26-CDS-I}$  score was positively correlated with the  $\Delta$  of the MMS ( $r=0.17$ ,  $p=0.002$ ) and the objective memory  $\Delta$  Z-score ( $r=0.12$ ,  $p=0.04$ ). No correlation was found between changes in SCC and changes in the objective executive Z-score.

### **Predictive factors of complaint evolution**

To determine which independent factors could predict the changes in  $SCC_{26-CDS}$ , a multiple regression analysis was performed, taking into account the variables that may affect these changes (Table 3).

Anxiety and depression are the most often found significant predictors of  $SCC_{26-CDS}$  changes in the attentional, memory and instrumental domains (Table 3). Education level is also important. Two objective cognitive measures affect  $SCC_{26-CDS}$  evolution, MMS changes for  $SCC_{26-CDS-I}$  and objective memory changes for  $SCC_{26-CDS-M}$ . However, the  $R^2$  levels are somewhat low, accounting for only 9 to 11% of the total variance.

### **Predictive analysis of the stable, improved and worsened $SCC_{26-CDS}$ groups**

Anxiety and depressive changes are the main factors associated with the worsening of  $SCC_{26-CDS}$  in the three cognitive complaints (Table 4). Educational level, delta MMS, and delta memory Z scores were also implicated but with less uniformity.

Interestingly, we also showed that those with a lower educational level had a statistically significant improvement in their subjective attentional and instrumental complaints. Surprisingly, improvement in subjective instrumental complaints was associated with a larger decrease in MMS. Finally, subjective memory complaints improved when the objective memory Z-score decreased by as much as one third of the SD (Table 4).

Multiple logistic regression confirmed that subjects with lower global  $SCC_{26-CDS}$  were five times more likely to be depressed at follow-up (OR=4.63, 95% CI=1.64-13.04,  $p=0.003$ ).

## **Discussion**

The main finding of the study was the stability of self-perceived cognition 8 years after an initial assessment performed at the age of 67 years, except for instrumental complaints. Less than 20 percent of subjects presented with a decrease or an increase in their SCC. The increase was much lower than expected and does not support the hypothesis that SCC prevalence increases with age in healthy elderly subjects. The limited longitudinal increase in SCC appears to be essentially related to the decline in mood state, without strong associations to the objective cognitive scores, which is in contradiction with other reports (Mascherek & Zimprich, 2011; Parisi et al., 2011; Reid & MacLullish, 2006). Finally, variations may be due to the subject but may also vary depending on how the complaints are garnered (Cavanaugh & Murphy, 1986; Derouesne, Lacomblez, Thibault, & LePoncin, 1999).

The first finding of the study was the low increase in the SCC in the healthy population, which reflects the stability of objective cognitive function, as demonstrated by the small objective attentional decline of 0.4 SD units across time and the minimal changes in the executive and memory domains. The small subjective cognitive changes may also be explained by compensatory mechanisms such as use of external aids like notes, calendars or other strategies, as stereotypic compartments to maintain daily life activities independent of their cognitive decline (Parisi et al., 2011).

To explain our results on the evolution of the instrumental and memory complaints, we propose the following. First, the greater changes in instrumental complaints, such as having a word on the tip of the tongue or trouble recalling people's names, are very common with aging, and they are independent of an objective cognitive impairment (Rendell, Castel, & Craik, 2005). However, we have to stress that we did not examine the working memory, praxis and language abilities that are determinants of instrumental complaints (Farias et al., 2009). Second, the lack of changes in memory complaints might be considered a significant marker of successful cognitive aging in our population (Derouesne, Lacomblez, Thibault, & LePoncin, 1999). If so, the appearance or increase of memory complaints in the SCC<sub>26-CDS-M</sub> may be proposed as a clinical tool to predict future cognitive impairment.

When we consider the longitudinal difference in the SCC, the first interesting finding was the significant role of depression and anxiety on the SCC increase for all considered domains. These results confirmed those of previous studies (Balash et al., 2013; Hohman, Beason-Held, & Resnick, 2011; Reid et al., 2011; Zlatar, Moore, Palmer, Thompson, & Jeste, 2014), suggesting that the increase of depressive symptoms more than the change in objective cognitive function is the key factor affecting the changes in the subjective complaints (Hohman, Beason-Held, & Resnick, 2011). The second finding was that the decrease in instrumental and memory complaints was associated with a parallel decrease in the MMS and objective memory performances. These changes in subjective memory decline have been previously found in patients with mild cognitive impairment (MCI). Our data are the first showing that, using repeated examinations, a decrease in instrumental decline and memory complaints in healthy elderly may help early predict the development of dementia or MCI, which may eventually correspond to a so-called early loss of insight (Stewart, 2012). Although speculative, this hypothesis should be confirmed in large clinical and epidemiological older populations.

Finally, when we compared the two questionnaires used in our population, we noted that the memory VAS (SCC<sub>VAS-M</sub>) changes were not sufficient to characterize the SCC evolution as well as the factors implicated in SCC memory changes. The use of more extensive questionnaires such as the SCC<sub>26-CDS</sub> allows a larger examination of the different aspects of the SCC and their association with objective cognitive data and mood disorders.

The results of the present study are supported by several parameters such as the sample size, the longitudinal design, the use of extensive neuropsychological assessment and the simultaneous analyses of attentional, instrumental and memory complaints. Additionally, our participants were recruited from a healthy community-dwelling population that was homogeneous in age, with an SD of only 0.9 years and an educational level of 11 years (Barthélémy et al., 2007). A limitation lies in the inevitable attrition of a cohort study. Indeed, compared to the population at the study entry, the subjects excluded at the later assessment due to refusal or loss to follow-up had a lower MMS and more cognitive complaints. Finally, although the Cognitive Difficulties Scale was first used in psychopharmacology studies (Mac Nair & Kahn, 1983) and not in clinical practice, a previous paper (Poitrenaud, Israel, Kozarevic, 1993) demonstrated that it is a good tool for longitudinal surveys.

In conclusion, our study demonstrates that in healthy elderly, the SCCs did not change significantly in an 8-yr follow-up except for the instrumental domain, stressing the lack of effect of the aging process in their evolution and the key role of depression when an increase in SSCs is present.

**Acknowledgments:** This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Cellule Projet Hospitalier de Recherche Clinique National, Direction de la Recherche Clinique, CHU Saint-Etienne; Appel d'Offre 1998 and Appel d'Offre 2002) and by a grant from the "L'Association de Recherche SYNAPSE" (President: Michel Segura).

**References**

- Ayalon, L. (2008) Subjective cognitive functioning as a predictor of all cause mortality in an Israeli national sample of community dwelling older adults. *Int J Geriatr psychiatry*,23,830-836.
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A.D. (2013) Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol Scand*,127,344-350.
- Barthélémy, J.C., Pichot, V., Dauphinot, V., Celle, S., Laurent, B., Garcin, A., Maudoux, D., Kerleroux, J., Lacour, J.R., Kossovsky, M., Gaspoz, J.M., & Roche, F. (2007) Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. *Neuroepidemiology*,29,18-28.
- Begum, A., Morgan, C., Chiu, C.C., Tylee, A., & Stewart, R. (2012). Subjective memory impairment in older adults: aetiology, salience and help seeking. *Int J Geriatr psychiatry*,27,612-620.
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanne, Y. (1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux : performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. *Acta Neurologica Belgica*,90,207-217.
- Cavanaugh, J.C., Murphy, N.Z. (1986). Age differences in adults' self-reports of memory ability: it depends on how and what you ask. *Int J Aging Human Development*,24,271-277.
- Commissaris, C.J.A.M., Ponds, R.W.H.M., & Jolles, P.J. (1998). Subjective forgetfulness in a normal Dutch population: possibilities for health education and other interventions. *Patient Education and Counseling*,34,25-32.
- Campo, P., & Morales, M. (2003). Reliability and normative data for the Benton Visual Form Discrimination Test. *Clin Neuropsychol*,17,220-225.
- Cooper, C., Bebbington, P., Lindesay, J., Meltzer, H., McManus, S., Jenkins, R., & Livingston, G. (2011). The meaning of reporting forgetfulness: a cross-sectional study of adults in the English 2007 Adult Psychiatry Morbidity Survey. *Age Ageing*,40,711-717.
- Cutler, S.J., & Grams, A.E. (1988). Correlates of self-reported everyday memory problems. *Journal of Gerontology*,43,82-90.
- Derouesné, C., Dealberto, M.J., Boyer, P., Lubin, S., Sauron, B., & Piette, F. (1993). Empirical evaluation of the "Cognitive Difficulties Scale" for assessment of memory complaints in general practice: A study of 1628 cognitively normal subjects aged 45-75 years. *Int J Geriatr Psychiatry*,8,599-607.
- Derouesne, C., Lacomblez, L., Thibault, S., & LePoncin, M. (1999). Memory complaints in young and elderly subjects. *Int J Geriatr psychiatry*,14,291-301.
- Farias, S.T., Cahn-Weiner, D.A., Harvey, D.J., Reed, M.R., Mungas, D., Kramer, S.H., & Chui, H. (2009). Longitudinal changes in memory and executive functioning are associated with longitudinal change in instrumental activities of daily living in older adults. *Clin Neuropsychol*, 23,446-461.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*,12,189-198.
- Geerlings, M.I., Jonker, C., Bouter, L.M., Adèr, H.J., & Schmand, B. (1999). Association between memory complaints and incident Alzheimer's diseases in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry*,156,531-537.
- Goldberg, D., Bridges, K., Duncan-Jones, P., & Grayson, D. (1988). Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*,297,897-899.
- Grambaite, R., Hessen, E., Auning, E., Aarsland, D., Selnes, P., & Fladby, T. (2013).



Correlates of subjective and mild cognitive impairment: depressive symptoms and CSF biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord*,3,291-300.

Hohman, T.J., Beason-Held, L.L., Lamar, M., & Resnick, S.M. (2011). Subjective cognitive complaints and longitudinal changes in memory and brain function. *Neuropsychology*,25,125-130.

Hohman, T.J., Beason-Held, L.L., & Resnick, S.M. (2011). Cognitive complaints, depressive symptoms, and cognitive impairment: Are they related? *JAGS*,59,1908-1912.

Jonker, C., Geerlings, M.I., Schmand, B. (2000). "Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population based-studies." *Int J Geriatr Psychiatry*,15,983-991. DOI: 10.1002/1099-1166(200011)15:11.

Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Weber, G., Tragl, K.H., & Fischer, P. (2008). Do subjective memory complaints predict senile Alzheimer dementia? *Wien Med Wochenschr*,158,71-77.

Lane, C.J., & Zelinski, E.M. (2003). Longitudinal hierarchical linear models of the Memory Functioning Questionnaire. *Psychol Aging*, 18,38-5.

Lee, P.L. (2014). The relationship between memory complaints, activity and perceived health status. *Scand J Psychol*,55,136-141.

Mac Nair D.M. & Kahn R.J. Self assessment of cognitive deficits. In: Crook TH & al. *Assessment in geriatric psychopharmacology*. Mark Powley Associates: New Canaan, 1983, pp.137-183.

Manes, F., Serrano, C., Calcagno, M., Cardozo, J., & Hodges, J. (2008). Accelerating forgetting in subjects with memory complaints: A new form of mild cognitive impairment? *J Neurol*,255,1067-1070.

Mascherek, A., & Zimprich, D. (2011). Correlated change in memory complaints and memory performance across 12 years. *Psychol Aging*, 4,884-889.

Montejo P., Montenegro M., Fernandez M.A., & Mestù F. (2012). Memory complaints in the elderly: quality of life and daily living activities. A population based study. *Arch Gerontol Geriatr*,54,298-304.

Parisi, J.M., Gross, A.L., Rebok, G.W., Saczynski, J.S., Crowe, M., Cook, S.E., Lanbaum, J.B.S., Sartori, A., & Unverzagt, F.W. (2011). Modeling change in memory performance and memory perceptions: findings from the Active Study. *Psychol Aging*, 26,518-524.

Pérès, K., Helmer, C., Amieva, H., Matharan, F., Carcaillon, L., Jacqmin-Gadda, H., Auriacombe, S., Orgogozo, J.M., Barberger-Gateau, P., & Dartigues, J.F. (2011). Gender differences in the prodromal signs of dementia: memory complaint and IADL-Restriction. A prospective population-based cohort. *J Alzheimer Dis*,27,39-47.

Piauilino DC, Bueno OF, Tufik S, Bittencourt LR, Santos-Silva R, Hachul H, Gorenstein C, & Pompéla S. (2010). The prospective and retrospective memory questionnaire: a population-based random sampling study. *Memory* 2010,18,413-426.

Pichot P, Brun JP. (1984). Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions. *Ann Med Psychol*,142,862-865.

Poitrenaud, J., Israel, L., & Kozarevic, D. (1993). Cognitive difficulties in activity of daily living: factorial structures and empirical validity of shortened French version of the MacNair & Khan cognitive difficulties scale. XV congress of the international association of Gerontology.

Reid, L.M., & MacLullish, A.M. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement geriatr Cogn disord*, 22,471-485.

Reid, M., Parkinson, L., Gibson, R., Schofield, P., D'Este, C., Attia, J., Tavener, M., & Byles, J. (2012). Memory Complaint Questionnaire performed poorly as screening tool: validation against psychometric tests and affective measures. *J Clin Epidemiol*,65,199-205.

Reitan, R.M. *Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children*. Reitan Neuropsychological Laboratories Inc: Tucson, AZ, 1979.

Rendell, P.G., Castel, A.D., & Craik, F.I. (2005). Memory for proper names in old age: a disproportionate impairment? *QJ Exp Psychol A*,58,54-71.

Rönnlund, M., Vestergren, P., Mäntylä, T., & Nilsson, L.G. (2011). Predictors of self-reported prospective and retrospective memory in a population-based sample of older adults. *J Genet Psychol*,172,266-284.

Rouch, I., Thomas-Anterion, C., Dauphinot, V., Kerleroux, J., Roche, F., Barthélémy, J.C., & Laurent, B. (2008). Cognitive complaints, neuropsychological performance and affective disorders in elderly community residents. *Dis Rehabil*,30,1794-1802.

Saint Martin, M., Sforza, E., Barthélémy, J.C., Thomas-Anterion, C., & Roche, F. (2012). Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Medecine*,13,1146-1152.

Saint Martin, M., Sforza, S., Thomas-Anterion, C., Barthelemy, J.C., & Roche, F. (2013). Baroreflex sensitivity, vascular risk factors and cognitive function in a healthy elderly population. The Proof-Siempre cohort. *JAGS*, 61,2096-2102.

Saint Martin, M., Sforza, E., Thomas-Anterion, C., Barthélémy, J.C., & Roche, F. (2014). Sleep perception in non-insomniac healthy elderly: a three-year longitudinal study. *Rejuvenation Res*,17,11-8.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, 18,643-652.

Stewart, R. (2012). Subjective cognitive impairment. *Curr opin psychiatry*;25:445-450.

Sylva, D., Guerreiro, M., Faria, C., Maroco, J., Schmand, B.A., & Mendonça, A.D. (2014). Significance of Subjective Memory Complaints in the Clinical Setting. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Epub ahead of print].

Thomas-Anterion, C., Cirtannier, C., & Cadet, L.. (2000). Recueil et analyse des plaintes somatiques, cognitives et thymiques de patients déments et de leurs référents soignants et familiaux. *Année gérontologique*, 14,33-41.

Thomas-Anterion, C., Truche, A., Sciéssère, K., Guyot, E., Hibert, O., Paris, N. (2005). Self-Evaluation of physical, cognitive and mood symptoms in a cohort of traumatic and vascular brain injury patients participating in social and neuropsychological remediation programmes. *Rev Neurol*,161,67-73.

Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, F., Kalafat, M., Calacis, F., Wyns, C., Adam, S., et les membres du GREFEM (Eds). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : *L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)* (pp. 25-48) Solal: Marseille, 2004.

Waldorff, F.B., Siersma, V., & Waldemar, G. (2009). Association between subjective memory complaints and health care utilisation: a three-year follow-up. *BMC Geriatr*,9,43.

Wechsler D. *WAIS-III administration and scoring manual*. Harcourt Brace and Company: San Antonio, 1997.

Zelinski, E.M., Gilewski, M.J., & Anthonybergstone, C.R. (1990). Memory functioning questionnaire-concurrent validity with memory performance and self-reported memory failures. *Psychol Aging*,5,2118-2124.

Zlatar, Z.Z., Moore, R.C., Palmer, B.W., Thompson, W.K., Jeste, D.V. (2014). Cognitive complaints correlate with depression rather than concurrent objective cognitive impairment in the Successful Aging Evaluation Baseline Sample. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Epub ahead of print].

**Table 1. Cognitive self-assessment, objective assessment of cognitive function and mood measures at baseline and follow-up for the 352 participants (mean  $\pm$  SD).**

	Baseline	Follow-up	<i>p</i> -value
<b><i>Cognitive self-assessment</i></b>			
Memory SCC <sub>VAS</sub> score	2.8 $\pm$ 2.0	3.0 $\pm$ 1.8	ns
Total score SCC <sub>26-CDS</sub>	27.9 $\pm$ 12.2	28.3 $\pm$ 12.2	ns
Attentional subscore (SCC <sub>26-CDS-A</sub> )	11.0 $\pm$ 5.0	10.9 $\pm$ 4.7	ns
Memory subscore (SCC <sub>26-CDS-M</sub> )	9.9 $\pm$ 5.0	9.8 $\pm$ 5.0	ns
Instrumental subscore (SCC <sub>26-CDS-I</sub> )	6.9 $\pm$ 3.7	7.7 $\pm$ 3.9	<0.001
<b><i>Objective assessment of cognitive function</i></b>			
MMS score	28.6 $\pm$ 1.5	28.2 $\pm$ 1.7	<0.001
Attentional Z-score	0.0 $\pm$ 1.0	-0.37 $\pm$ 0.89	<0.001
Memory Z-score	0.0 $\pm$ 1.0	-0.15 $\pm$ 0.77	<0.001
Executive Z-score	0.0 $\pm$ 1.0	-0.08 $\pm$ 0.76	ns
<b><i>Mood measures</i></b>			
Anxiety score	3.2 $\pm$ 2.8	3.4 $\pm$ 2.8	ns
Depression score	2.2 $\pm$ 2.3	2.6 $\pm$ 2.7	0.01

**Legend:** SCC<sub>VAS-M</sub>= Memory Visual Analogic Scale; SCC<sub>26-CDS</sub>= Short form on 26 items of the Cognitive Difficulties Scale; SCC<sub>26-CDS-A</sub>= the subscore “attentional complaints” of the SCC<sub>26-CDS</sub>; SCC<sub>26-CDS-M</sub>= the subscore “memory complaints” of the SCC<sub>26-CDS</sub>; SCC<sub>26-CDS-I</sub>= the subscore “instrumental complaints” of the SCC<sub>26-CDS</sub>; MMS= Mini Mental State.

*p*: paired Student *t*-test.

**Table 2. Correlation analysis between the 8-yr changes of cognitive self-assessment, objective assessment of cognitive function and mood measures for the entire population.**

	$\Delta$ SCC <sub>VAS-M</sub>	$\Delta$ anxiety score	$\Delta$ depression score	$\Delta$ MMS	$\Delta$ attentional Z-score	$\Delta$ memory Z-score	$\Delta$ executive Z-score
<b>Total <math>\Delta</math> score of the SCC<sub>26-CDS</sub></b>	<b>.12*</b>	<b>.22**</b>	<b>.23**</b>	<b>.11*</b>	ns	ns	ns
$\Delta$ of SCC <sub>26-CDS-A</sub>	<b>.13*</b>	<b>.21**</b>	<b>.20**</b>	ns	<b>-.11*</b>	ns	ns
$\Delta$ of SCC <sub>26-CDS-M</sub>	ns	<b>.16**</b>	<b>.19**</b>	ns	ns	<b>.13**</b>	ns
$\Delta$ of SCC <sub>26-CDS-I</sub>	<b>.11*</b>	<b>.19**</b>	<b>.19**</b>	<b>.17**</b>	ns	<b>.12*</b>	ns
$\Delta$ SCC <sub>VAS-M</sub>	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns

**Legend:** see table 1.

\* = p<0.05

\*\*= p<0.01

ns= non significant

**Table 3.** Multiple regression analysis of the relationship between longitudinal changes in cognitive self-assessment evaluated using the SCC<sub>26-CDS</sub> subscores and changes in objective assessment of cognitive abilities and mood measures after adjustment for demographic variables.

a) Multiple regression analysis of the relationships with changes in the SCC<sub>26-CDS-A</sub>.  
 $R^2=0.091, p<0.0001$

$\Delta$ subjective attentional complaints ( $\Delta$ SCC <sub>26-CDS-A</sub> )	Coefficient	SE	Std. Coeff.	t-value	P-value
$\Delta$ Age	-0.171	0.281	-0.034	-0.608	0.5434
$\Delta$ Anxiety score	0.222	0.095	0.138	2.329	<b>0.0205</b>
$\Delta$ Depression score	0.294	0.110	0.160	2.672	<b>0.0081</b>
$\Delta$ Attentional Z-score	-0.355	0.410	-0.048	-0.867	0.2865
Gender	0.515	0.482	0.059	1.068	0.2863
Education Level, yrs	0.204	0.083	0.136	2.467	<b>0.0142</b>

b) Multiple regression analysis of the relationships with changes in the SCC<sub>26-CDS-M</sub>.  
 $R^2=0.10, p=0.0001$

$\Delta$ subjective memory complaints ( $\Delta$ SCC <sub>26-CDS-M</sub> )	Coefficient	SE	Std. Coeff.	t-value	P-value
$\Delta$ Age	-0.092	0.288	-0.018	-0.318	0.7506
$\Delta$ Anxiety score	0.133	0.096	0.079	1.394	0.1644
$\Delta$ Depression score	0.389	0.107	0.204	3.347	<b>0.0003</b>
$\Delta$ Memory Z-score	0.787	0.348	0.126	2.265	<b>0.0242</b>
Gender	0.896	0.510	0.099	1.756	0.0801
Education Level, yrs	0.116	0.086	0.075	1.347	0.1788

c) Multiple regression analysis of the relationships with changes in the SCC<sub>26-CDS-I</sub>.  
 $R^2=0.11, p<0.0001$

$\Delta$ subjective instrumental complaints ( $\Delta$ SCC <sub>26-CDS-I</sub> )	Coefficient	SE	Std. Coeff.	t-value	P-value
$\Delta$ Age	-0.099	0.233	-0.023	-0.423	0.6729
$\Delta$ Anxiety score <sup>†</sup>	0.071	0.088	0.048	0.806	0.4209
$\Delta$ Depression score <sup>‡</sup>	0.218	0.076	0.167	2.857	<b>0.0046</b>
$\Delta$ Memory Z-score	0.542	0.280	0.111	1.939	0.0534
$\Delta$ MMS	0.291	0.112	0.146	2.596	<b>0.0099</b>
Gender	0.650	0.388	0.092	1.672	0.0955
Education Level, yrs	0.147	0.066	0.122	2.238	<b>0.0259</b>

**Legend:** see table 1.

P- value: significance of the variable entered in the model.

