UNIVERSITÉ DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant

UMR-Inserm 1253 Imaging Brain & Neuropsychiatry
UMR-CNRS 7295 Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage

THÈSE présentée par :

Eva SIZARET

soutenue le : **19 décembre 2024**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Tours**
Discipline/ Spécialité : Sciences de la Vie et de la Santé

Corrélations entre intégrité de la substance blanche et performances neuropsychologiques dans le très grand âge : Étude basée sur la cohorte Fibratlas

THÈSE dirigée par :

Mme ANGEL Lucie	MCF, Université de Tours
M. ZEMMOURA Ilyess	PU-PH, Université de Tours

PRÉSIDENT DU JURY :

M. FOUGÈRE Bertrand	PU-PH, Université de Tours

RAPPORTEURS :

Mme AMIEVA Hélène	PU, Université de Bordeaux
M. JACQUESSON Timothée	PU-PH, Université de Lyon

JURY :

Mme ANGEL Lucie	MCF, Université de Tours
M. ZEMMOURA Ilyess	PU-PH, Université de Tours
Mme AMIEVA Hélène	PU, Université de Bordeaux
M. JACQUESSON Timothée	PU-PH, Université de Lyon
M. HINAULT Thomas	Chargé de Recherche, Université de Caen
M. FOUGÈRE Bertrand	PU-PH, Université de Tours
Mme MORITZ-GASSER Sylvie	PU, Université de Montpellier

A la mémoire de mon père

REMERCIEMENTS

En m'engageant dans cette thèse il y a cinq ans, j'avais bien en tête qu'il serait complexe de conjuguer vie professionnelle et retour à la vie étudiante, mais motivée plus que jamais par l'enjeu intellectuel et les perspectives professionnelles, je me suis lancée, pleine d'enthousiasme. J'étais cependant loin d'imaginer les événements sanitaires qui allaient débuter quelques mois après et bouleverser complètement notre quotidien, affectant profondément tant nos vies personnelles que professionnelles. Si c'était à refaire ? Je le referais, sans aucune hésitation, je ressors de ces cinq années riches de nouvelles connaissances, de nouvelles compétences, de belles rencontres dans mes deux laboratoires de recherche, et renforcée par le soutien sans faille de toutes les personnes qui ont accompagné ce projet. J'espère avoir upgradé ma réserve cognitive pour les années à venir !

Mes premiers remerciements s'adressent à Lucie Angel et Ilyess Zemmoura, mes directeurs de thèse, pour la confiance qu'ils m'ont témoignée tout au long de ce parcours. Leur accompagnement professionnel et personnel, leur expertise précieuse, leur patience, ainsi que leur souplesse ont été essentiels pour m'aider à mener à bien ce projet, en dépit des défis imposés par ma vie professionnelle, particulièrement intense et exigeante ces cinq dernières années.

Je tiens également à remercier les membres du jury, Hélène Amieva, Timothée Jacquesson, Thomas Hinault, Bertrand Fougère et Sylvie Moritz-Gasser, pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail en acceptant de l'évaluer. Leurs perspectives et leurs observations enrichissantes contribueront sans aucun doute à approfondir et affiner les conclusions de cette thèse.

Je remercie également tous les membres des laboratoires CeRCA et iBraiN rencontrés au cours de ma thèse, pour la qualité des échanges, les réflexions que nous avons partagées, les conseils. Je tiens à remercier particulièrement Frédéric Andersson pour son expertise et la transmission de ses savoirs et techniques, pour la novice que j'étais en tractographie.

Je remercie les collègues, amies, amis de la « salle des doctorants et jeunes chercheurs » du CeRCA, qui m'ont fait une belle place malgré mes venues sporadiques au labo. Un merci spécial à Ilona, Hajer, Marine, Coline et Jérémy, qui m'ont permis de trouver de l'énergie et qui ont boosté mes réflexions, particulièrement dans la dernière ligne droite de cette thèse. Je remercie Alice, Lou-Anne et Nesta, qui grâce à leur stage de recherche, m'ont permis de gagner un temps précieux pour avancer dans mon travail.

Je remercie mes supers collègues, passées et présentes, du Centre de Formation Universitaire en Orthophonie de Tours, que j'ai embarquées dans cette aventure, merci pour votre soutien sans faille. Merci à mes piliers de tenir contre vents et marées.

Je remercie également mes anciennes collègues orthophonistes hospitalières, qui m'ont construite professionnellement, et qui sont au fil des années devenues des amies. Je n'aurais pas découvert le monde de la recherche sans vous. Haut les cœurs !

Je remercie mes amis, qui ont suivi avec curiosité ce projet un peu fou de reprendre de études et qui m'ont permis le plus souvent de décompresser, toujours avec humour !

Enfin, je n'aurai pas pu mener ce projet à terme sans vous, ma famille, ma mère, mes frères et belles-sœurs, Pierre-Yves, mon compagnon de route depuis plus de 20 ans et mes deux filles, Lise et Marie. Merci pour votre soutien, votre amour et votre patience.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale 13
Cadre théorique 16
Chapitre 1. Le vieillissement neurocognitif 16
1.1 Le vieillissement cérébral 16
1.1.1 Principes de neuroanatomie 16
1.1.2 Modifications neuroanatomiques liées à l'âge 17
1.1.3 Modèles théoriques de la réorganisation cérébrale avec l'âge 19
1.2 Le vieillissement cognitif 20
1.2.1 Modifications cognitives associées au vieillissement 20
1.2.2 Principaux modèles théoriques du vieillissement cognitif 21
1.3 La résilience cognitive face au vieillissement 22
1.4 Facteurs influençant le vieillissement neurocognitif 24
1.5 Différences de genre dans le vieillissement neurocognitif 26
1.6 L'évaluation neuropsychologique de la personne très âgée 26
Contexte démographique et classifications 26
Description, limites et adaptations des normes neuropsychologiques au très grand âge . 28
Chapitre 2. Connectivité Cérébrale et Vieillissement 31
2.1 Méthodes d'exploration cérébrale 31
2.1.1 Exploration de la substance grise 31
2.1.2 Exploration de la substance blanche 31
2.1.3 Imagerie du tenseur de diffusion et tractographie 33
2.1.4 Méthodes d'analyse de la tractographie 34
2.2 Anatomie de la substance blanche 37
2.2.1 Organisation des faisceaux de substance blanche 37
2.2.2 Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles des principaux faisceaux de substance blanche impliqués dans les fonctions cognitives 39

2.2.3 Vers une cartographie des liens entre substance blanche et substance grise : le Connectome cérébral humain 49
2.3 Vieillissement et modifications de la connectivité de la substance blanche cérébrale .. 51
2.4 Relations entre connectivité cérébrale et fonctionnement cognitif au cours du vieillissement 53
Vitesse de traitement 54
Fonctions exécutives 54
Mémoire 55
Problématique générale 56
Partie expérimentale 59
Méthodologie générale 59
Etude 1 : Etude du fonctionnement cognitif chez le sujet très âgé à partir de la cohorte FIBRATLAS 62
Introduction 62
Méthode 62
Résultats 65
Discussion 65
Etude 2 : Etude des liens entre fonctions cognitives et intégrité des faisceaux de substance blanche chez le sujet très âgé à partir de la cohorte FIBRATLAS 88
Introduction 88
Méthode 93
Résultats 100
Discussion 111
Conclusion 115
Discussion générale 117
Synthèse des résultats principaux 117
La réserve cognitive : un médiateur des liens entre substance blanche et cognition ? 118
Influence de l'âge, du genre et de l'éducation dans le vieillissement cognitif 119

Analyse des résultats concernant le vieillissement cérébral en regard de la littérature 120
Intégrité de la substance blanche et déclin cognitif 120
Charge de leucoaraïose et vieillissement cérébral 120
Méthodes d'exploration de la substance blanche et limitations techniques 121
Limites de notre étude 121
Perspectives de recherche 122
Conclusion 122
Bibliographie 124
Annexes 146

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Description anatomo-fonctionnelle des principaux faisceaux de substance blanche impliqués dans les fonctions cognitives. Source des illustrations : Yeh et al. (2018) et http://brain.labsolver.org/ 46

Tableau 2. Caractéristiques des participants de l'Etude 1 63

Tableau 3. Caractéristiques des participants de l'Etude 2 93

Tableau 4. Tests sélectionnés à partir de l'évaluation neuropsychologique réalisée lors de l'inclusion dans l'étude FIBRATLAS 94

Tableau 5. Faisceaux de substance blanche en lien avec les fonctions cognitives dans le vieillissement 95

Tableau 6. Paramètres utilisés pour la reconstruction automatique des faisceaux de fibres par le logiciel DSI Studio..... 97

Tableau 7. Liste des faisceaux de fibres reconstruits à l'aide du logiciel DSI Studio et leur dénomination complète..... 98

Tableau 8. Description des résultats comportementaux issus de l'évaluation neuropsychologique 100

Tableau 9. Corrélations entre l'âge et les performances aux subtests, à l'aide du test de Spearman..... 101

Tableau 10. Corrélations entre l'âge et la FA, la MD et la LA, à l'aide du test de Spearman..... 102

Tableau 11. Moyennes et écart-types (My ± ET) des mesures de FA, MD et LA pour chaque faisceau. 104

Tableau 12. Corrélations partielles, contrôlant la LA, entre les scores de mémoire épisodique verbale et la MD 105

Tableau 13. Corrélations partielles, sous le contrôle de la LA, entre les scores de mémoire épisodique visuelle et la MD 107

Tableau 14. Corrélations partielles, sous le contrôle de la LA, entre les scores de fonctions exécutives et la MD..... 108

Tableau 15. Corrélations partielles, sous le contrôle de la LA, entre les scores de vitesse de traitement et la **FA** 109

Tableau 16. Corrélations partielles, sous le contrôle de la LA, entre les scores relatifs aux capacités visuo-spatiales et la MD 110

Tableau 17. Synthèse des corrélations signifives observées, après correction du seuil de significativité..... 111

LISTE DES FIGURES

Fig 1. Modèle conceptuel du rôle protecteur des facteurs de réserve contre le déclin cognitif associé au vieillissement à travers les mécanismes cérébraux et les ressources cognitives (extrait de Gombart et al., 2018) 25

Fig 2. Vue en 3D d'un template des faisceaux d'association et des faisceaux commissuraux, construit à partir de 1065 sujets. Source : WU-Minn HCP 33

Fig 3. Présentation des différentes options d'approches analytiques en IRM de diffusion. 35

Fig 4. Analyse de la forme d'un faisceau de substance blanche. 36

Fig 5. Anatomie des faisceaux de substance blanche du cerveau humain. 37

Fig 6. Aperçu général de l'application de l'analyse par la théorie des graphes à l'étude des réseaux cérébraux structurels (branche gauche) et fonctionnels (branche droite). 49

Fig 7. Connectome tracto-régional du cerveau humain (Yeh, 2022). 51

Fig 8. Domaines évalués et ordre de présentation des tests réalisés dans le cadre d'évaluation neuropsychologique, lors de l'inclusion dans l'étude FIBRATLAS. 61

Fig 9. Etapes de reconstruction des fibres de SB, à l'aide du logiciel DSI Studio. 96

Fig 10. Performances au TMT A et B en fonction de l'âge 101

Fig 11. Performances en rappel libré et rappel différé (RL-RI 16) en fonction de la MD, dans le Cg parahippocampo-pariétal droit 106

Fig 12. Temps en rappel libre immédiat (Figure de Rey) en fonction de la MD, dans l'IFOF gauche et droit (en haut) et l'ILF gauche et droit 107

Fig 13. Temps aux subtests du Stroop (dénominationen à gauche, lecture à droite) en fonction de la FA, dans le forceps mineur du CC 109

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS

AD	Diffusivité axiale
AF	Faisceau arqué
AF_L	Faisceau Arqué gauche
AF_R	Faisceau Arqué droit
CB	Cingulum bundle
CC	Corps Calleux
CC_Body	Corps Calleux - Corps
CC_FMaj	Corps Calleux - Forceps Majeur
CC_FMin	Corps Calleux - Forceps Mineur
CC_Tapetum	Corps Calleux - Tapetum
Cg	Cingulum
CgFP_L	Cingulum Fronto-Pariétal gauche
CgFP_R	Cingulum Fronto-Pariétal droit
CgFParahip_L	Cingulum Fronto-Parahippocampal gauche
CgFParahip_R	Cingulum Fronto-Parahippocampal droit
CgParahipP_L	Cingulum Parahippocampo-Pariétal gauche
CgParahipP_R	Cingulum Parahippocampo-Pariétal droit
CRUNCH	Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
EEG	Electroencéphalographie
FA	Fraction d'Anisotropie
FAT	Faisceau frontal oblique
FAT_L	Faisceau Frontal Oblique gauche
FAT_R	Faisceau Frontal Oblique droit
Fx	Fornix
Fx_L	Fornix gauche
Fx_R	Fornix droit
GQI	Generalized Q-Space Imaging
GREFEX	Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions exécutives
HARDI	High Angular Resolution Diffusion
HAROLD	Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults
HCP	Human Connectome Project
HSB	Hypersignaux de substance blanche
IADL	Instrumental Activities of Daily Living Scale
IFOF	Faisceau fronto-occipital inférieur
IFOF_L	Faisceau Fronto-Occipital Inférieur gauche
IFOF_R	Faisceau Fronto-Occipital Inférieur droit
ILF	Faisceau longitudinal inférieur
ILF_L	Faisceau Longitudinal Inférieur gauche
ILF_R	Faisceau Longitudinal Inférieur droit
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques

IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMd	IRM de diffusion
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LA	Leucoaraïose
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MD	Diffusivité moyenne
MdLF	Faisceau longitudinal moyen
MdLF_L	Faisceau Longitudinal Moyen gauche
MdLF_R	Faisceau Longitudinal Moyen droit
MEG	Magnétoencéphalographie
PASA	Posterio-Anterior Shift in Aging
QA	Anisotropie quantitative
RD	Diffusivité radiale
SB	Substance blanche
SG	Substance grise
SLF	Faisceau longitudinal supérieur
SLF1_L	Faisceau Longitudinal Supérieur 1 gauche
SLF1_R	Faisceau Longitudinal Supérieur 1 droit
SLF2_L	Faisceau Longitudinal Supérieur 2 gauche
SLF2_R	Faisceau Longitudinal Supérieur 2 droit
SLF3_L	Faisceau Longitudinal Supérieur 3 gauche
SLF3_R	Faisceau Longitudinal Supérieur 3 droit
STAC	Scaffolding Theory of Aging and Cognition
STAC-r	Scaffolding Theory of Aging and Cognition - revised
TEP	Tomographie par émission de positons
UF	Faisceau unciné
UF_L	Faisceau Unciné gauche
UF_R	Faisceau Unciné droit
VOF	Faisceau occipital vertical

INTRODUCTION GENERALE

Le vieillissement démographique, marqué par une espérance de vie croissante pose des défis sociétaux et scientifiques majeurs, notamment concernant le vieillissement cognitif et cérébral. En 2023, selon l'INSEE, l'espérance de vie à la naissance s'élève à 85,7 ans pour les femmes et atteint pour la première fois 80 ans pour les hommes (Papon, 2024). Avec plus de 4,1 millions de personnes âgées de plus de 80 ans, représentant 6,2 % de la population française (Eurostat, 2022) et une projection doublant ce chiffre d'ici 2070, il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes du vieillissement cérébral et cognitif. Le vieillissement avancé a longtemps été abordé sous l'angle des pathologies et de leurs implications socio-économiques (Lalive d'Epinay & Spini, 2007). Toutefois, depuis une trentaine d'années, une perspective plus large s'est développée, intégrant les concepts de vieillissement tout au long de la vie (Craik & Bialystok, 2006 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009), de vieillissement normal (Angel & Isingrini, 2015 ; Salthouse, 2019), et plus récemment de vieillissement en bonne santé et réussi (Hartley et al., 2018 ; Zamudio-Rodriguez et al., 2020). Ces nouvelles approches permettent de dépasser l'idée que le vieillissement est synonyme de pathologie et de considérer la diversité des trajectoires de vieillissement.

L'adaptation des systèmes de santé est essentielle face au vieillissement démographique pour accompagner efficacement les personnes âgées, qu'elles soient atteintes de maladies neuroévolutives ou en situation de vieillissement normal, et préserver leur autonomie et qualité de vie. Sur le plan scientifique, il est essentiel de comprendre les mécanismes du vieillissement cognitif afin d'identifier les facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie qui influencent ce processus. Etant donné la nature hétérogène du vieillissement cognitif, cette recherche contribue également à proposer des stratégies de prévention, de diagnostic et de traitement, adaptées aux besoins spécifiques de chaque individu.

La synergie entre les neurosciences et la psychologie est particulièrement intéressante pour l'étude du vieillissement cognitif (Reuter-Lorenz & Park, 2010), notamment chez les personnes de très grand âge. Ce groupe, souvent sous-représenté dans les études d'imagerie (Bookheimer et al., 2019), présente des spécificités qui nécessitent une attention particulière. D'une part, les neurosciences apportent des preuves qui précisent les concepts psychologiques liés au vieillissement, aux mécanismes de compensation et à la plasticité cérébrale chez les plus âgés, issus des recherches comportementales. D'autre part, les avancées en neuroimagerie permettent de formuler de nouvelles hypothèses testables sur le vieillissement cérébral. Enfin, les

neurosciences cognitives stimulent l'élaboration de nouveaux concepts et théories qui enrichissent notre compréhension du vieillissement.

Cette thèse propose une approche pluridisciplinaire, alliant neuropsychologie et neuroimagerie pour étudier le vieillissement cognitif normal. Son objectif principal est d'examiner le fonctionnement cognitif chez les personnes très âgées et d'explorer ses liens avec l'intégrité de la substance blanche (SB).

Les deux premiers chapitres établissent le cadre théorique de notre recherche, proposant un état de l'art sur le vieillissement neurocognitif ainsi que sur les méthodes d'exploration employées pour l'étudier.

Le premier chapitre pose les bases du vieillissement cérébral et cognitif en présentant les modifications neuroanatomiques observées avec l'âge et en explorant les principaux modèles théoriques expliquant la réorganisation cérébrale. Il aborde également les changements cognitifs affectant plus particulièrement la mémoire, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement, ainsi que l'importance de la résilience cognitive, influencée par des facteurs tels que l'éducation, les activités physiques et sociales.

Le deuxième chapitre explore les méthodes d'imagerie cérébrale, avec un accent particulier sur la tractographie et l'imagerie du tenseur de diffusion pour étudier la SB. Il décrit l'organisation des principaux faisceaux de SB impliqués dans les fonctions cognitives, et leur dégradation avec l'âge. Il discute également des liens entre la connectivité cérébrale et les fonctions cognitives dans le vieillissement.

Le troisième chapitre précise les deux principaux objectifs de la thèse, à savoir l'étude de la cognition dans le très grand âge et des liens entre cognition et microstructure de la SB.

Dans **le quatrième chapitre** sont présentées les études menées dans le cadre de la thèse. La première étude, qui a fait l'objet d'une publication, se concentre sur le fonctionnement cognitif du sujet très âgé et l'établissement de normes neuropsychologiques pour les personnes âgées de plus de 80 ans. Elle propose de tester les effets de genre, de l'éducation et de l'âge sur les performances cognitives, avec l'objectif d'établir de nouvelles références cliniques pour cette population. La deuxième étude explore les corrélations entre l'intégrité de la SB et les performances cognitives dans les domaines de la mémoire, des fonctions exécutives, de la vitesse de traitement et des capacités visuo-spatiales, grâce à la reconstruction des principaux faisceaux de substance blanche par tractographie.

Les résultats de ces deux études seront analysés et discutés dans le **cinquième chapitre**, lequel se conclura par une réflexion sur les perspectives de recherche.

CADRE THEORIQUE

CHAPITRE 1. LE VIEILLISSEMENT NEUROCOGNITIF

1.1 Le vieillissement cérébral

1.1.1 Principes de neuroanatomie

Pour comprendre les modifications cérébrales liées au vieillissement, il est important de revenir sur quelques notions de base de neuroanatomie, notamment la distinction entre la substance grise (SG) et la substance blanche (SB). Ces deux composants jouent des rôles fondamentaux dans la structure et le fonctionnement du système nerveux central.

La SG correspond aux zones de concentration des corps cellulaires des neurones, elle peut être profonde (dans la moelle spinale et le tronc cérébral) ou superficielle (dans le cortex cérébelleux et le cortex cérébral). On distingue la SG superficielle, qui est constituée principalement des corps cellulaires des neurones et forme le cortex cérébral, de la SG profonde, composée des corps cellulaires situés dans les noyaux télencéphaliques (voir Le Minor & Dillenseger, 2019 pour une description détaillée).