**Table 4. Demographic, objective assessment of cognitive function and affective measures for the three subgroups of subjects defined according to the type of the cognitive self-assessment changes for the three domains of cognitive complaints measured by the SCC<sub>26-CDS</sub>.**

	Subjective Attentional Complaint SCC <sub>26-CDS-A</sub>				Subjective memory complaint SCC <sub>26-CDS-M</sub>				Subjective Instrumental complaint SCC <sub>26-CDS-I</sub>			
	Stable (n=254)	Worsened (n=49)	Improved (n= 49)	P	Stable (n=249)	Worsened (n=42)	Improved (n= 61)	P	Stable (n = 223)	Worsened (n = 63)	Improved (n = 56)	P
Δ Age, yrs	8.1 ± 0.81	8.1 ± 0.8	8.1 ± 1.0	ns	8.2 ± 0.8	8.0 ± 0.9	8.1 ± 1.0	ns	8.2 ± 0.8	8.2 ± 0.7	8.1 ± 1.0	ns
Females, %	60.1%	64.1%	58.7%	ns	63.9%	47.1%	56.6%	ns	60.7%	52.3%	69.2%	ns
Educational level, yrs	<b>11.2 ± 3.0</b>	<b>12.1 ± 2.5*</b>	<b>10.2 ± 2.0*</b>	<b>.006</b>	11.3 ± 3.0	10.8 ± 2.1	10.9 ± 2.6	ns	11.2 ± 2.9	11.6 ± 2.8	<b>10.2 ± 2.3*</b>	ns
Δ anxiety score	<b>0.1 ± 2.5</b>	<b>0.7 ± 2.8*</b>	<b>-0.7 ± 2.5*</b>	<b>.02</b>	<b>-0.4 ± 1.7</b>	<b>1.1 ± 2.5**</b>	<b>0.2 ± 1.9</b>	<b>.04</b>	0.1 ± 2.6	0.6 ± 2.6	-0.5 ± 2.9	ns
Δ depression score	<b>0.2 ± 2.3</b>	<b>0.9 ± 2.4*</b>	<b>-0.2 ± 2.0</b>	<b>.04</b>	<b>0.2 ± 2.4</b>	<b>1.2 ± 2.7**</b>	<b>0.3 ± 2.4</b>	<b>.05</b>	0.1 ± 2.3	<b>0.8 ± 2.4*</b>	0.6 ± 2.7	ns
Δ MMS score	-0.4 ± 1.7	-0.3 ± 1.5	-0.7 ± 2.0	ns	-0.4 ± 0.6	-0.2 ± 0.5	-0.6 ± 0.6	ns	<b>-0.4 ± 1.7</b>	<b>-0.2 ± 1.5</b>	<b>-1.1 ± 2.0**</b>	<b>.01</b>
Δ objective attentional Z-scores	-0.3 ± 0.6	-0.4 ± 0.6	-0.3 ± 0.5	ns	-0.3 ± 0.6	-0.5 ± 0.5	-0.4 ± 0.6	ns	-0.4 ± 0.5	-0.5 ± 0.7	-0.7 ± 0.7	ns
Δ objective executive Z-scores	-0.1 ± 0.4	-0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.5	ns	0.0 ± 0.4	-0.1 ± 0.4	-0.1 ± 0.5	ns	-0.1 ± 0.4	-0.2 ± 0.5	-0.3 ± 0.5	ns
Δ objective memory Z-scores	-0.2 ± 0.7	-0.2 ± 0.5	-0.1 ± 0.7	ns	<b>-0.1 ± 0.6</b>	<b>0.1 ± 0.9</b>	<b>-0.3 ± 0.5</b>	<b>.02</b>	-0.3 ± 0.7	-0.2 ± 0.6	-0.4 ± 0.8	ns

**Legend:** see table 1. *P-value:* Kruskal-Wallis test or One-Way Anova or Chi-squared test differences between the status of cognitive complaints of subjects at follow-up (stable, worsened, improved) in the three cognitive complaints domains. \*Post hoc test with the condition “stable” considered as the group of reference”: Bonferroni’ test or Tamhane’s test in that the equality of variances was assumed or not. \* = p<0.05, \*\*= p<0.01, \*\*\*=p<0.001, ns = non significant.

**Figure legends**

**Figure 1.** Items of the 26-item form of the cognitive difficulties scale (26-CDS)

**Figure 2.** Longitudinal changes in the three subscales of the short 26-item form of the cognitive difficulties scale (26-CDS)

*P*-value=Chi-square test

Items	Subscale distribution
1. When interrupted while reading I have trouble finding my place again	1
2. I need a written list when I do errands to avoid forgetting things	1
3. I forget commitments, appointments, meetings	3
4. I forget to call people back when they called me	3
5. I have difficulty introducing a key into a lock	2
6. I forget errands I planned to do on my way home	3
7. I have trouble recalling names of people I know	3
8. I have difficulty to concentrate on a work or an activity	1
9. I have trouble describing a program I just watched on television	1
10. I don't say quite what I mean to say	2
11. I have difficulty to recognize people whom I know	3
12. I have trouble getting out information that's at the tip of my tongue	2
13. I have difficulty to understand what I read	2
14. I forget names of people soon after being introduced	3
15. I lose my train of thought as I listen to somebody else	1
16. I lose the thread of my ideas while someone else is speaking	2
17. I forget the day of the week	3
18. I make mistakes in writing, typing or operating a calculator	2
19. I cannot keep my mind on one thing	1
20. I have difficulty to sew, to make packages or small repairs	2
21. I find it hard to keep my mind on what I'm reading	1
22. I forget right away what people say to me	3
23. I forget to pay my bills, deposit checks to stamp or post my mail	3
24. My mind just goes blank at times	2
25. I forget the date of the month	3
26. I have difficulty to use tools, scissors, can-openers	2

Figure 1



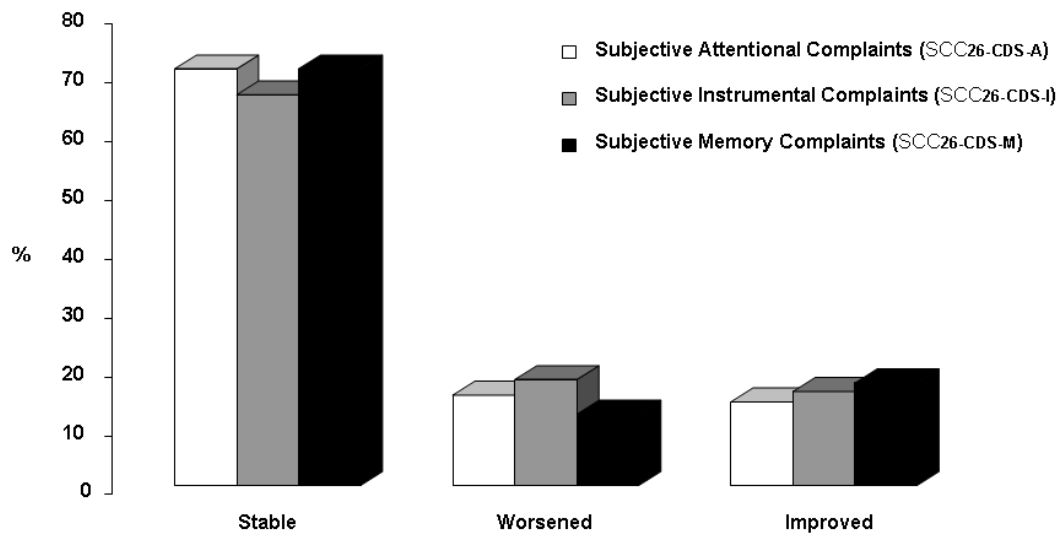


Figure 2

4.4. 4<sup>ème</sup> axe de recherche :

Capacités de cognition sociale, richesse des interactions sociales  
menées tout au long de la vie et vieillissement cognitif

✓ **1<sup>ère</sup> étude**: A Lifetime of social functioning and late social cognition skills in healthy elderly – A preliminary study -

Il s'agit ici de la présentation : 1) des résultats préliminaires de cette étude ; 2) du papier qui sera soumis d'ici décembre 2014 ; 3) des perspectives statistiques et de validation du questionnaire élaboré pour ce travail.

## ETUDE 1 (4<sup>ème</sup> axe de recherche):

Le 1<sup>er</sup> axe de recherche de ce travail a permis de montrer que le maintien des activités sociales à un âge avancé influençait positivement l'évolution des performances cognitives. Cette hypothèse a été très peu étudiée en ce qui concerne l'évolution des habilités de cognition sociale avec l'âge, pour lesquelles il a été montré que leur déclin serait principalement expliqué par l'émoussement des capacités exécutives (Aboulafia-Brakha *et al.*, 2011; Elamin *et al.*, 2012). Les objectifs de cet axe de recherche sont doubles : 1) évaluer si la richesse des interactions sociales menées tout au long de la vie influence significativement les aptitudes de cognition sociale au décours du vieillissement normal, et ce, indépendamment du niveau de performances exécutives ; 2) rechercher s'il existe un impact différentiel de la richesse des expériences sociales présentes et/ou passées sur différentes tâches de cognition sociale.

Cent participants (50 hommes et 50 femmes) de la cohorte PROOF sans pathologies neurodégénératives ont été inclus entre février et mai 2014 dans cette étude. Tous les participants ont réalisé une batterie de tests neuropsychologiques comprenant : 1) des tâches évaluant les fonctions exécutives (TMT-B, Stroop, Fluences alphabétiques et catégorielles, tests des similitudes) dont les performances ont été regroupées en un score composite ; 2) des tâches de cognition sociale dont le « *Reading The Mind in the Eyes* » (RME), le quotient d'empathie (QE) de Baron-Cohen et collaborateurs (2004) et, la tâche d'identification d'émotions primaires sur la base du visage de la SEA. Les activités sociales lors de 4 tranches d'âge différentes (6-12 ans ; 12-18 ans ; 20-60 ans ; 60 ans et plus) ont été recueillies rétrospectivement à l'aide d'un questionnaire (Annexe 6).

Les scores moyens obtenus aux RME, QE et à la tâche d'identification d'émotions primaires étaient respectivement de :  $25,3 \pm 3,3$  ;  $43,9 \pm 9,0$  ;  $31,6 \pm 2,0$ . Le score moyen d'activités sociales pour les 4 tranches de vie considérées était globalement stable, à l'exception du score moyen à l'âge de 6-12 ans (plus grande variabilité de réponses !). Les scores du RME et du QE étaient expliqués par l'effet du sexe (respectivement  $p=0,01$  et  $p=0,0009$ ) et le score total d'interactions sociales (respectivement  $p<0,0001$  et  $p=0,01$ ) alors que le score obtenu à la tâche d'identification d'émotions primaires était principalement associé au Z-score exécutif ( $p=0,002$ ). Pour le score du RME, lorsqu'on considère indépendamment chaque tranche d'âge, on remarque une tendance progressive de l'impact du

score d'interactions sociales de l'enfance (modèle multivarié, %  $r^2 = 31\%$ ) à l'âge avancé (modèle multivarié, %  $r^2 = 42\%$ ).

Cette étude a permis de mettre en évidence que : 1) la richesse des interactions sociales entre l'enfance et après la retraite varie peu chez des sujets âgés sans atteinte neurologique ; 2) alors que la qualité des interactions sociales menée tout au long de la vie a un impact significatif sur les performances de tâches de cognition sociale « élaborées » telles que le RME et le QE ; ce facteur n'influence pas les performances de tâches mettant en jeu des processus « plus automatiques » d'identification d'émotions primaires ; 3) l'impact de la richesse des interactions sociales sur les performances de cognition sociale est de plus en plus important avec l'âge ; 4) chez une population avec un vieillissement cognitif normal, le fonctionnement exécutif influence peu les performances de cognition sociale.

**En conclusion**, ces premiers résultats nous ont permis de révéler que la prise en compte du degré d'interactions sociales, et ce particulièrement à un âge avancé, est une variable à prendre systématiquement en compte dans l'analyse de l'interaction des performances de cognition sociale et du fonctionnement exécutif au décours du vieillissement normal.

😊 *Les points forts* de cette étude sont : 1) l'homogénéité de la population en âge et caractéristiques sociodémographiques ; 2) l'analyse différentielle de l'impact des interactions sociales sur plusieurs tâches de cognition sociale ; 3) l'utilisation d'un questionnaire avec recueil rétrospectif de données sur la richesse des relations sociales de l'enfance à un âge avancé (même si la question de la validité des souvenirs rapportés peut se poser !).

😞 *Les points faibles* de cette étude sont : 1) l'utilisation d'un questionnaire adapté en français qui reste à valider (un envoi du même questionnaire aux mêmes 100 participants est prévu d'ici fin 2014 pour tester sa stabilité) ; 2) une limite réside dans la sélection des 100 participants de cette étude qui s'est faite sur la base du volontariat ; 3) le non recours à des modèles statistiques plus développés qui restent à effectuer.

## Lifetime of social functioning and late social cognition skills in healthy elderly - A preliminary study -

Magali Saint Martin, BSc,<sup>1,2,3</sup> Emilia Sforza, MD, PhD,<sup>1</sup> Aurélie Richard-Mornas, MD,<sup>2</sup> Jean Claude Barthélémy, MD, PhD,<sup>1</sup> Frédéric Roche, MD, PhD,<sup>1</sup> Catherine Thomas-Anterion, MD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Physiology and Exercise, Pole NOL, CHU and Faculty of Medicine of Saint-Etienne, UJM and PRES University of Lyon, EA 4607 SNA-EPIS, Saint-Etienne, France;

<sup>2</sup> EMC laboratory, EA 3880, University of Lyon 2, France.

<sup>3</sup> Department of Neurology, Neuropsychology Unit CMRR, CHU Saint-Etienne, France

**Correspondence:** Magali SAINT MARTIN  
Department of Clinical Physiology, EFCR  
CHU Nord - Level 6  
F - 42055 Saint-Étienne Cedex 2  
France  
Phone: +33 4 77 82 83 00  
Fax: +33 4 77 82 84 47  
E-mail: [magali.stmartin@orange.fr](mailto:magali.stmartin@orange.fr)

**Type of manuscript:** Original paper

**Running head:** Social Interactions and Social Cognition

**Clinical trial registration:** NCT 00759304 and NCT 00766584

**Key words:** social cognition, theory of mind, empathy, social interactions, healthy elderly.

### Abstract

**Objective.** The aim of this study was to examine if the wealth of social interactions in the life-span in normal aging may affect independently of the executive function the performances of three kind of social cognition task.

**Methods.** A total of 100 participants (50% females) free from neurological disorders and aged  $78.3 \pm 1.0$  underwent a neuropsychological evaluation including executive tests averaged in one standardized Z-score and three social cognition tasks: “the Reading the Mind in the Eyes” (RME), the Empathy Quotient (QE) and the facial basic emotion recognition subtest of the Social cognition and Emotion Assessment (SEA). Childhood-, Adolescent-, Mid-, and Late-Life social activities were retrospectively collected by a scale (SAS). Anxiety and depression data, a proxy measure of crystallized intelligence were also collected.

**Results.** The means $\pm$ SD of the RME, EQ and the SEA subtest were  $25.3 \pm 3.3$ ,  $43.9 \pm 9.0$  and  $31.6 \pm 2.0$ , respectively. Except for the childhood period ( $p < 0.001$ ), the level of social activities was stable overtime. While the RME and EQ scores were only explained by the gender ( $p = 0.01$  and  $p < 0.001$  respectively) and the social activities total score ( $p < 0.001$  and  $p = 0.01$  respectively), the subtest of the SEA was only explained by the Executive-Z-score ( $p = 0.002$ ). Concerning each life period, we found, only for the RME, a progressive rise of the social activities impact from childhood ( $r^2 = 31\%$ ) to late life ( $r^2 = 42\%$ ).

**Discussion.** In healthy elderly individuals, the quality of social interactions in the life-span was the more relevant variable to predict the late complex social cognitive skills.

## Introduction

Theory of mind (ToM) refers to a complex cognitive function that reflect the individual ability to understand several different mental states such as belief, desire, intention, emotion and perception from the attitude of other people to anticipate and interpret their behaviour. ToM is important for regulating social interactions and constitutes an important aspect of social cognition<sup>1</sup> that refers to the mental processes, i.e., perception of others and oneself, knowledge about social rules of interpersonal relationship, regulating behaviour and social interaction. Overall these processes allow the human to adapt his behaviour to that of others and to be conscious of the personal mental activity and empathy<sup>2,3</sup> in many situations of the daily life.

Two components of the social cognition have been described,<sup>4</sup> the "cognitive" and the "affective" component. The "affective" component refers to the ability to evaluate the affective states, the emotion or feeling of others in a social situation. This component is tested using - "The Reading the Mind in the Eyes" (RME)<sup>5</sup> allowing the analysis of complex emotions as to feel guilty; - verbal short stories describing an individual's emotion<sup>6</sup>; or - expressive face recognition analysing simple and basic emotions (such as happiness or sadness).<sup>7</sup> The "cognitive component" refers to the ability to understand the cognitive states, the beliefs, the thoughts or intentions of other people without any specific emotions. This component is tested by several tests such as the "false belief" (i.e. the belief is false about the actual situation); "the attribution of intention" i.e., (deduction of the intention behind a character action); or questionnaires of empathy.<sup>8</sup>

Recent studies<sup>2,3</sup> have demonstrated that dysfunction of the affective or cognitive aspect of the ToM analysed by some test such as the « Reading the Mind in the Eyes », RME) might be the first symptoms of neurological disorders such as the frontotemporal lobar degeneration or the Alzheimer's disease.

Controversial data are present on the consequences of aging on social cognition in particular in elderly without health and mental diseases. In the recent Moran's review,<sup>9</sup> the authors suggested that aging in itself may induce a lowering of the social cognition both on affective or cognitive domain. In contrast, other authors<sup>10</sup> have reported that the age-related changes may affect only the "cognitive" component without changes in the "affective" component. Moreover, it has been proposed that the decline on social cognition in older population is related to the age-related dysfunction of the cognitive functions in particular executive domain<sup>11</sup> such as the decline of control of inhibition.<sup>12</sup> Some authors<sup>9,13</sup> have suggested that the decline of social cognition in elderly may be more affected by the lack of an active and persistent social environment that started in childhood and progress in life-time. This hypothesis is supported by the data of Bailey (2008)<sup>10</sup> showing that the reduction of empathy ability in older subjects was greater when there was a reduction on social activities.

Although several papers report an association between the changes in the executive cognitive function and the decrease of social cognition,<sup>9,11</sup> to our knowledge's no data are present in the literature on the link between the social activities performed in the lifetime and social cognition performances in normal aging. The aim of this study was twofold: - first to assess if older people without neurodegenerative disorders developing high social activities in their life-span were those showing high social cognition abilities with aging independent of the executive function; -second to see if the degree of social activities in the life-span affect differently three tasks of social cognition.

## 2. Methods

### 2.1. Population

Participants were selected from the population included in the PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) trial,<sup>14</sup> an ongoing study on the prognostic value of autonomic nervous system activity function on cerebrovascular and cardiovascular events. The initial population consisted of 1011 retired volunteers with a homogenous age of 65 years enrolled in 2001 by a random selection from the electoral list of the city of Saint Etienne, France. A clinical interview, neurological and cardiological examinations, and a cerebral magnetic resonance imaging (MRI) were performed to exclude subjects with myocardial infarction, heart failure, stroke, and other neurological disorders. The subjects of the PROOF cohort were followed for 8 years. After the last 8-yr examination, we screened, from February to May 2014, a group of 100 healthy older subjects (50 males and 50 females), aged  $78.3 \pm 1.0$  years who did not developed health diseases. All of them had undergone to neuropsychological assessment including social cognition tasks and had replied to the social activities scale (SAS). The participants examined in this study did not differ from the original sample in terms of MMS scores at baseline (the 100 subjects included:  $28.65 \pm 1.68$ , the 911 excluded:  $28.44 \pm 1.36$ ,  $p=0.23$ ).

The PROOF study was approved by the IRB-IEC (CCPRB Rhône-Alpes Loire). All subjects gave written consent for study participation.

### ***2.2. Neuropsychological assessment***

#### ***2.2.1. Executive function***

To achieve a broad characterization of their executive abilities, a battery of psychometric tests was administered to all subjects. These neuropsychological tests have been previously published<sup>15,16</sup> and included: the Trail Making Test (Part A and B),<sup>17</sup> the Stroop Test,<sup>18</sup> a semantic fluency test using the letter “p”,<sup>19</sup> a category fluency test using animal names<sup>19</sup> and the Similarities subtest of the WAIS-III.<sup>20</sup>

#### ***2.2.2. Social cognition tasks***

To asses the social cognition the following tasks were done:

- The « Reading the Mind in the Eyes » test (RME)<sup>5</sup> that assesses complex emotions portrayed by faces or gazes. It consists on a series of 36 black and white photographs showing the gaze of different actors and actresses. Participants were instructed to choose which of four simultaneously presented words best described what the person shown in the photograph was thinking or feeling. Each picture was presented on a separate sheet. The maximum score is 36.
- The Empathy Quotient (EQ)<sup>8</sup> is a psychometrically validated and reliable instrument for measuring empathy. The translated French version<sup>21</sup> of the questionnaire consists of 60 questions with 40 questions reflecting the empathy of the participant. For each question, the subject choose four different responses (strongly agree, slightly agree, slightly disagree and strongly disagree). The maximum score is 80.
- The Facial emotion recognition subtest of the Social cognition and Emotion Assessment (SEA)<sup>2,7</sup> is used to better identify which emotion is better expressed. It includes 35 pictures (from Ekman pictures) of faces portraying the following six emotions: disgust, surprise, anger, fear, happiness and sadness. Each emotion, displayed using black and white portraits of distinct actors, was presented five times. For each emotion, the participants made a verbal response indicating the best match from a simultaneously presented list of seven emotions (the six basic emotions and neutral). The number of correct answers for each emotion (score from 0 to 5), and for the whole set of emotions were recorded (score from 0 to 35).

### **2.2.3. Others cognitive tests**

The Mini Mental State Examination (MMS)<sup>22</sup> to assess intellectual efficiency, the National Adult Reading Test (NART),<sup>23</sup> to estimate a proxy measure of crystallized intelligence and the Benton Facial Recognition Test<sup>24</sup> to rate general face processing were also administered.

### **2.3. Social Activities Scale (SAS)**

Childhood-, Adolescent-, Mid-, and Late-life social activities were measured using the SAS, an adapted French version of the CAS questionnaire.<sup>25</sup> The questionnaire assess the frequency of participation on Specific Social or cognitive Activities with each item scored from 1 to 5, with higher values reflecting more-frequent activities (1 = few activity and 5 = more frequent). Composite measures for the four life period were calculated by averaging the scores of each item.

The Childhood-life SAS (E- SAS) include three items assessing childhood activities at ages 6 and 12, including the amount of time the participants: 1) playing games with other children with the same age; 2) having someone in the home to tell stories and; 3) participating in afterschool activities.

The Adolescent-life SAS (C- SAS) include five items assessing activities at ages 12 and 18, including the amount of time the participants : 1) playing games with other children; 2) reading; 3) writing; 4) performing homework; 5) participating in afterschool activities.

The Mid-life SAS (M- SAS) include eight items assessing activities at age 20 to 60, including the amount of time the participants: 1) reading; 2) writing; 3) practicing a cultural activity (museum, exhibition..); 4) attending concerts or cinemas; 5) listening music; 6) visiting family; 7) visiting friends; 8) active participation in association(s).

The Late-life SAS (L- SAS) include the same nine items as the M-SAS assessing activities after 60 years.

Cronbach's alpha for these subscales was 0.70, 0.76, 0.80, 0.71 for, respectively, C-SAS, A-SAS, M-SAS, and L-SAS.

### **2.4. Other Measures**

The educational level of participants was defined by the numbers of years of school. Marital status was dichotomized as single or not. The total number of children in the family was also collected. Depressive symptomatology was measured using the QD2A questionnaire,<sup>26</sup> a 10-item scale; a score >7 is considered to be indicative of depressive symptoms. Anxiety was assessed using the French version of the Goldberg scale,<sup>27</sup> a 9-item scale; a score  $\geq 5$  is considered to be indicative of anxiety. The Health judgment was indexed by a 5-point scale (very good, good, fair, poor or very poor).

### **2.5. Statistical Analyses**

Study population characteristics are reported as means  $\pm$  SD for continuous variables, and counts and percentages for categorical variables. Differences between women and men were assessed with  $X^2$  for categorical variables and *t*-Test or U Mann Whitney test for continuous variables. Pearson's correlation coefficients were calculated to assess the relation between the score of each social cognition task and the various demographic, clinical or cognitive parameters. As the coefficients of correlation between the four-life periods of the social activities scale were higher than 0.70 and to overcome the multicollinearity bias, the



multivariate regression analyses were conducted in two ways. First, to determine which factors might affect each social cognition task, multiple regression analysis was done in which the dependent variable was RME, EQ or facial emotion recognition score and the independent variables social activities total score, age, gender, educational level, estimated QIV, MMS and executive Z-score. Second, the relationship between individual measurements of social activities in each life-span period and each social cognition score was examined with linear regression models adjusted for multiple demographic, cognitive performances and clinical confounders. The comparison between the  $R^2$  adjusted of each life-span model was used to compare the quality of different models.

All statistical analyses were conducted using the SPSS statistical software package (SPSS for Windows, version 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA). All reported p values are two-tailed, with the threshold of statistical significance set at  $p < 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Clinical characteristics and behavioural data

The characteristics of the entire study population are shown in Table 1. The mean age of the study population was  $78.3 \pm 1.0$  year with an equivalent proportion of women and men. The mean duration of education was  $12.1 \pm 3.0$  yrs and their mean depression and anxiety scores were respectively  $3.1 \pm 2.9$  and  $2.9 \pm 2.7$ .

The overall SAS score was  $3.2 \pm 0.7$  with SAS scores of the four life periods being respectively  $2.9 \pm 1.0$ ,  $3.3 \pm 0.8$ ,  $3.2 \pm 0.7$ ,  $3.2 \pm 0.7$  for childhood, adolescent, midlife and late-life participants. As illustrates by Fig. 1, except for the childhood period ( $p < 0.001$ ), the level of social activities was stable over time. A comparative analysis between women and men did not reveal any significant gender differences for each score of the SAS.

#### 3.2. Neuropsychological data

As illustrated by Table 1, the means $\pm$ SD values of the MMS and BVRT were  $28.3 \pm 1.9$  and  $51.1 \pm 2.8$ , for the QIV estimated  $108.7 \pm 11.4$  and for the RME, the EQ and the facial emotion recognition task being  $25.3 \pm 3.3$ ,  $43.9 \pm 9.0$  and  $31.6 \pm 2.0$ , respectively. While no significant gender differences were present for the facial emotion recognition task scores ( $p = 0.16$ ), the RME ( $p = 0.05$ ) and the EQ ( $p = 0.003$ ) scores were significantly greater in women. No significant gender differences for each executive score were present in the study population (Fig.2).

#### 3.3. Correlation Analysis

To determine which factors might affect each social cognition task, a correlation analysis was conducted between demographic data, anxiety and depression scores, cognitive performances and each of the three social cognition tasks (Table 2). The Pearson correlation analysis revealed that the educational level ( $r = 0.316$ ,  $p = 0.001$ ), the Childhood-Life SAS score ( $0.306$ ,  $p = 0.002$ ), the Adolescent-Life SAS score ( $r = 0.465$ ,  $p < 0.001$ ), the Mid-Life SAS score ( $r = 0.472$ ,  $p < 0.001$ ), the Late-life SAS score ( $r = -0.494$ ,  $p < 0.001$ ), the MMS ( $r = 0.227$ ,  $p = 0.013$ ), the estimated QIV ( $r = 0.505$ ,  $p < 0.001$ ) and the executive Z score ( $r = 0.433$ ,  $p < 0.001$ ) were strongly correlated with the RME score. Concerning the EQ score, it was correlated with the Childhood-Life SAS score ( $0.253$ ,  $p = 0.002$ ), the Adolescent-Life SAS score ( $r = 0.211$ ,  $p = 0.024$ ), the Mid-Life SAS score ( $r = 0.276$ ,  $p = 0.006$ ), the Late-life SAS score ( $r = 0.335$ ,  $p = 0.001$ ) and the estimated QIV ( $r = 0.248$ ,  $p = 0.014$ ). Finally, a significant association was

noted between the facial emotion recognition score, the Mid-Life SAS score ( $r=0.226$ ,  $p=0.024$ ), the Late-life SAS score ( $r=0.257$ ,  $p=0.010$ ), the estimated QIV ( $r=0.307$ ,  $p=0.002$ ) and the executive Z score ( $r=0.429$ ,  $p<0.001$ ). No correlation was found between the anxiety and depression scores and any of the social cognition variables.

### 3.4. Multivariate regression analyses

Multivariate regression analyses were performed to assess the contribution of the social activities total score on each social cognition score taking into account potential confounders such as age, gender, educational level, estimated QIV, MMS and executive Z-score. As illustrated in Table 3, while gender and the social activities total score were the Factors affecting the RME and the EQ task scores, the executive Z-score was the only factor explaining the facial emotion recognition task score.

In order to establish the impact of each social cognition task social in each life-span period a univariate and multivariate regression analyses were done. As showed by Table 4 while for the RME score we found a progressive rise of the social activities impact from childhood ( $r^2 = 31\%$ ) to late life ( $r^2 = 42\%$ ), this effect was lacking for the EQ and the Facial Emotion Recognition score.

## 4. Discussion

This study is a novel clinical research examining the impact of social activities throughout the life of healthy older people on three types of social cognitive skills. The main interesting finding was that while the quality of social interactions in the life-span was the main factor explaining the performances of complex social cognition tasks as the RME and the EQ, the same factor did not have any effect on more basic skills such as the identification of basic emotions. These results are in line with the hypothesis of a progressive neural developmental from basic skills acquired automatically in early infancy to more complex skills, i.e., blends of mental states and social emotions that appear only at early adolescence.  
28,29,30,31

On the basis of our results, three points have to be considered. First, in our sample basic and complex social cognition skills are related to different mechanisms, the basic cognition skill relying on an automatic and innate mechanism and the second one related to the interpersonal and social context. The lifetime accumulation of knowledge's about social interactions may lead the individual to become more efficient in the more complex social cognition tasks. Second, whether the quality of social interactions was overall stable from adolescence to late-life in normal aging, the need of a large social network progressively increases with aging to maintain stable social cognitive performances. Finally, the executive functioning had few impacts on social cognition tasks in normal aging except for the more basic social cognition task.

The positive association between a great social life and late social cognition skills found in our paper are in line with previous studies.<sup>32,33</sup> reporting that individuals with large social networks display significantly less cognitive impairment than individuals with small social interactions or activities. The effect of social network size had been well described in several domain of general cognition as for semantic and working memories<sup>34</sup> but rarely in the field of social cognition.<sup>35</sup> In one study, Bailey (2008)<sup>10</sup> had reported that reduced “cognitive”, but not “affective”, empathy was associated with reduced social engagement in the older participants. In line with these results we found an association between empathy and social engagement in our sample. Although the questionnaire we used did not differentiate the cognitive and affective type of empathy and cannot assess the presence of a

“cognitive/affective” empathy dichotomy, the RME, a task that assess the “affective” component of social cognition, was strongly associated with social activities in the life-span. This finding might suggest that affective, and not only cognitive, social cognition performances may be mediated by the wealth of social interactions.

Another important finding of the current study was that while late-life social activities rather than childhood-life social activities were strongly associated with the RME performances, the childhood-life social activities greatly affect the EQ. Even though these data might suggest dissociations between the effect of social cognition skills and type of task with different periods of life from childhood to late-life, the lack in the literature of normative data on age-related differences of type of task makes the hypothesis of this dissociation only speculative. More extensive studies are needed to better understand the link between the accounts of social activities in each life period on different social in late-life.

Finally, previous studies reported that educational level,<sup>36</sup> executive processing<sup>11</sup> and crystallized intelligence<sup>4</sup> are the main factors influencing the performances of social cognition tasks in old age. In contrast to these data, in our older sample we did not found any effect of the executive function, the social activities in the life-span being the most important factor. Moreover, as previously proposed<sup>25</sup> high level of social activities, particularly in late-life, may reflect an enriched environment activating the cognitive reserve, a compensatory mechanism that maintain a good social cognition level despite the physiological age-related cognitive decline. When we consider the identification of basic emotion, the key factor explaining the variability of performances was the executive functioning, a finding that supported previous studies.<sup>13,37</sup> showing a strong association between the most basic ToM tests and executive tasks exploring intact reasoning, verbal fluency, abstraction and making inferences.

### *Strengths and Limitations*

The major strength of our study lies in the fact that our participants were recruited from a healthy community-dwelling population homogenous for age (78 yrs) and in educational level (12 years) at the study entry.<sup>21</sup> Second, to assess the level of social activities throughout the life, we choose to adapt in a French version the CAS questionnaire,<sup>25</sup> a self-administered questionnaire with a good internal consistency, which allows retrospectively assessment of social activities for the four life period.

The first limitation of this study is the analysis of a community population for which strict inclusion criteria were applied to define their health status, that may no reflect data from a general population.<sup>14</sup> Second, the retrospective nature of the assessment of social activities in the four-period of life particularly in the childhood period is an important limitation. Finally, to better understand the role of executive function on social cognition more complex and extensive testing assessing specific executive process are needed to confirm our data.

**In conclusion**, we found that the quality of social interactions in the life-span more than the executive functioning was the key factor implicated in late social cognitive skills in normal aging, especially in “affective” tasks. Future studies are needed to replicate our results in large samples and to better understand the effect of the link between the degree of social activities in each life period and the different components of social cognition.

References

1. Beer JS, Ochsner KN. Social cognition: a multi level analysis. *Brain Res.* Mar 24 2006;1079(1):98-105.
2. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lepine JP, Fossati P, Dubois B, Sarazin M. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Apr 2012;83(4):411-416.
3. Le Bouc R, Lenfant P, Delbeuck X, Ravasi L, Lebert F, Semah F, Pasquier F. My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* Oct 2012;135(Pt 10):3026-3038.
4. Duval C, Piolino P, Bejanin A, Eustache F, Desgranges B. Age effects on different components of theory of mind. *Conscious Cogn.* Sep 2011;20(3):627-642.
5. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry.* Feb 2001;42(2):241-251.
6. Hynes CA, Baird AA, Grafton ST. Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia.* 2006;44(3):374-383.
7. Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Levy R, Dubois B. The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology.* Jan 2012;26(1):81-90.
8. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord.* Apr 2004;34(2):163-175.
9. Moran JM. Lifespan development: the effects of typical aging on theory of mind. *Behav Brain Res.* Jan 15 2013;237:32-40.
10. Bailey PE, Henry JD, Von Hippel W. Empathy and social functioning in late adulthood. *Aging Ment Health.* Jul 2008;12(4):499-503.
11. Aboulafia-Brakha T, Christe B, Martory MD, Annoni JM. Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *J Neuropsychol.* Mar 2011;5(Pt 1):39-55.
12. Bailey PE, Henry JD. Growing less empathic with age: disinhibition of the self-perspective. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* Jul 2008;63(4):P219-P226.
13. Elamin M, Pender N, Hardiman O, Abrahams S. Social cognition in neurodegenerative disorders: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Nov 2012;83(11):1071-1079.
14. Barthelemy JC, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, Maudoux D, Kerleroux J, Lacour JR, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology.* 2007;29(1-2):18-28.
15. Saint Martin M, Sforza E, Barthelemy JC, Thomas-Anterion C, Roche F. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Med.* Oct 2012;13(9):1146-1152.
16. Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Anterion C, Barthelemy JC, Roche F. Baroreflex Sensitivity, Vascular Risk Factors, and Cognitive Function in a Healthy Elderly Population: The PROOF Cohort. *J Am Geriatr Soc.* Dec 2013;61(12):2096-2102.

17. Reitan R. *Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children*. Tucson, AZ,: Reitan Neuropsychological Laboratories; 1979.
18. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp psychol*. 1935;18:643-652.
19. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg*. 1990;90(4):207-217.
20. Wechsler D. *WAIS-III administration and scoring manual*. San Antonio: Harcourt Brace and Company; 1997.
21. Berthoz S, Wessa M, Kedia G, Wicker B, Grezes J. Cross-cultural validation of the empathy quotient in a French-speaking sample. *Can J Psychiatry*. Jul 2008;53(7):469-477.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. Nov 1975;12(3):189-198.
23. Mackinnon A, Mulligan R. [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *Encephale*. Jan-Feb 2005;31(1 Pt 1):31-43.
24. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney NR, O. S. *Benton's Test of Facial Recognition*. New York: Oxford University Press; 1983.
25. Jefferson AL, Gibbons LE, Rentz DM, Carvalho JO, Manly J, Bennett DA, Jones RN. A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *J Am Geriatr Soc*. Aug 2011;59(8):1403-1411.
26. Pichot P, Brun JP. [Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions]. *Ann Med Psychol (Paris)*. Jun 1984;142(6):862-865.
27. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *Bmj*. Oct 8 1988;297(6653):897-899.
28. Baron-Cohen S. "Without a theory of mind one cannot participate in a conversation". *Cognition*. Jun 1988;29(1):83-84.
29. Darwin C. *The expression of the emotions in Man and Animals*. London: Murray, John; 1872.
30. Ekman P, Friesen WV, O'Sullivan M, Chan A, Diacoyanni-Tarlatzis I, Heider K, Krause R, LeCompte WA, Pitcairn T, Ricci-Bitti PE, et al. Universals and cultural differences in the judgments of facial expressions of emotion. *J Pers Soc Psychol*. Oct 1987;53(4):712-717.
31. Stone VE, Gerrans P. What's domain-specific about theory of mind? *Soc Neurosci*. 2006;1(3-4):309-319.
32. Gleib DA, Landau DA, Goldman N, Chuang YL, Rodriguez G, Weinstein M. Participating in social activities helps preserve cognitive function: an analysis of a longitudinal, population-based study of the elderly. *Int J Epidemiol*. Aug 2005;34(4):864-871.
33. Hsu HC. Does social participation by the elderly reduce mortality and cognitive impairment? *Aging Ment Health*. Nov 2007;11(6):699-707.
34. Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE, Wilson RS. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. May 2006;5(5):406-412.
35. Moran JM, Jolly E, Mitchell JP. Social-cognitive deficits in normal aging. *J Neurosci*. Apr 18 2012;32(16):5553-5561.

- 36.** Li X, Wang K, Wang F, Tao Q, Xie Y, Cheng Q. Aging of theory of mind: the influence of educational level and cognitive processing. *Int J Psychol.* 2013;48(4):715-727.
- 37.** Castelli I, Pini A, Alberoni M, Liverta-Sempio O, Baglio F, Massaro D, Marchetti A, Nemni R. Mapping levels of theory of mind in Alzheimer's disease: a preliminary study. *Aging Ment Health.* Mar 2011;15(2):157-168.

**Table 1:** Demographic, Cognitive and Social Activities data in the study population (N=100) and in the two subgroups of subjects stratified according the gender (Mean  $\pm$  SD or %).

	<b>Total Sample</b> N = 100	<b>Women</b> N = 50	<b>Men</b> N = 50	<b>P-Value*</b>
Age, years	78.3 $\pm$ 1.0	78.4 $\pm$ 1.1	78.3 $\pm$ 1.0	0.64
Educational level, years	12.1 $\pm$ 3.0	11.6 $\pm$ 2.4	12.5 $\pm$ 3.4	0.15
Marital status, single %	35%	56%	17.5%	<0.001
Children, number	2.1 $\pm$ 1.3	2.1 $\pm$ 1.5	2.0 $\pm$ 1.6	0.70
health judgment, score	2.6 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 1.0	0.58
Anxiety, score	2.9 $\pm$ 2.7	3.5 $\pm$ 2.5	2.3 $\pm$ 2.7	0.02
Depression, score	3.1 $\pm$ 2.9	3.6 $\pm$ 3.3	2.6 $\pm$ 2.3	0.07
<b>Social Activities Scale scores</b>				
Total	3.2 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.8	0.78
Childhood-life	3.3 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.9	3.0 $\pm$ 1.0	0.07
Adolescent-life	3.3 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.8	0.66
Middle-life	3.2 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.7	0.90
Older-life	3.2 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.8	0.77
<b>Cognitive tasks</b>				
MMS, score	28.3 $\pm$ 1.9	28.2 $\pm$ 2.0	28.7 $\pm$ 1.7	0.31
NART, QIV estimated	108.7 $\pm$ 11.4	108.7 $\pm$ 11.6	108.7 $\pm$ 11.4	0.97
BFRT, score	51.1 $\pm$ 2.8	47.7 $\pm$ 3.4	48.4 $\pm$ 2.8	0.32
Executive Z-score	-0.01 $\pm$ 0.71	-0.05 $\pm$ 0.67	0.02 $\pm$ 0.74	0.56
<b>Social Cognition Tasks</b>				
RME, score	25.3 $\pm$ 3.3	25.9 $\pm$ 3.1	24.7 $\pm$ 3.5	0.05
EQ, score	43.9 $\pm$ 9.0	46.5 $\pm$ 9.1	41.1 $\pm$ 8.1	0.003
Facial Emotion Recognition	31.6 $\pm$ 2.0	31.8 $\pm$ 1.6	31.2 $\pm$ 2.2	0.16

**Abbreviations:** **BFRT:** Benton Facial Reconnaissance Test; **EQ:** Empathy Quotient; **MMS:** Mini Mental State; **NART:** National Adult Reading Test; **RME:** Reading the Mind in the Eyes test; **TMT:** Trail Making test.

\* **P-Value:** U Mann Whitney test or T-test or Chi2-test as appropriate between the men and women subgroups.

**Table 2:** Correlation analysis between demographic, mood measures, social cognition tasks, executive tests, and the Social Activities Scale (SAS) in the study population

	RME	EQ	Facial Emotion Recognition	Total SAS
Educational level	0.31**	ns	ns	0.35**
Childhood-Life SAS	0.31**	0.25*	ns	0.68**
Adolescent-Life SAS	0.47**	0.21*	ns	0.76**
Mid-life SAS	0.47**	0.28**	0.22*	0.68**
Late-Life SAS	0.51**	0.33**	0.26**	0.72**
Anxiety score	Ns	ns	ns	ns
Depression score	Ns	ns	ns	-0.29**
MMS	0.23*	ns	ns	0.23*
NART-QIV	0.51**	0.25*	0.31**	0.41**
BFRT	Ns	ns	ns	ns
Executive Z score	0.43**	ns	0.42**	0.36**

**Abbreviations:** **BFRT:** Benton Facial Reconnaissance Test; **EQ:** Empathy Quotient; **MMS:** Mini Mental State; **NART:** National Adult Reading Test; **RME:** Reading the Mind in the Eyes test; **SAS:** Social Activities Scale.