La SB, qui représente près de la moitié du volume cérébral total, s'apparente à une collection d'axones myélinisés. Ces fibres nerveuses, regroupées en faisceaux, constituent l'infrastructure qui soutient le fonctionnement et l'organisation du cortex. En effet, ceux-ci interconnectent les régions de matière grise et permettent l'échange d'informations entre les différentes régions cérébrales. Ces faisceaux présentent des caractéristiques communes en termes de connectivité, de volume, de trajectoire, de fonction et même de susceptibilité à la maladie ou aux processus lésionnels (Bullock et al. 2022). Deux approches principales permettent de délimiter ces faisceaux. La première se base sur les caractéristiques volumétriques : un faisceau est alors défini comme traversant un volume spécifique de SB. La seconde approche est basée sur la connectivité entre les différentes régions cérébrales, un faisceau est alors caractérisé par ses « origines » et ses « terminaisons ». Cette dernière approche est portée par l'essor de l'IRM de diffusion avec tractographie.

Trois grandes catégories de faisceaux de SB sont classiquement décrites (Bullock et al., 2022 ; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008 ; Catani & Ffytche, 2005) :

- Les **faisceaux de projection**, connectant le cortex cérébral aux structures sous-corticales, comme le thalamus, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et la moelle épinière (par exemple, le faisceau cortico-spinal, le faisceau cortico-striatal ou encore le fornix)

- Les **faisceaux d'association**, connectant différentes régions corticales au sein du même hémisphère. Elles peuvent être courtes, connectant des gyri adjacents, ou longues, connectant des lobes différents (par exemple, le faisceau longitudinal supérieur, le cingulum, le faisceau unciné ou encore le faisceau fronto-occipital inférieur)
- Les **faisceaux commissuraux**, connectant les régions corticales homologues des deux hémisphères cérébraux (par exemple le corps calleux ou la commissure antérieure).

Une description anatomo-fonctionnelle des principaux faisceaux impliqués dans les fonctions cognitives est apportée dans la section *2.2.2 Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles des principaux faisceaux de substance blanche impliqués dans les fonctions cognitives.*

Certaines zones de la SB, notamment dans les régions périventriculaires et des centres semi-ovaux, peuvent présenter des modifications détectables par des hypersignaux de SB (HSB) en IRM (Garnier-Crussard et al., 2020). Ce phénomène, appelé leucoaraïose (LA) correspondrait à une altération de la myéline et serait d'origine vasculaire (Pantoni & Garcia, 1997). Ainsi, des altérations structurelles dans la paroi des petits vaisseaux sanguins dans le cerveau et le rétrécissement ou l'occlusion des artérioles pourraient entraîner la formation de petits infarctus dans la SB.

1.1.2 Modifications neuroanatomiques liées à l'âge

Le vieillissement cérébral s'accompagne d'une atrophie cérébrale avec une réduction du volume de la SG et de la SB, ainsi qu'une augmentation de la LA (Gunning-Dixon et al., 2009 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009).

Les recherches montrent que les modifications structurelles liées au vieillissement cérébral varient selon les régions du cerveau et les individus, suivant un gradient antéro-postérieur, avec une vulnérabilité plus marquée des régions antérieures par rapport aux régions postérieures. Ainsi, Raz et al. (2005), dans une étude longitudinale auprès de 72 participants sains âgés de 31 à 83 ans, ont observé une atrophie cérébrale chez les participants les plus âgés, notamment dans le cervelet et l'hippocampe, avec une atrophie plus tardive dans le cortex entorhinal. Ils ont également montré que les facteurs de risque vasculaire comme l'hypertension pouvaient accélérer cette atrophie dans l'hippocampe et le cervelet avec l'âge. Kalpouzos et al. (2009), dans une étude auprès de 45 volontaires en bonne santé, âgés de 20 à 83 ans, ont observé une détérioration plus marquée du cortex frontal, tandis que la région antérieure de l'hippocampe, le thalamus et le cortex cingulaire postérieur étaient relativement mieux préservés, en cohérence avec le gradient antéro-postérieur. Hoagey et al. (2019), dans une étude portant sur 186 adultes

en bonne santé âgés de 20 à 94 ans, ont également constaté une plus grande vulnérabilité des régions frontales au vieillissement, suivies des régions temporales, cingulaires et occipitales. Ils ont également mis en évidence un lien plus fort entre SG et SB dans le corps calleux, la partie antérieure du cingulum et le fornix. En parallèle de cette atrophie, on constate une augmentation du volume des ventricules chez les personnes âgées (Fjell & Walhovd, 2010 ; Scahill et al., 2003).

En ce qui concerne les changements de la SG et de la SB liés à l'âge, l'étude de Ge et al. (2002) menée sur des adultes en bonne santé âgés de 20 à 86 ans révèle une diminution constante et linéaire du volume de SG à partir de l'âge de 20 ans. En revanche, le volume de la SB présente une légère augmentation jusqu'à 40 ans, suivie d'une diminution rapide. Cette réduction du volume de la SB est associée à des modifications microscopiques, notamment une altération de la myéline et des axones, ainsi qu'une dilatation des espaces périvasculaires et une prolifération des cellules gliales. De son côté, l'étude de Sowell et al. (2003), portant sur 176 individus sains âgés de 7 à 87 ans, a montré une diminution significative et non linéaire de la SG dans les cortex frontaux dorsaux et pariétaux, particulièrement rapide entre 7 et 60 ans. En revanche, la SG dans la région temporale postérieure gauche augmente jusqu'à 30 ans avant de décliner. Ils ont observé que la maturation et le vieillissement varient selon les régions corticales, avec une maturation plus prolongée dans les cortex temporaux postérieurs. Par ailleurs, une augmentation du volume de la SB jusqu'à 55 ans a été relevée, suggérant que la diminution de la densité de SG jusqu'à 40 ans était lié à une augmentation de la myélinisation cérébrale.

Plusieurs études ont rapporté une augmentation des lésions de la SB cérébrale avec l'avancée en âgée, incluant notamment une perte de fibres myélinisées ou une malformation des gaines de myéline. Gunning-Dixon et al. (2009), dans une revue de la littérature sur le vieillissement de la SB, ont analysé les résultats obtenus grâce à diverses techniques d'IRM. Ils soulignent, la vulnérabilité de la SB préfrontale au vieillissement, malgré des variations interindividuelles (voir section *2.3 Vieillissement et modifications de la connectivité de la substance blanche cérébrale* pour plus de détails).

Garnier-Crussard et al. (2020) détaillent les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux HSB chez les personnes âgées. L'hypothèse principale repose sur une atteinte ischémique des petites artères perforantes cérébrales, secondaire à une artériosclérose ou une angiopathie amyloïde cérébrale. Leur revue de littérature cite notamment l'étude de De Leeuw et al. (2001) menée auprès d'une cohorte de 1077 participants âgés de 60 à 90 ans, issus de la population

générale, qui a révélé une prévalence de la LA de 92%, augmentant avec l'âge. Wiggins et al. (2019) observent quant à eux que 71% des participants âgés de 60 à 85 ans présentent une charge de LA inférieure à 1% de leur SB totale. Plus récemment, Statsenko et al. (2022) ont remis en question le rôle des HSB comme marqueur principal du vieillissement cérébral normal, suggérant qu'elles pourraient plutôt indiquer des processus pathologiques.