\* =  $p < 0.05$

\*\* =  $p < 0.01$

ns = non significant



**Table 3.** Multiple regression analysis of the relationship between social cognition tasks performances and the explicative variables correlated with them adjusted for age and gender.

a) Multiple regression analysis of the relationships with performances in the RME.  
 $R^2_{adjusted} = 0.408, p < 0.0001$

RME performances	Coefficient	SE	Std. Coeff.	t-value	P-value
Age	-0.279	0.035	0.268	2.276	0.2773
Gender	-1.344	0.534	-0.199	-2.514	<b>0.0137</b>
Educational Level, yrs	0.008	0.112	0.007	0.072	0.9426
Estimated QIV	0.067	0.034	0.227	1.962	0.0528
Executive Z-score	0.722	0.499	0.152	1.446	0.1517
MMS	-0.044	0.165	-0.024	-0.265	0.7913
Social Activities Total Score	2.166	0.480	0.416	4.518	<b>&lt;0.0001</b>

b) Multiple regression analysis of the relationships with performances in the EQ.  
 $R^2_{adjusted} = 0.161, p = 0.0017$

EQ performances	Coefficient	SE	Std. Coeff.	t-value	P-value
Age	-0.065	0.848	-0.007	-0.076	0.9394
Gender	-5.917	1.720	-0.330	-3.440	<b>0.0009</b>
Educational Level, yrs	0.048	0.335	0.016	0.135	0.8933
Estimated QIV	0.129	0.111	0.160	1.157	0.2503
Executive Z-score	-1.235	1.681	-0.090	-0.735	0.4644
MMS	0.124	0.581	0.023	0.213	0.8321
Social Activities Total Score	4.026	1.542	0.288	2.611	<b>0.0106</b>

c) Multiple regression analysis of the relationships with performances in the Facial Emotion Recognition task.  
 $R^2_{adjusted} = 0.185, p = 0.0005$

Facial Emotion Recognition performances	Coefficient	SE	Std. Coeff.	t-value	P-value
Age	-0.075	0.170	-0.040	-0.442	0.6597
Gender	-0.701	0.365	-0.179	-1.920	0.0579
Educational Level, yrs	-0.057	0.076	-0.087	-0.748	0.4567
Estimated QIV	0.016	0.023	0.095	0.703	0.4837
Executive Z-score	1.057	0.341	0.382	3.102	<b>0.0026</b>
MMS	-0.055	0.113	-0.052	-0.484	0.6294
Social Activities Total Score	0.408	0.327	0.135	1.245	0.2163

**Legend:** see table 1.

P- value: significance of the variable entered in the model.

**Table 4. Univariate and multivariate linear regression analyses between each social activities subscale in the three social cognition tasks for the entire group.**

*a) Univariate and multivariate models explaining the RME score*

	Univariate regression			Multivariate regression <sup>a</sup>		
	t	r	P	t	P	% of R <sup>2</sup> adjusted explained
<b>Social Activities Scale</b>						
- Childhood-Life	3.39	0.31	0.001	2.42	0.017	31%
- Adolescent-Life	5.52	0.47	<0.0001	3.25	0.001	35%
- Mid-life	6.19	0.47	<0.0001	3.72	0.0003	37%
- Late-Life	6.42	0.51	<0.0001	4.78	<0.0001	42%

*b) Univariate and multivariate models explaining the EQ score*

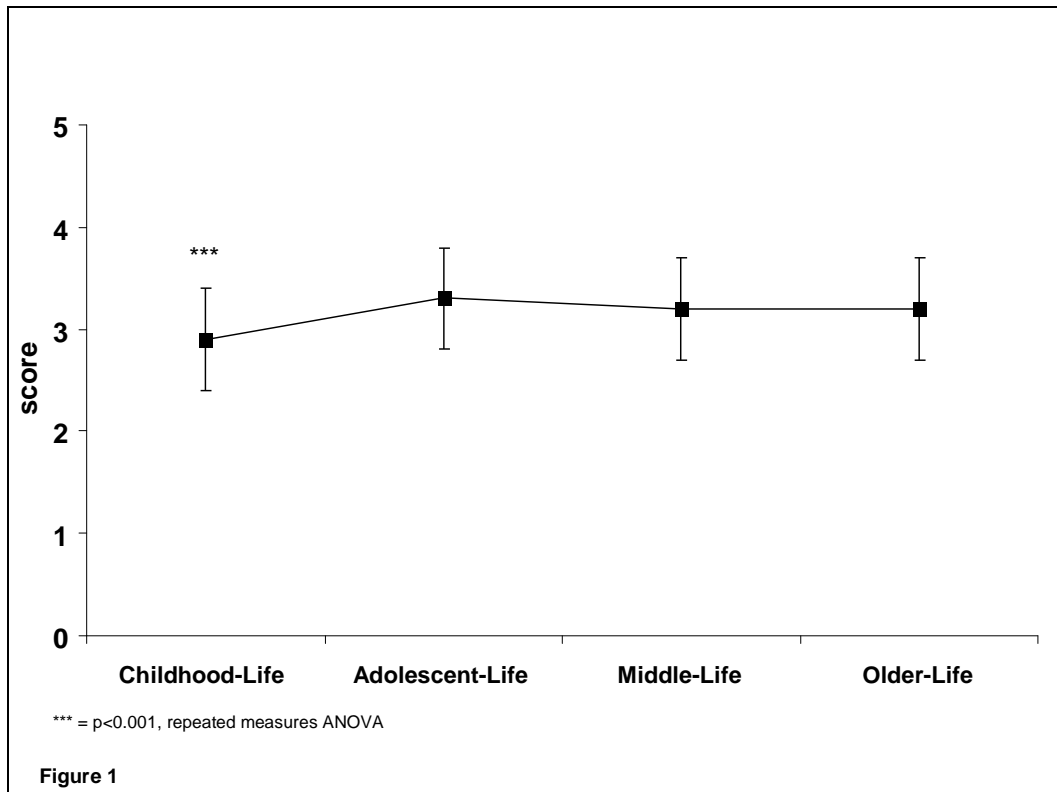
	Univariate regression			Multivariate regression <sup>a</sup>		
	t	r	P	t	P	% of R <sup>2</sup> adjusted explained
<b>Social Activities Scale</b>						
- Childhood-Life	2.33	0.25	0.02	2.62	0.01	19%
- Adolescent-Life	2.06	0.21	0.04	0.61	0.54	13%
- Mid-life	2.66	0.28	0.009	1.95	0.06	16%
- Late-Life	3.08	0.33	0.002	2.03	0.04	16%

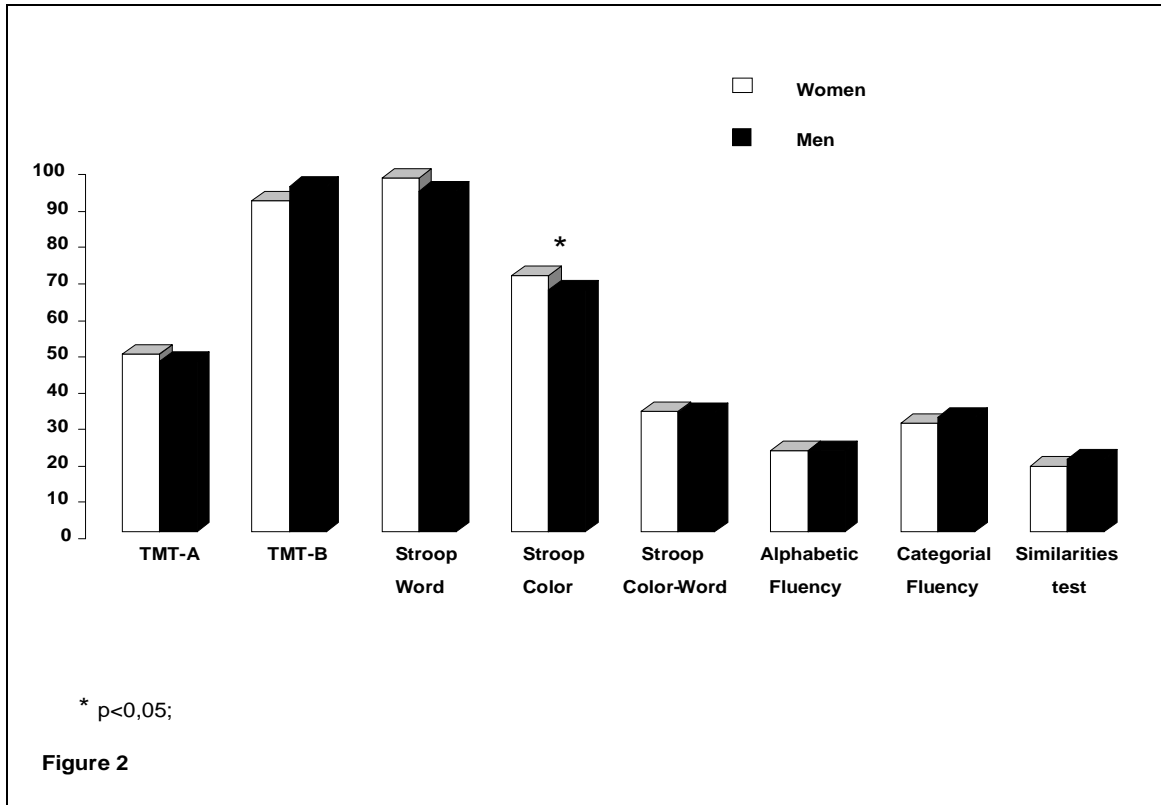
*c) Univariate and multivariate models explaining the Facial Emotion Recognition score*

	Univariate regression			Multivariate regression <sup>a</sup>		
	t	r	P	t	P	% of R <sup>2</sup> adjusted explained
<b>Social Activities Scale</b>						
- Childhood-Life	1.32	0.12	0.21	0.15	0.88	17%
- Adolescent-Life	1.96	0.16	0.10	0.53	0.60	16%
- Mid-life	2.11	0.22	0.04	1.30	0.19	18%
- Late-Life	2.77	0.26	0.006	1.33	0.19	18%

**Legend:** see table 1

<sup>a</sup> Adjusted for demographic (gender, educational level, age, marital status, number of children), clinical data (health judgment, anxiety, depression) and cognitive performances (estimated QIV, MMS score, BFRT score, Executive Z-score).





## Cinquième Partie :

Discussion générale, Conclusions et

Perspectives

## 5. Discussions, Conclusions et Perspectives

### 5.1. Synthèse

Le déclin des capacités cognitives suscite de l'inquiétude pour la population vieillissante (Tannenbaum *et al.*, 2005), traduisant une vision négative du vieillissement cognitif. Le but de ce travail a été : 1) de mettre au défi une vision strictement déficitaire du vieillissement cognitif et ; 2) d'identifier, au travers de l'analyse des données de la cohorte stéphanoise PROOF, des facteurs d'optimisation du vieillissement cognitif normal.

Allant contre une vision déficitaire du vieillissement cognitif, le **1<sup>er</sup> axe de recherche** de ce travail a mis en évidence que la majorité (70%) des participants de la cohorte PROOF présentait une stabilité de leur fonctionnement cognitif après 8 ans de suivi. Cette stabilité ne s'expliquait pas par un nombre plus important d'années de scolarité formelle - le niveau moyen de scolarité des participants de PROOF étant même bien inférieur à celui de la plupart des autres cohortes - mais par la richesse des interactions sociales de ces participants. Si l'éducation est considérée par de nombreux auteurs comme le facteur protecteur le plus puissant du vieillissement cognitif (Letenneur *et al.*, 2000; Gow *et al.*, 2012; Stern, 2012), les résultats de ce premier travail soulignent que le plus simple pour optimiser ces aptitudes cognitives au cours du vieillissement c'est encore d'avoir une vie sociale !

L'épidémiologie des années 2000 a mis l'accent sur l'impact délétère des facteurs de risque cardiovasculaire, principalement l'hypertension artérielle et le diabète, sur le vieillissement cognitif (Ciobica *et al.*, 2013). Cependant, s'il est bien connu des cardiologues, depuis les années 1980, que la baisse de l'activité du système nerveux autonome est l'un des plus puissants facteurs prédictifs de mortalité cardiovasculaire (O'Brien *et al.*, 1986) ; ces paramètres ont été très peu exploités dans les études portant sur le vieillissement cognitif.

Le **second axe** de recherche de cette thèse a fait ressortir la pertinence de l'utilisation d'indicateurs du fonctionnement du SNA (sensibilité spontanée du baroréflexe, fragmentation autonome nocturne) comme marqueurs du vieillissement cognitif, et plus particulièrement comme marqueurs du fonctionnement mnésique. Ces résultats vont dans le sens de modèle impliquant un dysfonctionnement du SNA dans la cascade neuropathogénique des pathologies neurodégénératives (Daulatzai, 2012a).

## Partie V : Discussion, Conclusions, perspectives

La présence de plaintes cognitives (Stewart, 2012) et de plaintes portant sur la qualité du sommeil (Spira *et al.*, 2013) a été associée de manière longitudinale à une probabilité accrue de déclin cognitif ou de démence. Ces plaintes seraient même présentes avant les premiers symptômes d'affections neurodégénératives (Spira *et al.*, 2013; Jessen *et al.*, 2014). Hélas, ces plaintes, comme d'autres marqueurs biologiques (Costanza *et al.*, 2012), sont des marqueurs peu spécifiques de ces pathologies. Ainsi, connaître leurs caractéristiques et leurs évolutions au cours du vieillissement normal est un enjeu capital si l'on considère que leur présence fait partie de l'algorithme neuropsychologique de conversion vers la maladie.

Le **3<sup>ème</sup> axe de recherche** de ce travail a permis de montrer que les plaintes, qu'elles portent sur le sommeil ou la cognition, étaient stables avec le vieillissement cognitif normal et peu corrélées avec des indicateurs neuropsychologiques objectifs. Par contre, la médication (hypnotiques), l'état dépressif, la qualité de vie sont autant d'éléments responsables d'augmentation des plaintes (sommeil, cognition) au cours du vieillissement normal. Ces résultats rappellent que, dans le domaine de la recherche de marqueurs de vulnérabilité individuelle et de traitement de formes prodromiques de MA, la valeur pronostique des plaintes doit être analysée individuellement en lien avec des variables somatiques et psychologiques afin d'éviter de traiter inutilement des personnes qui ne seront jamais malades (Costanza *et al.*, 2012).

Enfin, les perturbations de la cognition sociale, indépendamment de tout retard mental, ont d'abord été étudiées chez l'enfant pour rendre compte de certaines affections telles que l'autisme (Baron-Cohen *et al.*, 1993). Depuis une quinzaine d'années, l'intérêt pour la cognition sociale s'est étendu à des populations adultes psychiatriques (Sarfati *et al.*, 1997) et neurologiques (Richard-Mornas *et al.*, 2014). Ce n'est que récemment que les sciences du vieillissement se sont intéressées à l'évolution de ces capacités, leur déclin lié à l'âge ayant été mis en lien avec l'émoussement des fonctions exécutives (Aboulafia-Brakha *et al.*, 2011).

Le **4<sup>ème</sup> axe de recherche** de ce travail a mis en exergue que les performances de cognition sociale au cours du vieillissement normal étaient davantage expliquées par la richesse des interactions sociales, et ce, particulièrement à un âge avancé, que par le niveau de performances exécutives. Ces résultats démontrent que la cognition sociale serait à traiter indépendamment des autres fonctions cognitives (comme cela a déjà été montré chez l'enfant), et que, la richesse des interactions sociales menées tout au long de la vie permettrait de retarder l'apparition du déclin de ces fonctions.

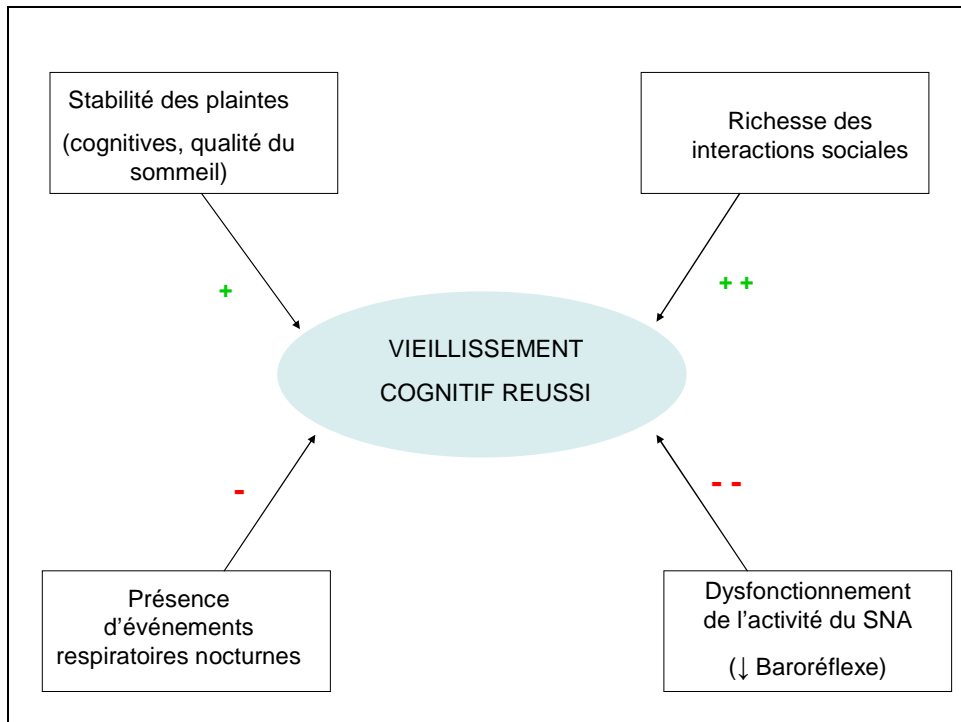


Figure 21 : Schéma récapitulatif et général des principaux résultats de ce travail de recherche

## 5.2. Quelle place pour la neuropsychologie dans les études épidémiologiques à grande échelle en 2014 ?

La place de la neuropsychologie dans une étude épidémiologique ne consiste pas seulement à évaluer un maintien et/ou une dégradation des sujets. Certes l'analyse de l'évolution des performances cognitives objectives est primordiale, mais l'analyse de marqueurs subjectifs et socio-environnementaux est tout aussi importante, dans la perspective de proposer des mesures de prévention du déclin cognitif.

### 5.2.1. Des collaborations cardiologues-neuropsychologues

Face à l'augmentation des maladies coronariennes au début du 20<sup>ème</sup> siècle, les cardiologues ont été les premiers à s'intéresser, via l'épidémiologie, à la mise en place de stratégies préventives ayant trait à la qualité de vie (nutrition, activité physique,...). En terme de santé publique, cette politique « préventive » a été couronnée de succès à l'image de récentes évaluations nord-américaines qui montrent un recul de plus de 50 % en 10 ans du nombre d'événements coronariens (Danchin *et al.*, 2010). Afin de développer de futures mesures de prévention des troubles cognitifs, il pourrait être judicieux de s'inspirer des réflexions et stratégies de prévention mises en place par les cardiologues. L'étude prospective



PROOF est, de prime abord, à visée cardiologique. Or la richesse et la diversité des données cardiovasculaires et de qualité de vie recueillies depuis 14 ans constituent un des atouts majeurs de cette étude dans l'identification de facteurs protecteurs du vieillissement cognitif. Comme il a été montré, au delà des données cardiovasculaires classiques (HTA, diabète,...) de nombreux paramètres impactant le devenir cognitif, comme les données du SNA ou des pathologies respiratoires du sommeil, montrent l'intérêt de la place de la neuropsychologie dans un service de physiologie.

### 5.2.2. Des collaborations neuroimageurs-neuropsychologues

Si des facteurs comme la richesse des contacts sociaux peuvent être exposés comme principaux déterminants du « bien vieillir cognitif », l'enjeu capital de ces prochaines années sera d'identifier les populations qui pourraient le mieux profiter d'éventuelles mesures de « stimulations sociales ». Tout l'enjeu de la neuro-imagerie à l'heure actuelle est d'identifier les marqueurs potentiels permettant de distinguer de façon fiable les sujets « sains » qui risquent d'évoluer vers une MA de ceux qui ne le feront pas (Duara *et al.*, 2009; de Souza *et al.*, 2012). Dans cette perspective, l'objectif est de pouvoir déterminer les sujets dits « à risque » afin de pouvoir leur proposer des stratégies de prévention ciblées (Hampel *et al.*, 2014). Ces stratégies de prévention reposent sur le postulat de la réserve cognitive. En effet, le cerveau, de par sa plasticité cérébrale, et, s'il est stimulé par des interactions sociales ou la pratique d'activités physiques, artistiques, par exemple, serait capable de retarder l'apparition des symptômes cognitifs de la MA. La création de groupe neuro-imageurs/neuropsychologues est donc capitale si l'on veut parvenir à : 1) identifier des marqueurs de vulnérabilité individuelle de la MA fiables et ; 2) développer des stratégies de prévention efficaces dès les formes prodromiques de la MA.

### 5.2.3. Des collaborations sociologues-ethnologues-neuropsychologues

Ce travail de recherche a mis en évidence qu'un rapprochement entre des sociologues/ethnologues et psychologues était indispensable afin d'enrichir la compréhension des résultats issus d'études prospectives. En effet, une analyse des caractéristiques socio-ethno-démographiques d'une population cible (inclus dans une cohorte) représente un éclairage, souvent négligé en épidémiologie, d'une richesse inestimable. Comme nous l'avons mentionné précédemment (§ 3.2.2.4), la richesse du tissu social de l'agglomération

stéphanoise (qui comporte 4000 associations pour 500 000 habitants) explique certainement que le nombre d'années d'études, au profit de la richesse des interactions sociales, ne soit pas le facteur déterminant du « bien vieillir cognitif » de notre cohorte. Un travail d'harmonisation entre la rigueur scientifique des psychologues et les méthodes d'analyse des sociologues permettraient de remettre les sciences humaines au cœur des travaux de recherche en neurosciences.

### 5.2.4. *Des collaborations épidémiologistes-neuropsychologues*

Enfin, il est important de noter que les méthodes statistiques propres à l'épidémiologie permettent l'identification de facteurs susceptibles de ralentir ou d'accélérer le vieillissement cognitif d'un groupe donné. La question de la transposition de ces résultats de « groupe » au « cas individuel » est déterminante par rapport aux implications cliniques à tirer de ces études. Tout l'enjeu de la collaboration des épidémiologistes-psychologues est de déterminer quels sont les critères à prendre en compte pour que ces résultats de groupe soient favorables au cas particulier.

### 5.3. Perspectives et projets personnels

Dans la prolongation des axes de recherche 1 et 4 de ce travail de thèse, deux perspectives sont envisagées :

1) la première concerne la validation des 2 questionnaires élaborés dans ce travail (Annexes 4 & 6). Compte tenu de l'importance de la richesse des interactions sociales sur le devenir cognitif, et du manque de questionnaires validés sur les habitudes sociales, un de mes objectifs serait l'écriture et la validation de ces documents en français afin que ces outils soient disponibles aux plus grands nombres de cliniciens.

2) la seconde perspective, concerne ce qui est, à mon avis, un des enjeux de l'épidémiologie du vieillissement cognitif de demain, à savoir l'évaluation de stratégies de prévention qui pourraient être mises en place pour des personnes ayant peu d'interactions sociales. Se posent alors plusieurs questions : Quels types de stimulations/activités sociales proposer ? A quelle fréquence ? Pour quelle population ? Des populations ciblées comme celles à risque de développer une MA ? A partir de quel âge ? Après la retraite qui semble correspondre à un âge critique ?

## Partie V : Discussion, Conclusions, perspectives

Dans la prolongation des axes de recherche 2 et 4, trois perspectives sont envisagées :

1) Les études présentées ont montré que la présence d'apnées obstructives du sommeil non traitées et d'un dysfonctionnement du SNA sont des facteurs de risque du déclin mnésique. Sur un suivi longitudinal, la pratique d'une activité physique est un des moyens d'intervention les plus efficaces et le moins invasif pour rééquilibrer le SNA (Pichot *et al.*, 2005) et diminuer la survenue d'apnées et de micro-éveils (Servantes *et al.*, 2012). Il serait intéressant d'étudier si la pratique d'une activité physique régulière peut avoir un impact positif, via l'amélioration du SNA et la baisse des pathologies respiratoires liées au sommeil, sur le fonctionnement mnésique. Mais alors : quel type d'activités ? A quelle intensité ? Quelle fréquence ? Quelle durée ? Quelle population ?

2) Il est maintenant bien connu que le SNA joue un rôle important dans les comportements sociaux, entre autres dans les capacités d'identification des états mentaux d'autrui (Porges, 2001). Autrement dit, la perception d'une émotion serait facilitée par une augmentation de l'activité parasympathique (Quintana *et al.*, 2012). Il serait donc intéressant d'évaluer les liens entre la réactivité du SNA, la richesse des interactions sociales et les performances aux tâches de cognition sociale proposées dans notre échantillon de 100 participants.

3) L'association dynamique et simultanée entre tâche cognitive et fonctionnement du SNA a été utilisée dans des études expérimentales auprès de sujets jeunes (Yasumasu *et al.*, 2006), mais ce type de paradigme a été très peu exploité dans le champs de recherche du vieillissement cognitif normal et/ou pathologique. Il serait intéressant d'enregistrer l'activité du SNA au cours d'une tâche neurocognitive complexe auprès de populations à risque de développer une MA versus non à risque, avec des bilans neuropsychologiques équivalents et normaux, afin d'analyser si le pattern d'activation du SNA est différent dans ces deux populations.

4) Enfin, un de mes derniers objectifs serait d'enrichir mes connaissances et compétences dans les outils statistiques propres au suivi de cohorte (*Growth Curve Model, classical path analysis models*).

**BIBLIOGRAPHIE**

- Aboulafia-Brakha T, Christe B, Martory MD & Annoni JM. (2011). Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *J Neuropsychol* **5**, 39-55.
- Adam S, Bonsang E, Grotz C & Perelman S. (2013). Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* **8**, 377-390.
- Allan LM, Kerr SR, Ballard CG, Allen J, Murray A, McLaren AT & Kenny RA. (2005). Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* **19**, 140-144.
- Almeida OP, Yeap BB, Alfonso H, Hankey GJ, Flicker L & Norman PE. (2012). Older men who use computers have lower risk of dementia. *PLoS One* **7**, e44239.
- Aloia MS, Ilniczky N, Di Dio P, Perlis ML, Greenblatt DW & Giles DE. (2003). Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. *J Psychosom Res* **54**, 71-76.
- Alperovitch A, Blachier M, Soumare A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S & Tzourio C. (2013). Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement*.
- Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, Wadsworth LP, Lorus N, Sullivan C, Maye JE, Gidicsin C, Pepin LC, Sperling RA, Johnson KA & Rentz DM. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia* **50**, 2880-2886.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H & Dartigues JF. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* **64**, 492-498.
- Ancoli-Israel S. (2009). Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med* **10 Suppl 1**, S7-11.
- Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L & Kripke DF. (1991). Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc* **39**, 258-263.
- Ancoli-Israel S & Martin JL. (2006). Insomnia and daytime napping in older adults. *J Clin Sleep Med* **2**, 333-342.
- Andersen K, Nielsen H, Lolk A, Andersen J, Becker I & Kragh-Sorensen P. (1999). Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark: the Odense Study. *Neurology* **52**, 85-90.
- Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A & Vanhees L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005381.

- Arntzen KA, Schirmer H, Johnsen SH, Wilsgaard T & Mathiesen EB. (2012). Carotid atherosclerosis predicts lower cognitive test results: a 7-year follow-up study of 4,371 stroke-free subjects - the Tromso study. *Cerebrovasc Dis* **33**, 159-165.
- Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T & Mathiesen EB. (2011). Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: the Tromso study. *Eur J Neurol* **18**, 737-743.
- Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Kelly JF, Evans DA & Bennett DA. (2008). Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* **70**, 1795-1802.
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT & Bennett DA. (2006). Diabetes and function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care* **29**, 560-565.
- Assoumou HG, Bertholon F, Barthelemy JC, Pichot V, Celle S, Gosse P, Gaspoz JM & Roche F. (2012). Alteration of baroreflex sensitivity in the elderly: the relationship with metabolic syndrome components. *Int J Cardiol* **155**, 333-335.
- Atchley RC. (1989). A continuity theory of normal aging. *Gerontologist* **29**, 183-190.
- Atiya M, Hyman BT, Albert MS & Killiany R. (2003). Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **17**, 177-195.
- Atkinson HH, Rosano C, Simonsick EM, Williamson JD, Davis C, Ambrosius WT, Rapp SR, Cesari M, Newman AB, Harris TB, Rubin SM, Yaffe K, Satterfield S & Kritchevsky SB. (2007). Cognitive function, gait speed decline, and comorbidities: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **62**, 844-850.
- Bailey PE, Henry JD & Von Hippel W. (2008). Empathy and social functioning in late adulthood. *Aging Ment Health* **12**, 499-503.
- Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, Morris JN, Rebok GW, Smith DM, Tennstedt SL, Unverzagt FW & Willis SL. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *Jama* **288**, 2271-2281.
- Barnes DE & Yaffe K. (2011). Accuracy of summary risk score for prediction of Alzheimer disease: better than demographics alone? *Arch Neurol* **68**, 268; author reply 268-270.
- Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA & Tager IB. (2003). A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc* **51**, 459-465.
- Baron-Cohen S, Tager-Flusberg H & Cohen D. (1993). *Understanding other minds: perspectives from autism*. Oxford University Press, Oxford.

- Baron-Cohen S & Wheelwright S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord* **34**, 163-175.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y & Plumb I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* **42**, 241-251.
- Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Percey G, Landeau B, de la Sayette V & Eustache F. (2001). In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* **14**, 298-309.
- Barthelemy JC, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, Maudoux D, Kerleroux J, Lacour JR, Kossovsky M, Gaspoz JM & Roche F. (2007). Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology* **29**, 18-28.
- Beauchet O, Herrmann FR, Annweiler C, Kerlerouch J, Gosse P, Pichot V, Celle S, Roche F & Barthelemy JC. (2010). Association between ambulatory 24-hour blood pressure levels and cognitive performance: a cross-sectional elderly population-based study. *Rejuvenation Res* **13**, 39-46.
- Begum A, Morgan C, Chiu CC, Tylee A & Stewart R. (2012). Subjective memory impairment in older adults: aetiology, salience and help seeking. *Int J Geriatr Psychiatry* **27**, 612-620.
- Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE & Wilson RS. (2006). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* **5**, 406-412.
- Berr C. (2000). Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *Biofactors* **13**, 205-209.
- Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F & Andrieu S. (2007). [Epidemiology of dementia]. *Presse Med* **36**, 1431-1441.
- Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lepine JP, Fossati P, Dubois B & Sarazin M. (2012). Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 411-416.
- Bielak AA, Anstey KJ, Christensen H & Windsor TD. (2012). Activity engagement is related to level, but not change in cognitive ability across adulthood. *Psychol Aging* **27**, 219-228.
- Birns J & Kalra L. (2006). Blood pressure and vascular cognitive impairment: the debate continues. *J Hum Hypertens* **20**, 1-3.

- Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Stefanick ML, Laffan A & Stone KL. (2011). Association of sleep characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep* **34**, 1347-1356.
- Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider JL, Cauley JA, Hillier TA, Fink HA & Stone KL. (2006). Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61**, 405-410.
- Boland LL, Shahar E, Iber C, Knopman DS, Kuo TF & Nieto FJ. (2002). Measures of cognitive function in persons with varying degrees of sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *J Sleep Res* **11**, 265-272.
- Bowler JV, Steenhuis R & Hachinski V. (1999). Conceptual background to vascular cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **13 Suppl 3**, S30-37.
- Braak H & Braak E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**, 239-259.
- Braak H & Braak E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* **18**, 351-357.
- Britton A, Singh-Manoux A, Hnatkova K, Malik M, Marmot MG & Shipley M. (2008). The association between heart rate variability and cognitive impairment in middle-aged men and women. The Whitehall II cohort study. *Neuroepidemiology* **31**, 115-121.
- Brouillet D. (2011a). *Le Vieillissement cognitif normal. Maintenir l'autonomie de la personne âgée*. De boeck, Bruxelles.
- Brouillet D. (2011b). Quelle finalité de la mémoire pour le vieillissement. In *Le vieillissement cognitif normal*, ed. Brouillet D, pp. 211-217. de boeck, Bruxelles.
- Burke D & Petres L. (1986). Word association in old age: evidence for consistency in semantic encoding during adulthood. *Psychol Aging* **1**, 283-292.
- Cacioppo JT & Ortigue S. (2011). Social neuroscience: how a multidisciplinary field is uncovering the biology of human interactions. *Cerebrum* **2011**, 17.
- Cajochen C, Munch M, Knoblauch V, Blatter K & Wirz-Justice A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiol Int* **23**, 461-474.
- Carstensen LL, Fung HH & Charles ST. (2003). Socioemotional selectivity theory and the regulation of emotion in the second half of life. *Motivation and Emotion* **27**, 103-123.
- Castle M, Comoli E & Loewy AD. (2005). Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. *Neuroscience* **134**, 657-669.
- Cattell R. (1971). *Abilities: their structure, growth, and action*. Houghton Mifflin, Boston.



- Charles ST, Mather M & Carstensen LL. (2003). Aging and emotional memory: the forgettable nature of negative images for older adults. *J Exp Psychol Gen* **132**, 310-324.
- Chertkow H, Bub D, Cosgrove R & Dixon R. (1993). Des troubles sémantiques de la maladie d'Alzheimer à la description de l'architecture fonctionnelle de la mémoire sémantique. *Revue de Neuropsychologie* **3**, 181-202.
- Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Berkouk K, Landeau B, Lalevee C, Le Doze F, Dupuy B, Hannequin D, Baron JC & Eustache F. (2003). Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain* **126**, 1955-1967.
- Chetelat G, Desgranges B & Eustache F. (2006). [Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease: relationships with cognitive deficits and atrophy]. *Rev Neurol (Paris)* **162**, 945-951.
- Ciobica A, Padurariu M, Bild W & Stefanescu C. (2013). Cardiovascular risk factors as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatr Danub* **23**, 340-346.
- Collette F, Schmidt C, Scherrer C, Adam S & Salmon E. (2009). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **30**, 875-889.
- Colosimo A, Giuliani A, Mancini AM, Piccirillo G & Marigliano V. (1997). Estimating a cardiac age by means of heart rate variability. *Am J Physiol* **273**, H1841-1847.
- Commissaris CJ, Ponds RW & Jolles J. (1998). Subjective forgetfulness in a normal Dutch population: possibilities for health education and other interventions. *Patient Educ Couns* **34**, 25-32.
- Cooke JR & Ancoli-Israel S. (2006). Sleep and its disorders in older adults. *Psychiatr Clin North Am* **29**, 1077-1093; abstract x-xi.
- Cooke JR, Ayalon L, Palmer BW, Loreda JS, Corey-Bloom J, Natarajan L, Liu L & Ancoli-Israel S. (2009). Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *J Clin Sleep Med* **5**, 305-309.
- Cooper C, Bebbington P, Lindesay J, Meltzer H, McManus S, Jenkins R & Livingston G. (2011). The meaning of reporting forgetfulness: a cross-sectional study of adults in the English 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Age Ageing* **40**, 711-717.
- Costanza A, Bouras C, Kovari E & Giannakopoulos P. (2012). [Alzheimer disease: from pathogenetic issues to clinical perspectives]. *Rev Med Suisse* **8**, 1770-1772, 1774.
- Craik FI & Bialystok E. (2006). Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci* **10**, 131-138.

- Cumming E & Henry W. (1961). *Growing old: The process of disengagement*. Basic books, New-York.
- Cutler SJ & Grams AE. (1988). Correlates of self-reported everyday memory problems. *J Gerontol* **43**, S82-90.
- Daffner KR. (2010). Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. *J Alzheimers Dis* **19**, 1101-1122.
- Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S & Durand E. (2010). [Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* **59 Suppl 2**, S37-41.
- Dartigues JF, Helmer C, Letenneur L, Peres K, Amieva H, Auriacombe S, Orgogozo JM, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Richard-Harston S, Delva F, Foubert-Samier A & Barberger-Gateau P. (2012). Paquid 2012: illustration and overview. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* **10**, 325-331.
- Daulatzai MA. (2012a). Dysfunctional nucleus tractus solitarius: its crucial role in promoting neuropathogenetic cascade of Alzheimer's dementia--a novel hypothesis. *Neurochem Res* **37**, 846-868.
- Daulatzai MA. (2012b). Pathogenesis of cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a hypothesis with emphasis on the nucleus tractus solitarius. *Sleep Disord* **2012**, 251096.
- Daulatzai MA. (2012c). Quintessential risk factors: their role in promoting cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Neurochem Res* **37**, 2627-2658.
- Dauphinot V, Kossovsky MP, Gueyffier F, Pichot V, Gosse P, Roche F & Barthelemy JC. (2013). Impaired baroreflex sensitivity and the risks of new-onset ambulatory hypertension, in an elderly population-based study. *Int J Cardiol* **168**, 4010-4014.
- Dauphinot V, Roche F, Kossovsky MP, Schott AM, Pichot V, Gaspoz JM, Gosse P & Barthelemy JC. (2009). C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years: the Proof study. *J Hypertens* **27**, 736-743.
- Dauphinot V, Rouch I, Kossovsky MP, Pichot V, Dorey JM, Krolak-Salmon P, Laurent B, Roche F & Barthelemy JC. (2012). Depressive symptoms and autonomic nervous system dysfunction in an elderly population-based study: the PROOF study. *J Affect Disord* **143**, 153-159.
- de Frias CM, Dixon RA & Strauss E. (2009). Characterizing executive functioning in older special populations: from cognitively elite to cognitively impaired. *Neuropsychology* **23**, 778-791.
- de la Torre JC. (2002). Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* **977**, 196-215.

- de Souza LC, Lehericy S, Dubois B, Stella F & Sarazin M. (2012). Neuroimaging in dementias. *Curr Opin Psychiatry* **25**, 473-479.
- De Vilhena Toledo MA & Junqueira LF, Jr. (2008). Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* **8**, 109-118.
- Debette S. (2013). Vascular risk factors and cognitive disorders. *Rev Neurol (Paris)* **169**, 757-764.
- Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA & Schouten EG. (2000). Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation* **102**, 1239-1244.
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA & Kromhout D. (1997). Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* **145**, 899-908.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, Ghazali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H & Di Menza C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* **52**, 1158-1165.
- Delay J & Brion S. (1962). *Les démences tardives*. Masson, Paris.
- Dempsey RJ, Vemuganti R, Varghese T & Hermann BP. (2010). A review of carotid atherosclerosis and vascular cognitive decline: a new understanding of the keys to symptomology. *Neurosurgery* **67**, 484-493; discussion 493-484.
- Derouesne C, Lacomblez L, Thibault S & LePoncin M. (1999). Memory complaints in young and elderly subjects. *Int J Geriatr Psychiatry* **14**, 291-301.
- Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, Chua EF, Rand-Giovannetti E, Rentz DM, Bertram L, Mullin K, Tanzi RE, Blacker D, Albert MS & Sperling RA. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology* **65**, 404-411.
- Dijk DJ, Groeger JA, Stanley N & Deacon S. (2010). Age-related reduction in daytime sleep propensity and nocturnal slow wave sleep. *Sleep* **33**, 211-223.
- Djonlagic I, Saboisky J, Carusona A, Stickgold R & Malhotra A. (2012). Increased sleep fragmentation leads to impaired off-line consolidation of motor memories in humans. *PLoS One* **7**, e34106.
- Duara R, Barker W, Loewenstein D & Bain L. (2009). The basis for disease-modifying treatments for Alzheimer's disease: the Sixth Annual Mild Cognitive Impairment Symposium. *Alzheimers Dement* **5**, 66-74.

- Dubois B. (2009). Quelques réflexions sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Gerontologie et société* **128**, 143-162.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ & Scheltens P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* **6**, 734-746.
- Duval C, Piolino P, Bejanin A, Eustache F & Desgranges B. (2011). Age effects on different components of theory of mind. *Conscious Cogn* **20**, 627-642.
- Duyckaerts C & Hauw JJ. (1997). Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? *Neurobiol Aging* **18**, 362-369; discussion 389-392.
- Elamin M, Pender N, Hardiman O & Abrahams S. (2012). Social cognition in neurodegenerative disorders: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 1071-1079.
- Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H & Wolf PA. (1997). NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care* **20**, 1388-1395.
- Elwood P, Galante J, Pickering J, Palmer S, Bayer A, Ben-Shlomo Y, Longley M & Gallacher J. (2013). Healthy lifestyles reduce the incidence of chronic diseases and dementia: evidence from the caerphilly cohort study. *PLoS One* **8**, e81877.
- Ergis A, Gély-Nargeot M & Van der Linden M. (2005). *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer*. Solal, Marseille.
- Eustache F, Eustache M, Laisney M, Desgranges B & Platel H. (2013a). *Neuropsychologie de l'identité : théorie, pratique, éthique*. De Boeck-Solal, Paris.
- Eustache F, Faure S & Desgranges B. (2013b). *Manuel de neuropsychologie, 4ème édition*. Dunod, Paris.
- Farkas E & Luiten PG. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* **64**, 575-611.
- Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D & Camm AJ. (1991). Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* **83**, 945-952.
- Faubel R, Lopez-Garcia E, Guallar-Castillon P, Graciani A, Banegas JR & Rodriguez-Artalejo F. (2009). Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *J Sleep Res* **18**, 427-435.
- Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, Schwam E, Schindler R, Hey-Hadavi J, DeMicco DA & Breazna A. (2010). Randomized

- controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* **74**, 956-964.
- Fergenbaum JH, Bruce S, Spence JD, Lou W, Hanley AJ, Greenwood C & Young TK. (2009). Carotid atherosclerosis and a reduced likelihood for lowered cognitive performance in a Canadian First Nations population. *Neuroepidemiology* **33**, 321-328.
- Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF & Zanetti MV. (2011). Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging* **32**, 1733-1741.
- Ferri C, Chisholm D, Van Ommeren M & Prince M. (2004). Resource utilisation for neuropsychiatric disorders in developing countries: a multinational Delphi consensus study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **39**, 218-227.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E & Scazufca M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* **366**, 2112-2117.
- Fjell AM, Walhovd KB, Amlie I, Bjornerud A, Reinvang I, Gjerstad L, Cappelen T, Willoch F, Due-Tonnessen P, Grambaite R, Skinningsrud A, Stenset V & Fladby T. (2008). Morphometric changes in the episodic memory network and tau pathologic features correlate with memory performance in patients with mild cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* **29**, 1183-1189.
- Foley DJ, Masaki K, White L, Larkin EK, Monjan A & Redline S. (2003). Sleep-disordered breathing and cognitive impairment in elderly Japanese-American men. *Sleep* **26**, 596-599.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodanis C & Birkenhager WH. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* **162**, 2046-2052.
- Fouquet M, Villain N, Chetelat G, Eustache F & Desgranges B. (2007). [Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* **5**, 269-279.
- Frewen J, Finucane C, Savva GM, Boyle G, Coen RF & Kenny RA. (2013). Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results. *Clin Auton Res* **23**, 313-323.
- Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Lerner AJ, Friedland RP & Larsen JD. (2007). Cognitive functioning in healthy aging: the role of reserve and lifestyle factors early in life. *Gerontologist* **47**, 307-322.
- Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Levy R & Dubois B. (2012). The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early

- diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* **26**, 81-90.
- Geda YE, Topazian HM, Roberts LA, Roberts RO, Knopman DS, Pankratz VS, Christianson TJ, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ & Petersen RC. (2011). Engaging in cognitive activities, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **23**, 149-154.
- Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Ader HJ & Schmand B. (1999). Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry* **156**, 531-537.
- Gély-Nargeot M, Mure C, Guérin-Langlois C, Martin K & Descours I. (2000). Effet du vieillissement cognitif sur les performances mnésiques. *La Presse Medicale* **29**, 849-857.
- Giroux E. (2008). [Cohort study and multivariate analysis: an epistemological and historical analysis of the Framingham heart study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **56**, 177-188.
- Glymour MM, Tzourio C & Dufouil C. (2012). Is cognitive aging predicted by one's own or one's parents' educational level? results from the three-city study. *Am J Epidemiol* **175**, 750-759.
- Godefroy O, Leclercq C, Bugnicourt JM, Roussel M, Moroni C, Quaglino V, Beaunieux H, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, Bonnin C, Thomas-Anterion C, Varvat J, Aboulafia-Brakha T & Assal F. (2013). Neuropsychological assessment and cerebral vascular disease: the new standards. *Rev Neurol (Paris)* **169**, 779-785.
- Goh JO & Park DC. (2009). Neuroplasticity and cognitive aging: the scaffolding theory of aging and cognition. *Restor Neurol Neurosci* **27**, 391-403.
- Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, Craft S, Landreth G, Linnamagi U & Sawchak S. (2010). Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord* **30**, 131-146.
- Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Jr., Morris JC, Growdon JH & Hyman BT. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* **16**, 4491-4500.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW & Seshadri S. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* **42**, 2672-2713.
- Gosselet F, Candela P, Cecchelli R & Fenart L. (2011). [Role of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease]. *Med Sci (Paris)* **27**, 987-992.