1.1.3 Modèles théoriques de la réorganisation cérébrale avec l'âge

Outre les modifications neuroanatomiques, la neuroimagerie fonctionnelle a révélé des changements d'activation cérébrale liés au vieillissement (pour revues : Dennis & Cabeza, 2008 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009 ; Gombart et al., 2018). Depuis les années 2000, plusieurs modèles ont été développés pour expliquer ces réorganisations cérébrales. Ces modèles visent à comprendre comment le cerveau s'adapte au déclin lié à l'âge en modifiant son fonctionnement, notamment par des activations compensatoires dans différentes régions.

Dans le modèle PASA (*Posterior-Anterior Shift in Aging*), Davis et al. (2008) émettent l'hypothèse d'un déplacement du recrutement neuronal des régions postérieures vers les régions antérieures pour compenser les déclins des processus perceptifs. Ce modèle suggère que, indépendamment de la tâche ou de son niveau de difficulté, l'activité cérébrale des personnes âgées se « déplace » vers les zones frontales.

Le modèle HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults*) présenté par Cabeza en 2002, suggère que l'activité cérébrale préfrontale durant des tâches cognitives devient moins latéralisée avec l'âge. Selon ce modèle, cette réduction de la latéralisation pourrait refléter une compensation par une activation bilatérale ou une dédifférenciation, indiquant une difficulté accrue à recruter des mécanismes neuronaux spécialisés.

Ces modifications fonctionnelles sont en accord avec le modèle CRUNCH (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*) de Reuter-Lorenz et Cappell (2008), qui propose que la suractivation de certaines régions cérébrales chez les personnes âgées représente un mécanisme compensatoire. Cette hypothèse suggère que les personnes âgées mobilisent davantage de ressources neuronales pour maintenir des performances cognitives comparables à celles d'adultes plus jeunes. Cependant, l'efficacité de cette compensation dépendrait fortement de la complexité des tâches à accomplir. En effet, le modèle CRUNCH postule que lorsque la tâche cognitive est relativement simple, les adultes âgés parviennent à compenser efficacement en recrutant des régions cérébrales supplémentaires, par exemple dans les régions frontales. Toutefois, à mesure que la complexité de la tâche augmente, la capacité compensatoire du

cerveau atteint ses limites (Angel & Isingrini, 2015). Ainsi, le modèle prédit que pour des tâches très complexes, les adultes âgés montrent des sous-activations cérébrales, associées à des performances cognitives déficitaires (Angel & Isingrini, 2015).

Enfin, le modèle STAC (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition)*, proposé par Park et Reuter-Lorenz en 2009 combine les notions de déclin neurocognitif et neuroplasticité. Ce modèle suggère que, bien que le vieillissement entraîne une diminution des performances cognitives en raison de la dégradation progressive des circuits neuronaux, le cerveau est capable de compenser ces pertes en développant de nouveaux circuits alternatifs. Ces mécanismes compensatoires permettent de maintenir un certain niveau de fonctionnement cognitif, même si celui-ci reste souvent moins optimal comparé à l'utilisation des circuits neuronaux intacts.

En 2014, Reuter-Lorenz et Park ont révisé leur modèle initial pour proposer le modèle STAC–r, intégrant les avancées sur le vieillissement neurocognitif. Alors que le modèle STAC mettait l'accent sur les effets délétères du vieillissement et les mécanismes de compensation, le modèle STAC–r, adopte une perspective plus large en prenant en compte l'impact du parcours de vie, avec ses expériences et ses événements, sur la santé cérébrale, la capacité de compensation, et les capacités cognitives. En cohérence avec le concept de réserve cognitive, qui désigne la capacité du cerveau à compenser les effets du vieillissement ou de lésions cérébrales pour optimiser les capacités cognitives (Stern et al., 2023), le modèle STAC–r postule que le parcours de vie, tout comme les mécanismes compensatoires, influencent de manière positive ou négative les ressources neurales. Ce modèle combine deux approches : une approche *life span*, qui suit l'évolution des fonctions cognitives dans le temps, et une approche *life course*, qui examine l'influence des expériences et des événements sur le développement cognitif.

Ainsi, ces modèles, bien que distincts dans leurs approches, convergent vers l'idée que le vieillissement cérébral est marqué par des processus de compensation et de réorganisation, avec un « déplacement » de l'activité cérébrale et une utilisation de circuits alternatifs pour maintenir les fonctions cognitives.

1.2 Le vieillissement cognitif

1.2.1 Modifications cognitives associées au vieillissement

Après avoir examiné les mécanismes cérébraux sous-jacents au vieillissement, il est important d'explorer comment ces transformations structurales et fonctionnelles se traduisent sur le plan cognitif.

En effet, le vieillissement cognitif est un processus hétérogène, caractérisé par des changements touchant plusieurs domaines majeurs des fonctions cognitives. Parmi eux, la **vitesse de traitement**, qui désigne la rapidité avec laquelle une personne peut traiter des informations, ainsi que les **fonctions exécutives**, qui englobent la capacité à planifier, organiser, et contrôler des actions complexes, à adapter sa réponse et inhiber des réponses automatiques inappropriées, sont parmi les premières fonctions à être affectées par l'âge, dès la trentaine (Ferguson et al., 2021 ; Salthouse, 2019).

Des altérations similaires sont également observées au niveau de la **mémoire de travail**, qui permet de maintenir et de manipuler des informations à court terme, et de la **mémoire épisodique**, responsable du stockage et du rappel d'informations sur une longue période (Connelly et al., 1991 ; Park et al., 2002 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009 ; Goh et al., 2012). Le déclin de cette dernière, selon Salthouse (2019) n'est pas uniforme, restant modéré jusqu'à 65 ans, puis s'accélérant par la suite. De plus, les **capacités visuo-spatiales** une sensibilité particulière au vieillissement, avec un déclin progressif à partir de la vingtaine (Park et al., 2002 ; Murre et al., 2013).

Cependant, toutes les fonctions cognitives ne suivent pas la même trajectoire de déclin. Certaines, comme la **mémoire implicite**, qui concerne les souvenirs inconscients ou automatiques, la **mémoire à court terme**, qui permet de stocker temporairement des informations et la **mémoire sémantique**, qui regroupe les connaissances générales et le vocabulaire restent relativement préservées avec l'âge (Park et al., 2002 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009 ; Goh et al., 2012).

1.2.2 Principaux modèles théoriques du vieillissement cognitif

Pour expliquer ces modifications cognitives au cours du vieillissement, plusieurs modèles théoriques ont été proposés.