- Gow AJ, Avlund K & Mortensen EL. (2012). Occupational Characteristics and Cognitive Aging in the Glostrup 1914 Cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.
- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H & McDowell I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* **349**, 1793-1796.
- Grammas P. (2011). Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* **8**, 26.
- Grinberg LT, Rueb U & Heinsen H. (2011). Brainstem: neglected locus in neurodegenerative diseases. *Front Neurol* **2**, 42.
- Gu Y, Scarmeas N, Cosentino S, Brandt J, Albert M, Blacker D, Dubois B & Stern Y. (2013). Change in Body Mass Index Before and After Alzheimer's Disease Onset. *Curr Alzheimer Res*.
- Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B & Viitanen M. (1999). Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* **56**, 991-996.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH & Breteler MM. (2009). Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**, 13-17.
- Hachinski V. (1994). Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia* **5**, 130-132.
- Hagger-Johnson G, Sabia S, Brunner EJ, Shipley M, Bobak M, Marmot M, Kivimaki M & Singh-Manoux A. (2013). Combined impact of smoking and heavy alcohol use on cognitive decline in early old age: Whitehall II prospective cohort study. *Br J Psychiatry* **203**, 120-125.
- Hampel H, Lista S, Teipel SJ, Garaci F, Nistico R, Blennow K, Zetterberg H, Bertram L, Duyckaerts C, Bakardjian H, Drzezga A, Colliot O, Epelbaum S, Broich K, Lehericy S, Brice A, Khachaturian ZS, Aisen PS & Dubois B. (2014). Perspective on future role of biological markers in clinical therapy trials of Alzheimer's disease: a long-range point of view beyond 2020. *Biochem Pharmacol* **88**, 426-449.
- Hanna-Pladdy B & Gajewski B. (2012). Recent and past musical activity predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle activities. *Front Hum Neurosci* **6**, 198.
- HAS. (2011). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : version soumise à la validation du collège de la HAS le 25/04/07 diagnostic et prise en charge. *Recommandation, décembre 2011*.
- Hauw JJ, Duyckaerts C, Delaere P & Lamy C. (1991). [Alzheimer's disease: from neuropathology to symptoms]. *Rev Prat* **41**, 1188-1194.

- Helmer C, Pasquier F & Dartigues JF. (2006a). [Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders]. *Med Sci (Paris)* **22**, 288-296.
- Helmer C, Peres K, Letenneur L, Gutierrez-Robledo LM, Ramarosan H, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Orgogozo JM & Dartigues JF. (2006b). Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord* **22**, 87-94.
- Hillman CH, Erickson KI & Kramer AF. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* **9**, 58-65.
- Hinterberger M, Zehetmayer S, Jungwirth S, Huber K, Krugluger W, Leitha T, Krampla W, Tragl KH & Fischer P. (2013). High cortisol and low folate are the only routine blood tests predicting probable Alzheimer's disease after age 75-results of the Vienna Transdanube Aging Study. *J Am Geriatr Soc* **61**, 648-651.
- Hodzik S & Lemaire P. (2011). Inhibition and shifting capacities mediate adults' age-related differences in strategy selection and repertoire. *Acta Psychol (Amst)* **137**, 335-344.
- Hohman TJ, Beason-Held LL, Lamar M & Resnick SM. (2011a). Subjective cognitive complaints and longitudinal changes in memory and brain function. *Neuropsychology* **25**, 125-130.
- Hohman TJ, Beason-Held LL & Resnick SM. (2011b). Cognitive complaints, depressive symptoms, and cognitive impairment: are they related? *J Am Geriatr Soc* **59**, 1908-1912.
- Horn J. (1982). The aging of human abilities. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ.
- Howard D & Howard J. (1989). Age differences in learning serial patterns: direct versus indirect measures. *Psychol Aging* **4**, 357-364.
- Hynes CA, Baird AA & Grafton ST. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* **44**, 374-383.
- Iadecola C. (2010). The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* **120**, 287-296.
- Igase M, Kohara K & Miki T. (2011). The association between hypertension and dementia in the elderly. *Int J Cardiol* **2012**, ID 320648.
- Isaacowitz DM, Wadlinger HA, Goren D & Wilson HR. (2006). Selective preference in visual fixation away from negative images in old age? An eye-tracking study. *Psychol Aging* **21**, 40-48.
- Isingrini M & Tacconat L. (1997). Aspects du vieillissement normal de la mémoire. **42**, 319-331.
- Jain E & Labouvie-Vief G. (2010). Compensatory effects of emotion avoidance in adult development. *Biol Psychol* **84**, 497-513.



- Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, Berr C, Foubert-Samier A, Ritchie K, Ohayon MM, Besset A & Dauvilliers Y. (2012). Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep* **35**, 1201-1207.
- Jeandel C. (2005). Vieillesse et santé. les différents parcours du vieillissement. *Seve*, 25-35.
- Jefferson AL, Gibbons LE, Rentz DM, Carvalho JO, Manly J, Bennett DA & Jones RN. (2011). A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *J Am Geriatr Soc* **59**, 1403-1411.
- Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, Winblad B & Wahlund LO. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **21**, 533-540.
- Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE & Jensen-Urstad M. (1997). Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* **160**, 235-241.
- Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chetelat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ & Wagner M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S & Drachman DA. (2000). Statins and the risk of dementia. *Lancet* **356**, 1627-1631.
- Jonker C, Geerlings MI & Schmand B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry* **15**, 983-991.
- Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Weber G, Tragl KH & Fischer P. (2008). Do subjective memory complaints predict senile Alzheimer dementia? *Wien Med Wochenschr* **158**, 71-77.
- Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Stijnen T & Kromhout D. (1995). Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia* **38**, 1096-1102.
- Kalpouzou G, Eustache F & Desgranges B. (2008). La mémoire prospective au cours du vieillissement: déclin ou préservation? *Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie* **8**, 25-31.
- Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G & Yaffe K. (2004). Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med* **164**, 1327-1333.

- Kane MJ, Hasher L, Stoltzfus ER, Zacks RT & Connelly SL. (1994). Inhibitory attentional mechanisms and aging. *Psychol Aging* **9**, 103-112.
- Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, Suzuki T, Nakagawa Y, Ikeda U, Matsuo T, Nakayama T & Shimada K. (1997). Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* **30**, 1504-1510.
- Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, Renbing X & Peck A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* **23**, 138-144.
- Kelleher RJ & Soiza RL. (2013). Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? *Am J Cardiovasc Dis* **3**, 197-226.
- Kerola T, Kettunen R & Nieminen T. (2011). The complex interplay of cardiovascular system and cognition: how to predict dementia in the elderly? *Int J Cardiol* **150**, 123-129.
- Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D & Floel A. (2013). Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology* **81**, 1746-1752.
- Khan UA, Liu L, Provenzano FA, Berman DE, Profaci CP, Sloan R, Mayeux R, Duff KE & Small SA. (2014). Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* **17**, 304-311.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A & Soininen H. (2002). Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* **137**, 149-155.
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H & Tuomilehto J. (2006). Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* **5**, 735-741.
- Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ & Biessels GJ. (2008). Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* **585**, 97-108.
- Kobal J, Melik Z, Cankar K & Strucl M. (2014). Cognitive and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. *J Neurol* **261**, 1119-1125.
- Kohler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR & van Boxtel MJ. (2013). Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension* **63**, 245-251.

- Koseoglu E, Kucuk S, Arman F & Ersoy AO. (2009). Factors that affect interictal cardiovascular autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy: role of hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* **16**, 617-621.
- Kral VA. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* **86**, 257-260.
- Kronholm E, Sallinen M, Suutama T, Sulkava R, Era P & Partonen T. (2009). Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *J Sleep Res* **18**, 436-446.
- Kylstra WA, Aaronson JA, Hofman WF & Schmand BA. (2013). Neuropsychological functioning after CPAP treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* **17**, 341-347.
- La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY & Garry PJ. (1997). Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* **65**, 20-29.
- La Voie D & Light L. (1994). Adult age differences in repetition priming: a meta-analysis. *Psychol Aging* **4**, 539-553.
- Lal C, Strange C & Bachman D. (2012). Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest* **141**, 1601-1610.
- Lane CJ & Zelinski EM. (2003). Longitudinal hierarchical linear models of the memory functioning questionnaire. *Psychol Aging* **18**, 38-53.
- Lang PO, Michel JP & Zekry D. (2009). Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* **55**, 539-549.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P & Kukull W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* **144**, 73-81.
- Larson EB, Yaffe K & Langa KM. (2013). New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med* **369**, 2275-2277.
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T & Hofman A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology* **52**, 78-84.
- Laurent B & Thomas Antérion C. (2002). [Limits and uncertainties about the concept of MCI: contribution of neuropsychological approach]. *Rev Neurol (Paris)* **158**, S11-20.
- Le Bouc R, Lenfant P, Delbeuck X, Ravasi L, Lebert F, Semah F & Pasquier F. (2012). My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* **135**, 3026-3038.

- Lechevalier B, Eustache F & Viader F. (2008). Traité de neuropsychologie clinique. In *Intelligence et démences*, ed. Eustache F, pp. 765-854. de boeck, Bruxelles.
- Lee PL. (2014). The relationship between memory complaints, activity and perceived health status. *Scand J Psychol* **55**, 136-141.
- Lee Y, Kim J & Back JH. (2009). The influence of multiple lifestyle behaviors on cognitive function in older persons living in the community. *Prev Med* **48**, 86-90.
- Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF & Barberger-Gateau P. (1994). Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol* **23**, 1256-1261.
- Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T & Hofman A. (2000). Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol* **151**, 1064-1071.
- Levy R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* **6**, 63-68.
- Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen Moore K, Tsuang D, van Belle G, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Schellenberg GD & Larson EB. (2004). Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* **63**, 1624-1628.
- Li NC, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE & Wolozin B. (2010). Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *Bmj* **340**, b5465.
- Li SC & Sikstrom S. (2002). Integrative neurocomputational perspectives on cognitive aging, neuromodulation, and representation. *Neurosci Biobehav Rev* **26**, 795-808.
- Lim W, Bardwell WA, Loreda JS, Kim EJ, Ancoli-Israel S, Morgan EE, Heaton RK & Dimsdale JE. (2007). Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* **3**, 380-386.
- Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, Draper B, Slavin MJ, Kang K, Lux O, Mather KA & Brodaty H. (2013). Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One* **8**, e65841.
- Lopez-Oloriz J, Lopez-Cancio E, Arenillas JF, Hernandez M, Jimenez M, Dorado L, Barrios M, Soriano-Raya JJ, Miralbell J, Caceres C, Fores R, Pera G, Davalos A & Mataro M. (2013). Asymptomatic cervicocerebral atherosclerosis, intracranial vascular resistance and cognition: the AsIA-neuropsychology study. *Atherosclerosis* **230**, 330-335.

- Luckhaus C, Grass-Kapanke B, Blaeser I, Ihl R, Supprian T, Winterer G, Zielasek J & Brinkmeyer J. (2008). Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* **23**, 1148-1155.
- Lutzler P. (2005). les mécanismes du vieillissement. *Phytothérapie* **2**, 53-56.
- Lyall DM, Royle NA, Harris SE, Bastin ME, Maniega SM, Murray C, Lutz MW, Saunders AM, Roses AD, del Valdes Hernandez MC, Starr JM, Porteous DJ, Wardlaw JM & Deary IJ. (2013). Alzheimer's disease susceptibility genes APOE and TOMM40, and hippocampal volumes in the Lothian birth cohort 1936. *PLoS One* **8**, e80513.
- Majlath Z, Tajti J & Vecsei L. (2013). Kynurenines and other novel therapeutic strategies in the treatment of dementia. *Ther Adv Neurol Disord* **6**, 386-397.
- Manes F, Serrano C, Calcagno ML, Cardozo J & Hodges J. (2008). Accelerated forgetting in subjects with memory complaints. A new form of Mild Cognitive Impairment? *J Neurol* **255**, 1067-1070.
- Mascherek A & Zimprich D. (2011). Correlated change in memory complaints and memory performance across 12 years. *Psychol Aging* **26**, 884-889.
- Matchynski JJ, Lowrance SA, Pappas C, Rossignol J, Puckett N, Sandstrom M & Dunbar GL. (2013). Combinatorial treatment of tart cherry extract and essential fatty acids reduces cognitive impairments and inflammation in the mu-p75 saporin-induced mouse model of Alzheimer's disease. *J Med Food* **16**, 288-295.
- Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L & Brayne C. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* **382**, 1405-1412.
- McCoy JG & Strecker RE. (2011). The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem* **96**, 564-582.
- McGeer PL & McGeer EG. (2013). The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. *Acta Neuropathol* **126**, 479-497.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D & Stadlan EM. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**, 939-944.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S & Phelps CH. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 263-269.

- Mikels JA, Larkin GR, Reuter-Lorenz PA & Cartensen LL. (2005). Divergent trajectories in the aging mind: changes in working memory for affective versus visual information with age. *Psychol Aging* **20**, 542-553.
- Miles W & Root H. (1922). Psychologic tests applies to diabetic patients. *Archn Intern Med* **30**, 767-767.
- Miller ZA, Mandelli ML, Rankin KP, Henry ML, Babiak MC, Frazier DT, Lobach IV, Bettcher BM, Wu TQ, Rabinovici GD, Graff-Radford NR, Miller BL & Gorno-Tempini ML. (2013). Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain* **136**, 3461-3473.
- Misiak B, Cialkowska-Kuzminska M, Frydecka D, Chladzinska-Kiejna S & Kiejna A. (2013). European studies on the prevalence of dementia in the elderly: time for a step towards a methodological consensus. *Int J Geriatr Psychiatry* **28**, 1211-1221.
- Molgaard H, Sorensen KE & Bjerregaard P. (1991). Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin Auton Res* **1**, 233-237.
- Montejo P, Montenegro M, Fernandez MA & Maestu F. (2012). Memory complaints in the elderly: quality of life and daily living activities. A population based study. *Arch Gerontol Geriatr* **54**, 298-304.
- Moran JM. (2013). Lifespan development: the effects of typical aging on theory of mind. *Behav Brain Res* **237**, 32-40.
- Mozolic JL, Hugenschmidt CE, Peiffer AM & Laurienti PJ. (2012). Multisensory Integration and Aging.
- Naor M, Steingruber HJ, Westhoff K, Schottenfeld-Naor Y & Gries AF. (1997). Cognitive function in elderly non-insulin-dependent diabetic patients before and after inpatient treatment for metabolic control. *J Diabetes Complications* **11**, 40-46.
- Nation DA, Hong S, Jak AJ, Delano-Wood L, Mills PJ, Bondi MW & Dimsdale JE. (2011). Stress, exercise, and Alzheimer's disease: a neurovascular pathway. *Med Hypotheses* **76**, 847-854.
- Nebes RD, Buysse DJ, Halligan EM, Houck PR & Monk TH. (2009). Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **64**, 180-187.
- Neltner JH, Abner EL, Baker S, Schmitt FA, Kryscio RJ, Jicha GA, Smith CD, Hammack E, Kukull WA, Brenowitz WD, Van Eldik LJ & Nelson PT. (2013). Arteriolosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of ageing. *Brain* **137**, 255-267.
- Neugarten BL, Havighurst RJ & Tobin SS. (1961). The measurement of life satisfaction. *J Gerontol* **16**, 134-143.

- O'Brien IA, O'Hare P & Corrall RJ. (1986). Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* **55**, 348-354.
- Obi T. (1995). [Ischemic white matter lesions may be caused by the baroreceptor reflex are dysfunction]. *Rinsho Shinkeigaku* **35**, 837-842.
- Ohayon MM. (2009). Difficulty in resuming or inability to resume sleep and the links to daytime impairment: definition, prevalence and comorbidity. *J Psychiatr Res* **43**, 934-940.
- Okusaga O, Stewart MC, Butcher I, Deary I, Fowkes FG & Price JF. (2013). Smoking, hypercholesterolaemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. *Age Ageing* **42**, 306-311.
- Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE & Hofman A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *Bmj* **310**, 970-973.
- Parisi JM, Gross AL, Rebok GW, Saczynski JS, Crowe M, Cook SE, Langbaum JB, Sartori A & Unverzagt FW. (2011). Modeling change in memory performance and memory perceptions: findings from the ACTIVE study. *Psychol Aging* **26**, 518-524.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R & Travert F. (2008). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358**, 2560-2572.
- Pavlova MK, Duffy JF & Shea SA. (2008). Polysomnographic respiratory abnormalities in asymptomatic individuals. *Sleep* **31**, 241-248.
- Peres K, Helmer C, Amieva H, Matharan F, Carcaillon L, Jacqmin-Gadda H, Auriacombe S, Orgogozo JM, Barberger-Gateau P & Dartigues JF. (2011). Gender differences in the prodromal signs of dementia: memory complaint and IADL-restriction. a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis* **27**, 39-47.
- Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, Hayenga AO & Jagust WJ. (2012). Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol* **69**, 223-229.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG & Kokmen E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* **56**, 303-308.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL & DeKosky ST. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **56**, 1133-1142.

- Pichot V, Roche F, Denis C, Garet M, Duverney D, Costes F & Barthelemy JC. (2005). Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res* **15**, 107-115.
- Piguet O, Connally E, Krendl AC, Huot JR & Corkin S. (2008). False memory in aging: effects of emotional valence on word recognition accuracy. *Psychol Aging* **23**, 307-314.
- Piguet O, Grayson DA, Creasey H, Bennett HP, Brooks WS, Waite LM & Broe GA. (2003). Vascular risk factors, cognition and dementia incidence over 6 years in the Sydney Older Persons Study. *Neuroepidemiology* **22**, 165-171.
- Porges SW. (2001). The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol* **42**, 123-146.
- Portacolone E, Berridge C, J KJ & Schick Tanz S. (2013). Time to reinvent the science of dementia: the need for care and social integration. *Aging Ment Health* **18**, 269-275.
- Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues JF & Jacqmin-Gadda H. (2007). Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies. *Am J Epidemiol* **165**, 344-350.
- Quintana DS, Guastella AJ, Outhred T, Hickie IB & Kemp AH. (2012). Heart rate variability is associated with emotion recognition: direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition. *Int J Psychophysiol* **86**, 168-172.
- Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alperovitch A & Barberger-Gateau P. (2009). Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care* **32**, 169-174.
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D & Acker JD. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* **15**, 1676-1689.
- Raz N & Rodrigue KM. (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev* **30**, 730-748.
- Reid LM & MacLulich AM. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord* **22**, 471-485.
- Reid M, Parkinson L, Gibson R, Schofield P, D'Este C, Attia J, Tavener M & Byles J. (2012). Memory complaint questionnaire performed poorly as screening tool: validation against psychometric tests and affective measures. *J Clin Epidemiol* **65**, 199-205.
- Reuter-Lorenz P & Cappel K. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Sciences*, 177-182.



- Richard-Mornas A, Mazzietti A, Koenig O, Borg C, Convers P & Thomas-Anterion C. (2014). Emergence of hyper empathy after right amygdalohippocampectomy. *Neurocase* **20**, 666-670.
- Richard E, Schmand B, Eikelenboom P, Westendorp RG & Van Gool WA. (2012). The Alzheimer myth and biomarker research in dementia. *J Alzheimers Dis* **31 Suppl 3**, S203-209.
- Ritchie K, Artero S & Touchon J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* **56**, 37-42.
- Rockwood K, Hogan DB & MacKnight C. (2000). Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging* **17**, 295-302.
- Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, Au R, DeCarli C & Wolf PA. (2009). Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study. *Stroke* **40**, 1590-1596.
- Ronnlund M, Vestergren P, Mantyla T & Nilsson LG. (2011). Predictors of self-reported prospective and retrospective memory in a population-based sample of older adults. *J Genet Psychol* **172**, 266-284.
- Rouch I, Roche F, Dauphinot V, Laurent B, Anterion CT, Celle S, Krolak-Salmon P & Barthelemy JC. (2012). Diabetes, impaired fasting glucose, and cognitive decline in a population of elderly community residents. *Aging Clin Exp Res* **24**, 377-383.
- Royall DR, Gao JH & Kellogg DL, Jr. (2006). Insular Alzheimer's disease pathology as a cause of "age-related" autonomic dysfunction and mortality in the non-demented elderly. *Med Hypotheses* **67**, 747-758.
- Ruffman T, Henry JD, Livingstone V & Phillips LH. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. *Neurosci Biobehav Rev* **32**, 863-881.
- Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR & Strachan MW. (2006). Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **29**, 345-351.
- Sachdev P. (1999). Vascular cognitive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* **14**, 402-403.
- Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, Morris JC, Dale AM & Fischl B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* **14**, 721-730.
- Salthouse TA. (1988). Initializing the formalization of theories of cognitive aging. *Psychol Aging* **3**, 1-16.
- Salthouse TA. (2001). Attempted decomposition of age-related influences on two tests of reasoning. *Psychol Aging* **16**, 251-263.

- Salthouse TA & Kersten AW. (1993). Decomposing adult age differences in symbol arithmetic. *Mem Cognit* **21**, 699-710.
- Sambataro F, Safrin M, Lemaitre HS, Steele SU, Das SB, Callicott JH, Weinberger DR & Mattay VS. (2012). Normal aging modulates prefrontoparietal networks underlying multiple memory processes. *Eur J Neurosci* **36**, 3559-3567.
- Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Besche C & Widlocher D. (1997). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophr Res* **25**, 199-209.
- Sato N & Morishita R. (2013). Plasma abeta: a possible missing link between Alzheimer disease and diabetes. *Diabetes* **62**, 1005-1006.
- Saunders PA, Copeland JR, Dewey ME, Larkin BA & Scott A. (1992). Alpha: the Liverpool MRC Study of the incidence of dementia and cognitive decline. *Neuroepidemiology* **11 Suppl 1**, 44-47.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX & Stern Y. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *Jama* **302**, 627-637.
- Schlagman S, Schulz J & Kvavilashvili L. (2006). A content analysis of involuntary autobiographical memories: examining the positivity effect in old age. *Memory* **14**, 161-175.
- Schmutte T, Harris S, Levin R, Zweig R, Katz M & Lipton R. (2007). The relation between cognitive functioning and self-reported sleep complaints in nondemented older adults: results from the Bronx aging study. *Behav Sleep Med* **5**, 39-56.
- Servantes DM, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles AF, de Albuquerque PF, de Salles FC, Lopes C, de Mello MT, Almeida DR & Filho JA. (2012). Effects of home-based exercise training for patients with chronic heart failure and sleep apnoea: a randomized comparison of two different programmes. *Clin Rehabil* **26**, 45-57.
- Sforza E & Roche F. (2012). Sleep apnea syndrome and cognition. *Front Neurol* **3**, 87.
- Shah AJ, Su S, Veledar E, Bremner JD, Goldstein FC, Lampert R, Goldberg J & Vaccarino V. (2011). Is heart rate variability related to memory performance in middle-aged men? *Psychosom Med* **73**, 475-482.
- Shing YL, Werkle-Bergner M, Brehmer Y, Muller V, Li SC & Lindenberger U. (2010). Episodic memory across the lifespan: the contributions of associative and strategic components. *Neurosci Biobehav Rev* **34**, 1080-1091.
- Silva D, Guerreiro M, Faria C, Maroco J, Schmand BA & Mendonca AD. (2008). Significance of Subjective Memory Complaints in the Clinical Setting. *J Geriatr Psychiatry Neurol*.

- Silva EJ, Wang W, Ronda JM, Wyatt JK & Duffy JF. (2010). Circadian and wake-dependent influences on subjective sleepiness, cognitive throughput, and reaction time performance in older and young adults. *Sleep* **33**, 481-490.
- Simmons-Stern NR, Budson AE & Ally BA. (2010). Music as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **48**, 3164-3167.
- Singh-Manoux A, Czernichow S, Elbaz A, Dugravot A, Sabia S, Hagger-Johnson G, Kaffashian S, Zins M, Brunner EJ, Nabi H & Kivimaki M. (2012). Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: the Whitehall II cohort study. *Neurology* **79**, 755-762.
- Small BJ, Dixon RA, McArdle JJ & Grimm KJ. (2012). Do changes in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology* **26**, 144-155.
- Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ, Comijs HC, van Tilburg W & Beekman AT. (2012). Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **47**, 293-301.
- Souza Neto EP, Neidecker J & Lehot JJ. (2003). [To understand blood pressure and heart rate variability]. *Ann Fr Anesth Reanim* **22**, 425-452.
- Spencer W & Raz N. (1994). Differential effects of aging on memory for contain and context: a meta-analysis. *Psychol Aging* **4**, 527-539.
- Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, Zhou Y, Wong DF, Ferrucci L & Resnick SM. (2013). Self-reported Sleep and beta-Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurol*.
- Stern Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **20**, S69-74.
- Stern Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* **11**, 1006-1012.
- Stewart R. (2012). Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry* **25**, 445-450.
- Sullivan SJ, Mikels JA & Carstensen LL. (2010). You never lose the ages you've been: affective perspective taking in older adults. *Psychol Aging* **25**, 229-234.
- Szili-Torok T, Kalman J, Paprika D, Dibo G, Rozsa Z & Rudas L. (2001). Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* **22**, 435-438.
- Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y & Devanand DP. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* **63**, 916-924.

- Tannenbaum C, Mayo N & Ducharme F. (2005). Older women's health priorities and perceptions of care delivery: results of the WOW health survey. *Cmaj* **173**, 153-159.
- The3C-study-group. (2003). Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* **22**, 316-325.
- Thomas-Antérion C & Barbeau E. (2012). Ethics and neuropsychological assessment. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* **10**, 445-452.
- Thomas-Anterion C & Laurent B. (2006). [Neuropsychological markers for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris)* **162**, 913-920.
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E & St George-Hyslop PH. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* **46**, 661-665.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL & Levy D. (1996). Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* **94**, 2850-2855.
- Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL & Levy D. (1994). Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* **90**, 878-883.
- Tucker AM & Stern Y. (2010). Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res* **8**, 354-360.
- Twoogler SS, Lee S, Schernhammer ES & Grodstein F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **20**, 41-48.
- Tyas SL, Tate RB, Wooldrage K, Manfreda J & Strain LA. (2006). Estimating the incidence of dementia: the impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol* **16**, 477-484.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S & Chalmers J. (2003). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* **163**, 1069-1075.
- Vaessen TJ, Overeem S & Sitskoorn MM. (2014). Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*.
- Van der Linden M. (2013). [The myth of Alzheimer disease]. *Rev Med Suisse* **9**, 244-245.
- Van der Linden M, Bredart S & Beerten A. (1994). Age-related differences in updating working memory. *Br J Psychol* **85** ( Pt 1), 145-152.
- Van der Linden M & Hupet M. (1994). *Le vieillissement cognitif*. PUF, Paris.

- Vasudev A, Saxby BK, O'Brien JT, Colloby SJ, Firbank MJ, Brooker H, Wesnes K & Thomas AJ. (2012). Relationship between cognition, magnetic resonance white matter hyperintensities, and cardiovascular autonomic changes in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* **20**, 691-699.
- Vaz Fragoso CA & Gill TM. (2007). Sleep complaints in community-living older persons: a multifactorial geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc* **55**, 1853-1866.
- Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH & Breteler MM. (2001). Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* **22**, 407-412.
- Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, Buschke H & Lipton RB. (2006). Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology* **66**, 821-827.
- Vicario A, Del Sueldo M, Fernandez RA, Enders J, Zilberman J & Cerezo GH. (2012). Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *Int J Hypertens* **2012**, 783696.
- Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand B, Launer LJ, Jolles J & Jonker C. (1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* **246**, 477-485.
- Waldorff FB, Siersma V & Waldemar G. (2009). Association between subjective memory complaints and health care utilisation: a three-year follow up. *BMC Geriatr* **9**, 43.
- Wardlaw JM, Bastin ME, Valdes Hernandez MC, Maniega SM, Royle NA, Morris Z, Clayden JD, Sandeman EM, Eadie E, Murray C, Starr JM & Deary IJ. (2011). Brain aging, cognition in youth and old age and vascular disease in the Lothian Birth Cohort 1936: rationale, design and methodology of the imaging protocol. *Int J Stroke* **6**, 547-559.
- Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC & Jack CR, Jr. (2007). 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* **130**, 1777-1786.
- Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Aggarwal NT, Mendes De Leon CF, Morris MC, Schneider JA & Evans DA. (2002). Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* **59**, 1910-1914.
- Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E & Krueger K. (2004). Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* **63**, 658-663.
- Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, Ancoli-Israel S & Stone KL. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Jama* **306**, 613-619.

- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I & Grady D. (1998). Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *Jama* **279**, 688-695.
- Yang J, Pan P, Song W, Huang R, Li J, Chen K, Gong Q, Zhong J, Shi H & Shang H. (2012). Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using anatomic likelihood estimation. *J Neurol Sci* **316**, 21-29.
- Yasumasu T, Reyes Del Paso GA, Takahara K & Nakashima Y. (2006). Reduced baroreflex cardiac sensitivity predicts increased cognitive performance. *Psychophysiology* **43**, 41-45.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S & Badr S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* **328**, 1230-1235.
- Zelinski EM, Gilewski MJ & Anthony-Bergstone CR. (1990). Memory Functioning Questionnaire: concurrent validity with memory performance and self-reported memory failures. *Psychol Aging* **5**, 388-399.
- Zimmerman ME & Aloia MS. (2012). Sleep-disordered breathing and cognition in older adults. *Curr Neurol Neurosci Rep* **12**, 537-546.
- Zimmerman ME, Brickman AM, Paul RH, Grieve SM, Tate DF, Gunstad J, Cohen RA, Aloia MS, Williams LM, Clark CR, Whitford TJ & Gordon E. (2006). The relationship between frontal gray matter volume and cognition varies across the healthy adult lifespan. *Am J Geriatr Psychiatry* **14**, 823-833.
- Zlatar ZZ, Moore RC, Palmer BW, Thompson WK & Jeste DV. (2014). Cognitive Complaints Correlate With Depression Rather Than Concurrent Objective Cognitive Impairment in the Successful Aging Evaluation Baseline Sample. *J Geriatr Psychiatry Neurol*.

# **ANNEXES**

## Annexe 1 : Liste des 28 études épidémiologiques européennes sur la prévalence des démences recensées entre 2000 et 2012 (Misiak, 2013)

Etudes	Années	Age	Nombre de sujets inclus	Taille de l'échantillon évalué	Nombre de cas de démence	Prévalence
<b>Etudes italiennes</b>						
Cristina & al., 2001	1992-1993	65+	2 442	1 670	197,4	11,8%
The Conselice study , Ravaglia & al., 2002	1999-2000	65+	1 353	1 016	60	5,9%
De Ronchi & al., 2005	1991	61+	12 743	7 930	513	6,5%
Tognoni & al., 2005	2000	65+	2 366	1 600	100	6,25%
The Monzino 80-plus study Lucca & al., 2011	2002-2004 2005-2006 2009-2010	80+	2 428	2 139	684	32%
<b>Etudes Espagnoles</b>						
Sicras & al., 2005	2003	65+	6 458	6 004	258	4,3%
Lobo & al., 2007 ZARADEMP-0	1988-1989	65+	-	1 080	59	5,5%
Lobo & al., 2007 ZARADEMP-1	1994-1996	65+	4 803	3 715	220	5,9%
The PRATICON Study Gascon-Bayarri & al., 2007	2001-2003	70+	2 224	1 754	169	9,4%
The NEDICES Study Bermejo-Pareja & al., 2009	1994-1995	65+	5 914	5 278	306	5,8%
The ARIADNA study Gavrila & al., 2009	2003-2005	65+	1 500	1 017	56	5,5%
Virues-Ortega & al., 2011	2009	75+	1 732	546	49	9%
DERIVA study Rodriguez-Snachez & al., 2011	2009	65+	480	327	14	4,3%
<b>Etude Portugaise</b>						
Nunes & al., 2010	2003-2004	55+	2 178	1 146	31	2,7%
<b>Etude Française</b>						
The PAQUID study Helmer & al., 2006	1988-1989	75+	-	1 461	260	17,8%
<b>Etude Belge</b>						
The AnCOG study De Deyn & al., 2011	-	75+	825	825	72	8,7%
<b>Etude Allemande</b>						
The LEILA 75+ study Riedel-Heller & al., 2001	1997-1998	75+	1 500	1 265	220	17,4%
<b>Etude Danoise</b>						
The ODENSE study Anderson & al., 2010	1992-1994	65+	5 237	3 299	234	7,1%
<b>Etudes Suedoises</b>						
The KUNGSHOLMEN project (Aguero-Tolres, & al., 2001)	1987	75+	1 810	1 731	204	11,8%



Borjesson-Hanson & al., 2004	-	95	589	338	174	51,5%
Mathildas & al., 2011	2000-2002	85+	527	430	114	26,5%
	2005-2007		610	465	173	37,2%
Etudes Finlandaises						
The VANTAA 85+ study Polvikoski & al., 2001	1991	85+	601	532	203	38,1%
The KUOPIO study 75+ Rahkonen & al., 2003	1998	75+	700	601	137	22,8%
Etudes Anglaises						
Stevens & al., 2002	-	65+	1 282	1 085	107	9,9%
The MRC CFA study (Matthews & Brayne, 2005)	1990-1994	65+	3 557	2 640	174	6,6%
The Caerphilly Prospective study (Fish & al., 2008)	2002-205	65+	1 633	1 209	74	6,1%
Adelman & al., 2011	2007-2008	60+	666	436	36	8,3%

**Annexe 2 : Description, références bibliographiques et procédure de  
passation des tests de la batterie neuropsychologique commune  
à T1 et T4 de l'étude SIEMPRE**

Tous les participants ont réalisé les mêmes épreuves psychométriques réparties sur une journée (créneaux de 9h00-10h30 ; 10h30-12h00 ; 14h00-15h30 à 15h30-17h00) selon un ordre fixe de passation (défini sur le tableau ci-dessous):

<b>Epreuves</b>	<b>Description de l'épreuve</b>	<b>Durée</b>
<b>1/ Questionnaires</b>	Le participant est accueilli en salle d'attente par la neuropsychologue où lui sont donnés les questionnaires de dépression (Echelle QD2A de Pichot et Boyer, 1984), d'anxiété (échelle d'Anxiété de Goldberg, 1988) et de la plainte cognitive (Echelle abrégée de MAC-NAIR).	10-15 min.
<b>2/ Entretien</b>	Ensuite le participant est invité dans le bureau où se réalise le bilan neuropsychologique. Dans un premier temps, on donne le temps au participant de poser des questions par rapport aux échelles qu'il vient de remplir. Il suit un entretien qui a pour objectif de recueillir certaines données par rapport au participant : le niveau socioculturel, la plainte mnésique et thymique, la prise de médicaments psychotropes. Dans ce cadre, le participant côtoie sa plainte mnésique sur l'échelle visuelle analogique (EVA). L'épreuve du MMS est ensuite proposée.	20-25 min.
<b>3/ Procédure RL/RI 16</b> (phase d'encodage et d'apprentissage)	Tâche d'évaluation de la mémoire antérograde permettant d'évaluer les processus d'apprentissage, de stockage, de récupération et de maintien d'informations épisodiques verbales. Cette épreuve a l'avantage de contrôler la qualité de l'encodage des items à mémoriser. <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phase de contrôle de l'encodage qui permet d'induire un encodage sémantique.</li> <li>2. Phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés appliquée à l'ensemble des 16 mots (l'indice catégoriel, induit au moment de l'encodage, est fourni pour les items non évoqués en rappel libre)</li> <li>3. Phase de Reconnaissance</li> </ol>	15 min

<b>4/ Test de Rétention Visuelle de Benton</b>	<p>Cette épreuve de mémoire visuelle à court terme s'est révélée comme prédicteur indépendant de démence dans l'étude PAQUID. A l'instar de cette dernière, nous avons utilisé la forme à choix multiple. Cette forme comporte 15 cartes de stimuli sur lesquelles sont représentées un dessin composé d'une à trois figures géométriques et 15 cartes de choix multiple. La carte stimuli est présentée au sujet pendant 10 secondes. Tout de suite après cette présentation, le sujet doit reconnaître le dessin parmi quatre possibilités. Pour chaque dessin correctement identifié, un point est accordé. Le score varie donc de 0 à 15.</p>	5 min.
<b>5/ Code (WAIS-III)</b>	<p>L'épreuve du code, subtest de l'échelle d'intelligence de Wechsler, est classiquement utilisée pour l'évaluation de la vitesse de traitement de l'information, même si la participation d'autres processus comme les capacités inhibitrices et la flexibilité mentale ne peut être exclue. En pratique, le sujet doit attribuer, dans un tableau de chiffres, à chaque chiffre son signe correspondant (le code) indiqué en haut de la page. La note correspond au nombre de signes correctement reporté en deux minutes, au maximum 133.</p>	2 min
<b>6/ TMT-A &amp; TMT-B</b>	<p>Le Trail Making Test, notamment la partie B, est une épreuve évaluant la flexibilité mentale, le test fait également intervenir des capacités visuomotrices. L'épreuve comporte deux parties. Dans la partie A, le sujet doit relier, à l'aide d'un crayon, dans l'ordre numérique croissant, des nombres (de 1 à 25) disposés pseudo-aléatoirement sur une feuille. Dans la partie B, il doit relier alternativement et dans l'ordre croissant des nombres et des lettres (1-A-2-B-3 ...25). La mesure est le temps mis par le sujet pour exécuter chacune des parties, ainsi que, pour la partie B, la présence d'erreurs d'alternance entre les nombres et les lettres.</p>	5 min
<b>7/ Stroop</b>	<p>Le test de Stroop évalue les capacités à inhiber une réponse automatique. Ainsi, le sujet doit inhiber le mécanisme de lecture au profit de celui de dénomination de couleur.</p> <p>Le test de Stroop comprend trois conditions différentes qui durent chacune 45 secondes.</p> <p>1. Condition de lecture (L): une fiche</p>	5 min

	<p>comportant sur plusieurs colonnes les noms de trois couleurs (rouge, vert et bleu) imprimés en noir est présentée au sujet ; la tâche du sujet consiste à lire ces noms de couleurs le plus rapidement possible.</p> <p>2. Condition de dénomination (D) : la fiche présentée comporte, cette fois, sur plusieurs colonnes des chaînes de caractères (croix) de couleurs (rouges, verts et bleus). Le sujet doit nommer la couleur de chacune des chaînes de caractères le plus rapidement possible.</p> <p>3. Condition d'interférence (I) : le matériel est identique à celui utilisé pour la condition de lecture, mais cette fois-ci chaque nom de couleur est imprimé dans une couleur qui ne correspond pas au nom écrit (par exemple, « ROUGE » est imprimé en vert). Le sujet doit dénommer la couleur imprimée sans dire le nom de couleur écrit.</p>	
<b>8/ Rappel différé du RL/RI-16</b>	Mesure du taux d'oubli de la procédure RL/RI-16 : 20 minutes après les premières phases de la procédure, un rappel différé des mots est proposé au sujet. Un indice est fourni pour les mots qui n'ont pas été spontanément retrouvés.	2 min
<b>9/ Fluences verbales alphabétiques et catégorielles</b>	La tâche de fluence implique plusieurs processus cognitifs, notamment la flexibilité mentale, l'inhibition d'items non pertinents et la mise en place de stratégie efficace de recherche en mémoire sémantique. L'épreuve de fluence verbale se base sur le principe d'évocation de plus possible de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (Animaux dans notre étude) ou commençant par une certaine lettre (lettre « P » dans notre étude) dans un temps imparti (2 minutes). Les résultats retenus sont les nombres de mots évoqués pour chacune des deux conditions.	4 min
<b>10/ Similitudes (WAIS-III)</b>	Le subtest des Similitudes de la WAIS s'est avéré être un facteur prédictif de détérioration. Dans cette épreuve, on demande au sujet de trouver la ressemblance ou la similitude entre deux termes. Cette similitude peut être de l'ordre catégoriel ou fonctionnel. L'épreuve contient 19 items et le score maximal est de 33.	5 min
	<b>TOTAL :</b> protocole d'environ +/- <b>1 heure 30</b> de passation.	

Les Références bibliographiques pour chaque test et/ou questionnaire de l'étude SIEMPRE sont indiquées ci-dessous :

<b>Test/Questionnaire</b>	<b>Référence bibliographique</b>
- Echelle QD2A de Pichot	Pichot P, Brun JP. Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions. <i>Ann Med Psychol</i> 1984; 142:862-865.
- Echelle d'anxiété de Goldberg	Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. <i>BMJ</i> 1988; 297:897-899.
- Echelle abrégée de MAC-NAIR	Derousné C, Dealberto MJ, Boyer P, et al.: An empirical evaluation of the "cognitive difficulties scale to assess memory complaints in general practice". A study of 1628 cognitively healthy subject aged from 45 to 75 years. <i>Int J Geriatric Psychiatry</i> 1993;8:599-607.
- Echelle Visuelle Analogique (mémoire)	Thomas-Antérion C, Truche A, Menz M: Signification des plaintes de mémoire chez les sujets vieillissants, à partir de l'expérience de 105 retraités consultant dans un centre de prévention. <i>Année gérontologique</i> 2001;15:138-47.
- Mini Mental State	Folstein M.F, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. <i>J Psychiatr Res</i> 1975; 12:189-198.
- RL/RI-16	Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud F, Kalafat M, Calacis F, Wyns C, Adam S, et les membres du GREFEM. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage) (Eds). Solal: Marseille, 2004, pp. 25-48.
- Test de Réention Visuelle de Benton	Campo P, Morales M. Reliability and normative data for the Benton Visual Form Discrimination Test. <i>Clin Neuropsychol</i> 2003; 17:220-225.
- Test du code et des similitudes	Wechsler D. WAIS-III administration and scoring manual. Harcourt Brace and Company: San Antonio, 1997.
- Trail Making Test Partie A et Partie B	Reitan RM. Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Reitan Neuropsychological Laboratories Inc: Tucson, AZ, 1979.

- Stroop	Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1935; 18:643-652.
- Fluences verbales	Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux : performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. Acta Neurologica Belgica 1990; 90:207-217.

### **Annexe 3 : Résumé du projet de l'étude CAPCORSAS (Projet CHU Promoteur – CPP Sud Est 1 accepté en février 2014)**

La présence d'un Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS), a une fréquence élevée chez les patients victimes d'un événement coronarien (infarctus du myocarde, revascularisation). Si l'intérêt du traitement du SAOS en prévention primaire d'une maladie coronarienne paraît acquis, on peut se poser la question de ce qu'il en est de l'intérêt en prévention secondaire d'un traitement par pression positive continue (PPC) au décours d'un accident cardiaque. Contrairement aux patients qui consultent dans un centre du sommeil (patients SAOS avec un retentissement sur le fonctionnement diurne, échelle de somnolence d'Epworth (ESS)>10), pour lesquels le traitement du SAOS par PPC améliore nettement la qualité de vie et la somnolence diurne de ses patients, les patients coronariens apnéiques ne se plaignent pas ou peu de leur sommeil et/ou de gênes dans leur fonctionnement diurne (ESS≤10 en majorité). D'où la difficulté pour les cliniciens d'appréhender l'efficacité voire l'intérêt de proposer un traitement par PPC chez une population a priori sans retentissement diurne.

De plus, compte tenu de la pauvreté de leurs plaintes cognitives, aucune étude n'a exploré l'impact des apnées obstructives des patients coronariens sur leur fonctionnement cognitif. Il est pourtant aujourd'hui bien connu que la présence d'un SAOS peu avoir pour conséquence un ralentissement psychomoteur, des troubles attentionnels et des troubles de la mémoire de travail et que le traitement par PPC du SAOS peut avoir un impact positif sur le fonctionnement cognitif des patients présentant un SAOS.

**L'objectif de cette étude** est donc d'explorer si des mesures d'évaluation cognitive objective peuvent être un bon marqueur de l'efficacité du traitement par PPC apporté à des patients coronariens apnéiques non somnolents. Autrement dit, nous souhaitons nous intéresser à cette population de patients coronariens, atteinte d'apnées du sommeil, et de mettre en avant l'impact du traitement apporté par PPC sur les capacités cognitives élaborées, telles que mesurées par le delta du score au Pasat Auditory Serial Addition Test (PASAT).