Craik et Bialystok (2006) suggèrent que le vieillissement cognitif résulte d'une interaction complexe entre deux processus distincts : le développement continu des connaissances et le déclin progressif du contrôle cognitif. Les représentations cognitives font référence à la manière dont les informations sont encodées, stockées et récupérées. Celles-ci continuent à se développer à l'âge adulte, se stabilisent à un âge avancé, et peuvent même s'enrichir avec l'expérience. En revanche, le contrôle cognitif, qui concerne les processus de planification, de régulation et de contrôle des pensées et actions, suit une trajectoire différente. Il atteint son apogée au début de l'âge adulte puis décline progressivement, en particulier après 60 ans. Selon

Angel et Isingrini (2015), ce modèle permet d'expliquer pourquoi la mémoire de travail ou la mémoire épisodique, qui reposent fortement sur le contrôle exécutif, sont affectées par l'âge, tandis que la mémoire sémantique, liée aux connaissances, reste relativement préservée.

D'autres théories mettent l'accent sur la limitation des ressources cognitives avec l'âge. Selon Craik et Byrd (1982), le vieillissement réduit les capacités d'attention, d'inhibition et de mémoire de travail, tandis que Salthouse (1996) et West (1996) insistent respectivement sur le ralentissement de la vitesse de traitement et le déclin des fonctions exécutives. Angel et Isingrini (2015) proposent une synthèse des arguments soutenant cette hypothèse :

- l'hypothèse de l'effet de complexité : plus une tâche est complexe et demande des ressources cognitives, plus elle est sensible au vieillissement. A l'inverse, les tâches simples, moins coûteuses en ressources, seraient moins affectées par l'âge ;

- l'hypothèse du déficit d'auto-initiation des processus : les personnes âgées auraient plus de difficultés à initier et organiser les étapes nécessaires à la réalisation de tâches complexes ;

- l'hypothèse du support environnemental : la présence d'indices ou de soutiens dans l'environnement réduirait la charge cognitive, aidant à compenser la limitation des ressources ;

- l'hypothèse du ralentissement de traitement : le vieillissement entraînerait un ralentissement général de la vitesse de traitement de l'information, limitant la capacité à traiter plusieurs informations simultanément ou à réaliser des tâches complexes dans un temps imparti.

1.3 La résilience cognitive face au vieillissement

La résilience cognitive, définie comme la capacité à maintenir un fonctionnement cognitif normal malgré les changements cérébraux liés à l'âge ou à la maladie, est un concept complexe (Stern et al., 2019 ; Stern et al., 2023). Différents modèles tentent d'en expliquer les mécanismes sous-jacents.

Stern et al. (2018) proposent un modèle basé sur l'interaction de trois mécanismes pour expliquer cette résilience : la réserve cérébrale (*brain reserve*), la réserve cognitive *(cognitive reserve*) et le maintien cérébral (*brain maintenance*) :

- La réserve cérébrale se réfère aux ressources neurobiologiques disponibles, telles que le nombre de neurones ou de synapses. Elle serait relativement stable et passive, influencée par des facteurs génétiques et développementaux. Une réserve cérébrale plus importante permettrait une meilleure tolérance aux dommages cérébraux. La variation interindividuelle des

caractéristiques structurelles cérébrales permet à certaines personnes une meilleure adaptation au vieillissement cérébral, avant que des modifications cognitives n'apparaissent.

- Le maintien cérébral correspond à la capacité à réduire le développement des modifications cérébrales liés à l'âge et aux pathologies. Il est influencé par des facteurs génétiques et liés au mode de vie, comme l'alimentation, l'exercice physique ou engagement cognitif. Il permet ainsi de soutenir une réserve cérébrale plus élevée.

- La réserve cognitive fait référence à l'adaptabilité des processus cognitifs, qui permet d'expliquer les différences interindividuelles dans le maintien des fonctions cognitives. Elle implique des processus dynamiques et flexibles qui permettent de s'adapter activement aux modifications cérébrales liées au vieillissement ou aux pathologies neurodégénératives. Elle est liée par exemple à l'intelligence, au niveau d'éducation, à la profession, à l'exercice physique ou encore aux relations sociales.

Cabeza et al. (2018) proposent un modèle similaire, incluant les concepts de réserve, de maintien et de compensation. Cependant, ils mettent davantage l'accent sur la compensation comme un mécanisme distinct, permettant aux personnes âgées de maintenir un fonctionnement cognitif optimal en utilisant leurs ressources cérébrales de manière stratégique. Angel et Isingrini (2015) apportent des nuances supplémentaires au concept de compensation, distinguant les mécanismes induits par des interventions extérieures (entraînement, aides environnementales) des mécanismes internes mis en place par l'individu lui-même.

Un débat existe entre ces modèles contemporains, concernant notamment la distinction entre réserve cérébrale et cognitive faite par Stern et al. (2018), qui n'apparait pas pertinente pour Cabeza et al. (2018). Stern et al. (2019) critiquent ainsi l'approche de Cabeza et al. (2018), soulignant l'importance de maintenir cette distinction pour mener des recherches empiriques. Il existe également des divergences concernant le concept de compensation. Stern et al. (2019) considèrent la compensation comme un aspect de la réserve cognitive, alors que Cabeza et al. (2018) la présentent comme un mécanisme distinct et complémentaire à la réserve et au maintien. Pour ces derniers, la *réserve* représente la quantité de ressources cérébrales, le *maintien* leur préservation, et la *compensation* leur utilisation active face aux exigences des tâches.

Récemment, Anatürk et al. (2021) ont quantifié le maintien cérébral et cognitif en utilisant des modèles de régression pour prédire l'âge cérébral et l'âge cognitif à partir de données d'IRM et de tests cognitifs. L'écart entre l'âge prédit et l'âge chronologique est alors utilisé comme

indicateur de maintien (écart négatif) ou de déclin (écart positif). La faible corrélation positive entre âge cérébral et âge cognitif suggère l'existence de mécanismes de réserve cognitive, permettant de préserver les fonctions cognitives malgré les changements cérébraux liés au vieillissement.

1.4 Facteurs influençant le vieillissement neurocognitif

L'hétérogénéité du vieillissement neurocognitif résulte de multiples facteurs influençant la réserve cognitive, tels que les expériences de vie, la participation à des environnements stimulants et le niveau d'éducation, qui favorisent la plasticité cérébrale et la résistance au déclin cellulaire (Nogueira et al., 2022).

Parmi ces facteurs, l'éducation est l'un des plus étudiés. De nombreuses recherches ont mis en évidence une relation positive entre le niveau de scolarité et les performances cognitives chez les personnes âgées (Fletcher et al., 2021 ; Grasset et al., 2018 ; Opdebeeck et al., 2015). Par exemple, une étude récente menée par Seblova et al. (2020) a montré que le niveau d'éducation est fortement lié aux performances cognitives, bien que cette association ne soit pas significative concernant les variations de ces performances au fil du temps. Une méta-analyse de Lövden et al. (2020) suggère également que l'éducation influence les capacités cognitives dès le début de l'âge adulte, créant des disparités qui se maintiennent jusqu'à un âge avancé.