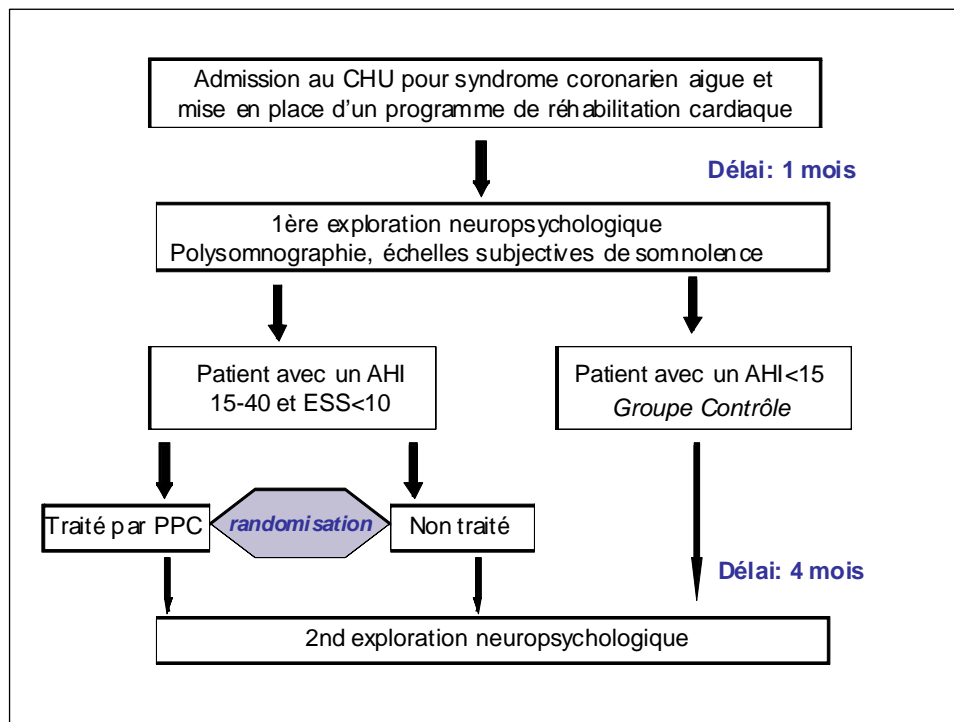
Les patients seront recrutés consécutivement au sein du Service de physiologie clinique et de l'exercice du CHU Nord de Saint Etienne selon un critère d'âge de 35 à 70 ans. Les critères d'exclusion sont : langue maternelle différente du français, présenter une insuffisance cardiaque sévère ou une pathologie neurodégénérative, avoir un diagnostic antérieur de syndrome d'apnées du sommeil ou être déjà appareillé par PPC, avoir un index d'apnées hypopnées (IAH)>40, patient présentant plus de 50% d'apnées centrales. Concrètement, lors de leur rééducation, l'information concernant l'étude leur sera donnée par un médecin de l'unité lors d'une consultation médicale. Premièrement, dans le mois qui suivra leur consentement de participation, les patients bénéficieront d'une 1<sup>ère</sup> exploration neuropsychologique et d'investigations effectuées dans la recherche d'un SAOS par une polysomnographie. 3 groupes de patients seront alors définis : (1) les patients coronariens avec un IAH<15/h (Groupe contrôle SAOS-, n=80) ; (2) les patients coronariens avec un IAH entre 15 et 40/h qui seront traités par PPC (groupe SAOS + traité par PPC, n=40) ; (3) les patients avec un IAH entre 15 et 40/h qui ne seront pas traités par PCC (groupe SAOS + non traité par PPC, n=40). L'attribution du traitement par PPC sera attribuée par randomisation centralisée Quatre mois plus tard, les trois groupes de patients (SAOS + traité par PPC, SAOS + non traité par PPC, SAOS -) effectueront une seconde évaluation neuropsychologique. Les patients seront revus cliniquement pour la transmission des résultats de ce protocole (fin de

leur participation à l'étude). La poursuite ou la mise en place de la PPC sera alors réalisée en ouvert.

**Les résultats attendus sont :** Le traitement par PPC des patients coronariens apnéiques doit avoir un impact positif sur les performances cognitives, notamment sur les capacités d'attention et de mémoire de travail mesurées par l'amélioration du score au PASAT.

**Mots clés :** syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), événement coronarien aigue, fonctions cognitives, Pression positive continue (PPC) nocturne.

**Désign de l'étude :**





## Annexe 4 : Questionnaire de Qualité de Vie Sociale, Physique et Intellectuelle

CHU St Etienne PHRC	« SIEMPRE » intégrée à « PROOF »	Année 2
N° de patient  _ _ _ _	Monogramme  _ _ _ _	

### Questionnaire de Qualité de Vie Physique, Sociale et Intellectuelle

Age :  
Lieu de naissance :  
Dernier Diplôme Obtenu :  
Profession :  
Profession du conjoint :  
Profession de votre père :  
Profession de votre mère :

N.B. Pour les professions, merci de répondre selon les derniers emplois (avant la retraite) !

**1ère Partie : Soins accordés à sa SANTE**

		Excellente	Très bonne	Bonne	Satisfaisante	Mauvaise
<b>1</b>	En général, diriez-vous que votre santé est :					
		Moins d'1 fois/an	1 fois/an	3 à 4 fois/an	1 fois/mois	plus d' 1 fois/mois
<b>2</b>	En général, diriez-vous que vous vous rendez chez votre médecin généraliste :					
		Jamais	Rarement	De façon régulière		
<b>3</b>	En général, vous vous rendez chez un médecin spécialiste (ophtalmologiste, Oto-rhino, cardiologue, etc....) :					
		aucun	1	2 à 3	plus de 3	
<b>4</b>	En général, combien prenez vous de médicaments par jour :					

CHU St Etienne PHRC		« SIEMPRE » intégrée à « PROOF »		Année 2	
N° de patient		Monogramme			
		jamais	de temps en temps	De façon régulière	
5	Vous soignez vous par des méthodes de "médecine douce" (homéopathie, plantes, tisane,...) :				
		OUI	La plupart du temps	NON	
6	En général, vous avez confiance aux médecins et à la médecine :				
		Oui, c'est très important	Oui, mais pas de façon systématique	Non, seulement si je suis malade	
7	Vous estimez qu'il faut passer de façon régulière des examens médicaux (prise de sang, mesure de tension, scanner, IRM, tests de mémoire...) pour dépister et prévenir d'éventuelles pathologies :				

CHU St Etienne PHRC		« SIEMPRE » intégrée à « PROOF »			Année 2	
N° de patient		Monogramme				
<b><u>2ème Partie : Qualité de vie Physique</u></b>						
		Tous les jours	2 à 3 fois/semaine	1 fois/semaine	Moins d'une fois semaine	Jamais
1	En général, vous pratiquez une activité physique et sportive :					
Si oui, la (ou les) quelle(s) ?						
		plus d'1 heure tous les jours	1 heure/jour	30 minutes/jour	Moins de 30 minutes par jour	
2	En général, vous marchez (hors randonnées) :					

CHU St Etienne PHRC		« SIEMPRE » intégrée à « PROOF »		Année 2		
N° de patient		Monogramme				
<b><u>3ème Partie : Loisirs et qualité de vie sociale et intellectuelle</u></b>						
		Tous les jours	De temps en temps	Jamais		
1	En général, vous lisez le journal ou des revues portant sur l'actualité :					
		Plus de 7 heures	4 à 7 heures	2 à 4 heures	1 à 2 heures	Moins d'1 heure
2	En général, combien passez vous d'heures par semaine à lire :					
		Tous les jours	De temps en temps	Jamais		
3	En général, vous faites des jeux type mots croisés, scrabble, jeux de cartes, sudoku.... :					
		Tous les jours	2 à 3 fois/semaine	1 fois/semaine	Moins d'1 fois par semaine	
4	En général, vous vous retrouvez en famille ou entre amis (repas, loisirs divers....) :					
		Au moins 1 fois/semaine	2 à 3 fois/mois	1 fois/mois	Moins d'1 fois par mois	
5	En général, vous vous rendez à des spectacles (théâtre, opéra, cinéma...) :					
		Oui, dans plusieurs associations	Oui, dans 1 association	Non		
6	Vous investissez dans une association culturelle, associative ou sportive :					

CHU St Etienne PHRC		« SIEMPRE » intégrée à « PROOF »		Année 2	
N° de patient		Monogramme			
		Oui, je m'y investis beaucoup	Oui, mais pas de façon systématique	Non	
7	Vous vous investissez dans la protection de l'environnement (tris des déchets, économie d'eau, intérêt pour les énergies renouvelables....) :				
		Souvent	Rarement	Jamais	
8	En général, vous utilisez un ordinateur :				
<p>√ Ce questionnaire est maintenant terminé, merci de nous avoir accordé de votre temps.</p>					

## **Annexe 5 : Résumé du projet d'étude Cognition Sociale et Vieillessement Cognitif réussi (Etude ancillaire au PHRC national PROOF)**

Le vieillissement cognitif est un phénomène normal qui peut être accéléré ou compliqué par un ensemble de facteurs, notamment le patrimoine génétique, l'état de santé (particulièrement cardiovasculaire) et les stimulations sociales et intellectuelles. L'examen neuropsychologique procure des informations essentielles, cliniques et paracliniques, dans la contribution au diagnostic du vieillissement cognitif pathologique versus normal ou « réussi ». L'apport de la neuropsychologie dans la compréhension et l'interprétation des tableaux de troubles cognitifs et comportementaux des maladies neurodégénératives a pendant plusieurs décennies été centré sur l'analyse des fonctions mnésiques, exécutives et instrumentales, en faisant souvent fi des capacités émotionnelles et particulièrement du champ des capacités d'interaction avec autrui que constituent la cognition sociale.

La cognition sociale est au centre de la compréhension des processus de communication de l'humain, qui utilisent de nombreux indices (prosodie, posture corporelle, expression faciale) permettant une meilleure intelligibilité dans la lecture de l'état d'esprit d'autrui (théorie de l'esprit). En outre, savoir inférer l'état d'esprit d'autrui et s'y adapter nécessite d'être conscient de ses propres états mentaux et d'avoir un certain niveau d'empathie. Plusieurs études récentes ont montré que des troubles de l'empathie et de l'attribution d'états mentaux d'autrui (par exemple en utilisant des échelles d'empathie ou en utilisant des tests d'identification d'émotions sur la base de photographies de regard comme le test du « reading the Mind in the Eyes », RME) pourraient être les 1ers symptômes de certaines affections neurodégénératives, tels que la démence fronto-temporale ou même la maladie d'Alzheimer.

Cependant, une question reste ouverte, à savoir si un bon fonctionnement des habilités sociales pourrait être un facteur protecteur du déclin cognitif, par exemple par l'intermédiaire de mécanismes de compensation pouvant contribuer au maintien ou au renforcement des autres capacités cognitives? Cette question est loin d'être anodine puisque que les capacités de cognition sociale s'acquièrent et se complexifient tout au long de la vie sur la base du cumul des interactions et des expériences sociales. Sachant que de nombreux auteurs ont identifiés comme facteurs susceptibles de ralentir le vieillissement cognitif d'avoir eu tout au long de sa vie un niveau élevé d'activités sociales, nous pouvons nous interroger sur la nature des capacités de cognition sociale des personnes âgées avec un vieillissement cognitif décrit comme « réussi ».

A ce jour, aucune étude n'a exploré au sein d'une population sans pathologie neurodégénérative, les liens qui pourraient exister entre le niveau (élevée, faible) des capacités sociales (en particulier des capacités d'empathie et d'identification d'états mentaux d'autrui), le niveau (très élevé, normal, faible) et l'évolution (stable versus déclin) du statut cognitif et la nature (riche, pauvre) des activités sociales menée tout au long du parcours de vie (dans l'enfance, à l'âge adulte, après la retraite).

La cohorte PROOF, un exemple de vieillissement cognitif réussi, où seul 9 participants des 632 suivis depuis 10 ans ont développé une maladie neurodégénérative et où la majorité des participants a montré une évolution stable de leur fonctionnement cognitif, constitue une population cible pour ce type d'exploration. De plus des résultats récents de notre laboratoire ont montré que les participants qui avaient le plus haut niveau d'activités

sociales étaient 2,55 fois plus susceptibles d'avoir une évolution de leurs performances cognitives stables par rapport aux participants avec un déclin cognitif.

Connaître le fonctionnement des capacités de cognition sociale de ses participants en interaction avec l'évolution de leurs performances cognitives et du questionnaire d'activités sociales déjà recueillis lors de la dernière évaluation cognitive constitue **l'objectif principal** de cette étude.

### Déroulement de l'étude :

Un sous-groupe de la cohorte PROOF de 100 participants, 50 avec un haut niveau d'activités sociales (HAS) et 50 avec un bas niveau d'activités (BAS) sociales seront conviés à cette étude. La détermination des hauts et bas niveaux d'activités sociales, s'est fait à partir du questionnaire d'activités sociales recueilli en 2012-2013 (Annexe 4).

Les 100 participants seront informés et conviés à l'étude par courrier. Deux semaines après l'envoi du courrier, les participants seront appelés afin de convenir de la date d'un rendez-vous. Concrètement, l'évaluation sera pratiquée par une neuropsychologue (Mme Magali Saint Martin) au centre VISAS du CHU Nord. Le temps de passation est d'environ 1h15. L'ordre de passation des épreuves était le même pour tous les participants. La procédure détaillée ainsi que le détail des tests sont décrits ci-après. Un compte rendu de l'examen sera envoyé au médecin traitant des participants.

### Ordre de passation des tests administrés :

Epreuves	Description de l'épreuve	Durée
1/ Entretien	Principalement : recueil de l'âge, niveau d'étude, plaintes constatées par le patient, toxiques et de la médication en cours Évaluation de l'efficacité intellectuelle globale (MMS) + Estimation du QIV par la F-Nart + évaluation de l'état anxiodépressif : échelle de Goldberg et échelle QD2A de Pichot et Boyer. + Passation des tests évaluant le fonctionnement exécutif de SIEMPRE	60 min
2/ Version courte du <b>Test de reconnaissance faciale de Benton</b>	Épreuve évaluant la capacité des sujets à discriminer des stimuli faciaux indépendamment de l'angle sous lesquels ils sont présentés.	10 minutes
3/ « <b>Reading the Mind in the Eyes</b> » <b>RME de Baron-Cohen</b>	Épreuve évaluant la capacité d'attribuer des états mentaux à autrui. Il est constitué en la présentation de 36 photographies de différents acteurs ou actrices centrées sur le regard.	15 minutes
4/ <b>Questionnaire d'empathie, Baron-Cohen and Wheelwright (2004)</b>	Le questionnaire d'empathie de Baron-Cohen est un questionnaire où il est demandé au sujet de juger entre tout à fait d'accord à pas du tout d'accord à 60 items.	20 minutes
	<b>TOTAL : protocole d'environ +/- 1 heure 30 de passation.</b>	

## Annexe 6 : Echelle d'activités sociales (Social Activities Scale – SAS)

Date		Echelle « EAS »	CHU Saint-Etienne
N° de patient		Monogramme	
<b>Echelle d'Activités sociales (EAS)</b>			
<u>Age :</u> <u>Nombre de frères et sœurs :</u> <u>Statut marital :</u> <u>Nombre d'enfants :</u> <u>Dernier diplôme obtenu :</u> <u>Profession :</u> <u>Profession du conjoint :</u>			
<p><b>Vous êtes invité à répondre à vos participations à des activités sociales et culturelles depuis votre enfance... en entourant sur 1 échelle de 1 à 5, la fréquence de ces activités. 1 signifiant jamais et 5 très fréquemment.</b></p> <p><b><u>1ère Partie : Loisirs et activités sociales dans l'enfance (à l'âge de 6 ans)</u></b></p> <p>1- En général, vous jouiez à des jeux avec d'autres enfants de votre âge (billes, corde à sauter, cache-cache, jeux de société.....) :</p> <p style="text-align: center;">Jamais <span style="float: right;">Très fréquemment</span></p> <p style="text-align: center;"><u>1    2    3    4    5</u></p> <p>2- En général, on vous lisait des histoires :</p> <p style="text-align: center;">Jamais <span style="float: right;">Très fréquemment</span></p> <p style="text-align: center;"><u>1    2    3    4    5</u></p> <p>3- En général, vous participiez à des activités extrascolaires (sport, musique, travaux manuels) :</p> <p style="text-align: center;">Jamais <span style="float: right;">Très fréquemment</span></p> <p style="text-align: center;"><u>1    2    3    4    5</u></p> <p>4- Autres occupations :</p> <hr/>			
1			



Date	Echelle « EAS »	CHU Saint-Etienne
N° de patient	Monogramme	

**2ème Partie : Loisirs et activités sociales entre 12 et 18 ans :**

1- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous jouiez à des jeux avec d'autres enfants:

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

2- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous lisiez (magazines, livres, journaux):

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

3- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous écriviez :

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

4- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous faisiez vos devoirs:

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

4- En général, vous participiez à des activités extrascolaires (sport, musique, travaux manuels...):

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

5- Autres occupations :

---

Date	Echelle « EAS »	CHU Saint-Etienne
N° de patient	Monogramme	

**3ème Partie : Loisirs et activités sociales entre 20 et 60 ans:**

1- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous lisiez (magazines, livres, journaux):

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

2- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous écriviez :

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

3- En général, quelle était la fréquence de vos sorties (cinémas, bals, concerts, spectacles...):

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

4- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous vous pratiquiez une activité culturelle (musées, expositions...):

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

5- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous écoutiez de la musique :

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

3

Date						Echelle « EAS »	CHU Saint-Etienne
N° de patient						Monogramme	
<p>6- En général, quelle était la fréquence de vos repas ou sorties en famille (parents, frères et sœurs, oncles, tantes...):</p> <p style="text-align: center;">Jamais <span style="float: right;">Très fréquemment</span></p> <p style="text-align: center;"><u>1</u>   <u>2</u>   <u>3</u>   <u>4</u>   <u>5</u></p>							
<p>7- En général, quelle était la fréquence de vos repas ou sorties entre amis :</p> <p style="text-align: center;">Jamais <span style="float: right;">Très fréquemment</span></p> <p style="text-align: center;"><u>1</u>   <u>2</u>   <u>3</u>   <u>4</u>   <u>5</u></p>							
<p>8- Autres occupations :</p> <hr/> <hr/>							
<p>9- Investissement dans des associations, bénévolat :</p> <p style="text-align: center;">OUI <span style="float: right;">NON</span></p> <p>Si oui, dans quel secteur (humanitaire, association sportive, association culturelle, autres...)</p> <hr/>							
4							

Date						Echelle « EAS »	CHU Saint-Etienne
N° de patient						Monogramme	

**4ème Partie : Loisirs et activités sociales à partir de la retraite:**

1- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous lisiez (magasins, livres, journaux):

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

2- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous écriviez :

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

3- En général, quelle était la fréquence de vos sorties (cinémas, bals, concerts, spectacles...):

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

4- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous vous pratiquiez une activité culturelle (musées, expositions...):

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

5- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous écoutiez de la musique :

Jamais Très fréquemment

1    2    3    4    5

5

Date						Echelle « EAS »	CHU Saint-Etienne
N° de patient						Monogramme	
<p>6- En général, quelle était la fréquence de vos repas ou sorties en famille (parents, frères et sœurs, oncles, tantes...):</p> <p style="text-align: center;">Jamais <span style="float: right;">Très fréquemment</span></p> <p style="text-align: center;"><u>1</u>    2    3    4    <u>5</u></p>							
<p>7- En général, quelle était la fréquence de vos repas ou sorties entre amis :</p> <p style="text-align: center;">Jamais <span style="float: right;">Très fréquemment</span></p> <p style="text-align: center;"><u>1</u>    2    3    4    <u>5</u></p>							
<p>8- En général, quelle était la fréquence à laquelle vous utilisez un ordinateur :</p> <p style="text-align: center;">Jamais <span style="float: right;">Très fréquemment</span></p> <p style="text-align: center;"><u>1</u>    2    3    4    <u>5</u></p>							
<p>9- Autres occupations :</p> <hr/> <hr/>							
<p>10- Investissement dans des associations, bénévolat :</p> <p style="text-align: center;">OUI <span style="float: right;">NON</span></p> <p>Si oui, dans quel secteur (humanitaire, association sportive, association culturelle, autres...)</p> <hr/>							
6							

## Summary

### **Successful cognitive aging: the role of autonomic nervous system, sleep and social interactions**

The aim of this thesis was to examine cognitive performances of a large French cohort study of elderlies, i.e. the Saint Etienne PROOF-Siempre cohort, in order to assess among several factors which of them could play a prognostic role on a successful cognitive aging including physiological and psychosocial factors. In order to assess these key factors we developed several research axes frequently examining the long-term changes.

**The first axis of the research** consider the overtime evolution of cognitive function in this population. We found that 70% of the 632 participants 67 yrs old at their inclusion in the study with or without sleep related breathing disorders had stable cognitive data 8-yr later. In this sample that we defined as having a successful cognitive aging, the predictive factor was the "high level of social activities" without any contribution of the demographic data, the hypoxemic load or classical vascular and metabolic factors.

**The second axis of the research** we examined the influence of the autonomic nervous system activity of cognitive performances. In a sample of 916 older people, we found that a parameter reflecting the parasympathetic arm of the ANS, the baroreceptor sensitivity, affect when it was found altered the memory function without interference of other cardiovascular risk factor. These results were confirmed in a 8-yr assessment on 425 subjects of the previous sample in whom again a alteration of baroreceptor sensitivity affect the long-term changes on memory function with contribution of the other examined factors. This would suggest that autonomic nervous system may also influence the memory changes with aging and assuring a more successful cognitive aging.

**The third axis of the research** was to define how subjective cognitive and sleep complaints remain stable across time and whether subjective estimation of sleep quality may affect the changes on the subjective cognitive complaints. We found again a stability of the subjective cognitive complaint without any interference of sleep quality and aging itself, the quality of life and the presence of anxiety and depression being the most important factors.

**The four axis of the research** examined the possible effect of the degree of social interaction developed along lifetime on the social cognition. We found in group of 100 elderly aged 78 yrs that quality of social interactions in the life-span was the key factor implicated in late social cognitive skills in the elderly without any effect of the executive function status nor the educational and intellectual level.

**In conclusion**, we have demonstrated that in contrast to the most common recognized of a systematic loss of cognitive functions related to age healthy elderlies may have a successful cognitive aging. The "successful" cognitive aging is a multidimensional concept that should clearly identify if one wants to adopt effective strategies to maintain cognitive abilities with age. The different aspects examined in this thesis have highlighted the identification of four determinants of a "successful" cognitive aging: **1)** the maintenance of social activities throughout the life; **2)** the preservation of a sympathetic-parasympathetic balance of the autonomic nervous system; **3)** the lack of sleep-disordered breathing; and **4)** the stability of sleep and cognitive complaints generally reported in older population. The application of those strategies may help to prevent the cognitive decline in older populations.

**Thesis presented by:** Magali SAINT MARTIN

**Thesis supervisor:** Dr Catherine Thomas-Antérion

**Thesis Co-supervisor:** Pr Frédéric Roche