Les facteurs liés au mode de vie, comme l'alimentation, l'exercice physique et les activités de loisirs, influencent aussi le risque de pathologies neuroévolutives et de déclin cognitif chez les personnes très âgées (voir Ye et al., 2023, pour revue). Une étude longitudinale menée par Josefsson et al. (2012) auprès de 1954 participants sur 15 ans, met en évidence l'effet protecteur de l'activité physique sur la réserve cognitive. Les personnes ayant un faible niveau de scolarité et étant inactives professionnellement sont plus susceptibles d'avoir un déclin de la mémoire. Des recherches récentes confirment les bienfaits de l'activité physique sur les capacités cognitives, comme la mémoire épisodique, le raisonnement ou encore les fonctions exécutives (Kachouri et al., 2022 ; Moutoussamy et al., 2022, 2024). Les activités de loisirs ou les interactions sociales semblent également être associées à une diminution du risque de déclin cognitif ou de pathologies neuroévolutives chez les personnes âgées (Lee, Richards et al., 2018).

Amieva (2018) a identifié neuf facteurs modifiables pouvant influencer le déclin cognitif, parmi lesquels figurent l'activité physique, l'alimentation, la gestion des maladies chroniques (obésité, diabète, hypertension artérielle), la prise en charge des déficits sensoriels (notamment

auditifs), la pratique régulière d'activités de loisir, un environnement social stimulant et le niveau d'éducation. Ces facteurs rejoignent ceux de l'étude FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*), qui a montré les bénéfices d'une intervention multidimensionnelle sur la réduction du risque de déclin cognitif (Kivipelto et al., 2013). Bien que cette dernière étude se concentre sur la prévention du déclin, elle suggère des pistes intéressantes pour promouvoir un vieillissement cognitif optimal.

Enfin, deux ressources cognitives, à savoir le contrôle exécutif et les connaissances, pourraient exercer un rôle protecteur dans le vieillissement cognitif, notamment concernant la mémoire épisodique (Gombart et al., 2018, 2021 ; Taconnat et al., 2022). Selon ces auteurs, bien que le contrôle exécutif diminue avec l'âge, il pourrait jouer un rôle compensatoire chez les personnes âgées, aidant ainsi à atténuer le déclin des connaissances. Par ailleurs, les connaissances pourraient également contribuer à retarder l'impact du vieillissement sur la cognition (Gombart et al., 2018).

Gombart et al. (2018) apportent une vue synthétique de l'interaction entre les mécanismes cérébraux, les ressources cognitives et les facteurs de réserve dans le vieillissement cognitif (voir Figure 1).

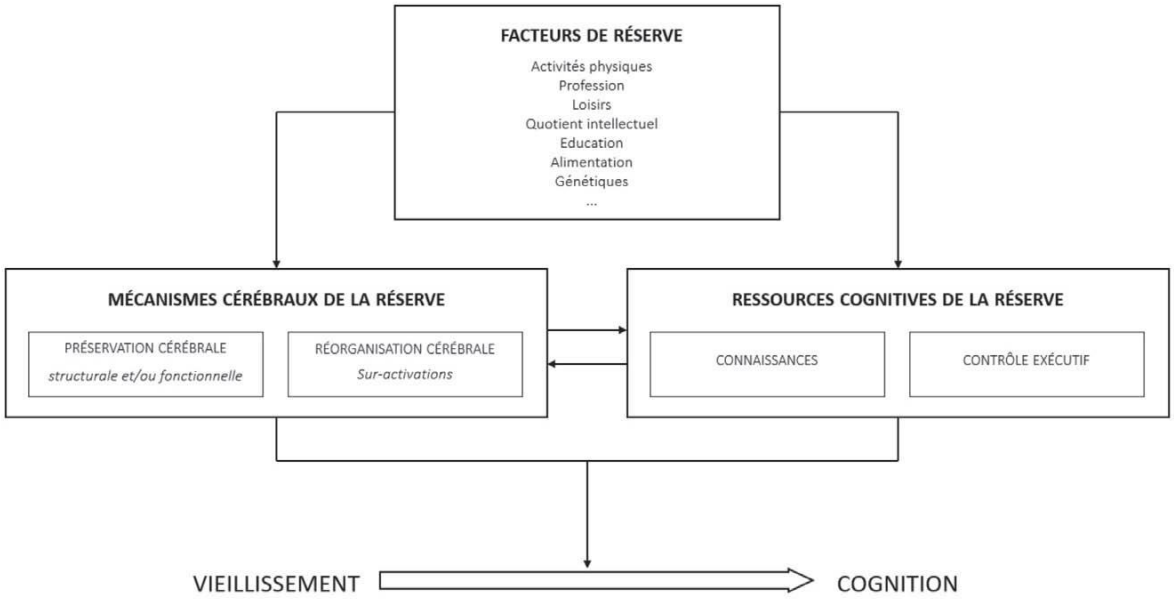


Fig 1. Modèle conceptuel du rôle protecteur des facteurs de réserve contre le déclin cognitif associé au vieillissement à travers les mécanismes cérébraux et les ressources cognitives (extrait de Gombart et al., 2018)

1.5 Différences de genre dans le vieillissement neurocognitif

De nombreuses recherches se sont penchées sur l'influence du genre dans le vieillissement neurocognitif, révélant des différences significatives tant sur le plan cognitif que neurobiologique.

Sur le plan cognitif, la trajectoire de vieillissement diffère entre hommes et femmes (voir revue de littérature de Lee et al., 2022). Les hommes âgés ont tendance à être meilleurs dans les tâches de perception visuelle et de visuoconstruction, tandis que les femmes âgées montrent de meilleures performances dans le domaine verbal (Munro et al., 2012 ; McCarrey et al., 2016 ; Proust-Lima et al., 2008). En outre, Mc Carrey et al. (2016) ont constaté que les hommes présentaient un déclin cognitif plus important en termes d'efficience globale, de vitesse de traitement et de capacités visuospatiales, tandis que les femmes âgées résistaient mieux au déclin cognitif lié à l'âge. Ces résultats contrastent partiellement avec ceux d'une étude récente de Levine et al. (2021), qui a montré que les femmes subissaient un déclin cognitif plus rapide que les hommes au niveau de la cognition globale et des fonctions exécutives.

Sur le plan neurobiologique, Liu et al. (2016), dans une étude réalisée auprès d'une cohorte de 187 adultes, ont montré une différence significative au niveau du volume total de SB, plus important chez les femmes que chez les hommes. De plus, l'étude De Leeuw et al. (2001), réalisée auprès de sujets âgés tout venant, montre que les femmes ont tendance à avoir un degré plus élevé de lésions de la SB, en particulier dans les régions frontales. Enfin, l'étude de Statsenko et al. (2022) auprès de 87 participants âgés de 20 à 86 ans a montré une différence entre les hommes et les femmes concernant l'atrophie de la SG, qui débuterait plus tôt et progresserait plus rapidement chez les hommes.

1.6 L'évaluation neuropsychologique de la personne très âgée

Les sections précédentes ont souligné l'hétérogénéité du vieillissement neurocognitif, tant au niveau interindividuel que fonctionnel. Pour conclure ce chapitre, il est essentiel d'aborder l'évaluation neuropsychologique des personnes très âgées. Cela permettra de mieux appréhender le contexte démographique, les spécificités et les modalités de l'évaluation cognitive dans le grand âge, afin d'améliorer la compréhension du vieillissement normal et de distinguer les processus normaux des processus pathologiques.

Contexte démographique et classifications

La population vieillissante en France est un enjeu démographique important, en particulier pour les personnes âgées de plus de 80 ans. Selon l'INSEE, en 2023, l'espérance de vie à la naissance

s'élève à 85,7 ans pour les femmes et atteint 80 ans pour la première fois pour les hommes (Papon, 2024). Selon Eurostat (2022), la France compte actuellement plus de 4,1 millions de personnes âgées de plus de 80 ans, soit 6,2 % de la population totale. Ce chiffre devrait doubler d'ici 2070, représentant alors une personne sur huit.

Il n'existe pas actuellement de consensus strict sur la catégorisation des âgés avancés, hormis l'âge de départ généralement fixé à 60 ans. Toutefois, les recherches sur le vieillissement tendent à distinguer plusieurs grandes classes d'âge au sein des personnes âgées (Garfein & Herzog, 1995, Lee, Oh et al., 2018, Koo et al., 2017) :

- « *Young-old* » (jeunes personnes âgées) : 60 à 70 ou 75 ans ;
- « *Middle-old* » (personnes âgées) : 70 ou 75 ans à 80 ou 85 ans ;
- « *Oldest-old* » ou « *old-old* » (personnes très âgées) : à partir de 80 ou 85 ans.

Des études plus récentes ont proposé des distinctions supplémentaires parmi les personnes très âgées (Motta et al., 2008 ; Miller et al., 2010 ; Sachdev et al., 2013) :

- « *Octogenarians* » (octogénaires) : 80 à 90 ans ;
- « *Near-centenarians* » (quasi-centenaires) : 90 à 95 ans ;
- « *Centenarians* » (centenaires) : de 100 ans et plus ;
- « *Supercentenarians* » (supercentenaires) : 110 ans et plus.

Les maladies neurodégénératives touchent actuellement 6,4 % de la population française ; leur prévalence augmente avec l'âge, passant de 1,2 % entre 65 et 69 ans à 15 % après 80 ans et près de 30 % après 90 ans (Gil, 2018, p.420).

Dans ce contexte, il est essentiel de distinguer le vieillissement cognitif normal du vieillissement cognitif pathologique chez les personnes très âgées. L'évaluation neuropsychologique est primordiale dans cette distinction, en permettant de différencier les changements cognitifs typiques liés à l'âge des troubles neuroévolutifs.

L'étude de Helmer et al. (2008) met en évidence des difficultés dans la prise en charge des pathologiques neuroévolutives chez les personnes âgées. Non seulement le diagnostic est souvent tardif (âge moyen autour de 80 ans), mais la communication autour des troubles cognitifs est insuffisante : un tiers des patients n'en parlent pas à leur médecin généraliste, et moins d'un tiers consultent un spécialiste. Cette situation est aggravée par le fait que la probabilité de consultation spécialisée et de traitement diminue avec l'âge. Ces constats soulignent l'importance d'intégrer l'évaluation neuropsychologique au sein d'une approche

globale de la prise en charge des personnes âgées. Une telle approche permettrait non seulement de distinguer le vieillissement normal du vieillissement pathologique, mais aussi de proposer des interventions adaptées.

Description, limites et adaptations des normes neuropsychologiques au très grand âge

Selon Giulioli et Amieva (2016), l'évaluation neuropsychologique des personnes très âgées peut s'avérer difficile en raison de comorbidités, de douleurs chroniques, de déficits sensoriels ou de fatigue sévère. Ces auteures préconisent d'utiliser des outils combinant des modalités visuelles et verbales, tout en optimisant la présentation des tests (agrandissement des caractères, augmentation des contrastes) et en réduisant la durée.

La plupart des études internationales soulignent l'importance d'adapter ces bilans aux contraintes liées à l'âge et de se référer à des normes prenant en compte à la fois l'âge et le niveau d'éducation.

Whittle et al. (2007) figurent parmi les premiers chercheurs à avoir proposé une évaluation cognitive adaptée aux personnes très âgées, permettant une évaluation large des fonctions cognitives, de durée limitée. Leur étude, menée sur un échantillon de 339 participants âgés de 90 à 103 ans, a permis d'établir des données normatives pour cette tranche d'âge.

En étudiant les performances cognitives de 1302 participants âgés de plus de 65 ans, Miller et al. (2015) ont constaté un déclin cognitif significatif avec l'âge, notamment entre les septuagénaires d'une part, et les octogénaires et nonagénaires. Des différences significatives ont été observées dans plusieurs domaines tels que la mémoire, la perception visuo-spatiale, les fonctions exécutives et la dénomination. De plus, l'étude a révélé une variabilité interindividuelle croissante avec l'âge. Ils concluent sur l'importance d'utiliser des normes adaptées à l'âge pour évaluer les performances cognitives.

De même, Melikyan et al. (2019) ont établi des normes pour 11 tests basés sur l'évaluation de 94 participants en bonne santé cognitive, âgés de 90 à 102 ans. Ils soulignent l'importance de prendre en compte des variables démographiques telles que l'âge, le niveau d'éducation, le genre ou la présence de symptômes de dépression, lors de l'interprétation des résultats des tests neuropsychologiques.

Fällman et al. (2019) partagent cette préoccupation et insistent sur la nécessité de normes spécifiques pour les plus âgés. Ces auteurs ont établi des valeurs normatives de plusieurs tests cognitifs évaluant l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement chez des

personnes âgées de 85 ans et plus. Grâce à un suivi longitudinal entre 85 ans et 93 ans, ils ont montré un effet de l'âge, avec une baisse des performances cognitives avec l'âge, ainsi qu'une influence du niveau d'éducation pour la plupart des tests avant 90 ans.

Shaffer (2021) insiste également sur la nécessité de développer des outils d'évaluation adaptés, plus particulièrement auprès des centenaires et supercentenaires. Selon elle, cela permettrait de promouvoir un fonctionnement optimal sur les plans cognitif, physique et social et de prolonger la durée de vie en bonne santé. Beker et al. (2018) soulignent de la même façon que l'évaluation cognitive chez les centenaires devrait prendre en compte les facteurs liés à l'âge, comme la capacité visuelle ou la fatigue, ainsi que le niveau d'éducation. Ils proposent également des données normatives pour cette population.

En ce qui concerne les outils d'évaluation neuropsychologique en langue française, à notre connaissance, peu sont spécifiquement adaptés aux personnes très âgées ou utilisés en pratique clinique courante. Parmi les principales études francophones, Roussel et Godefroy (2008) ont compilé des tests d'évaluation des fonctions exécutives dans la batterie GREFEX, avec des scores normatifs pour la population francophone. Cependant, la tranche d'âge la plus élevée (60 ans et plus) ne distingue pas les sujets très âgés. Les résultats montrent que les performances déclinent avec l'âge pour tous les tests, tant en précision qu'en temps de réalisation.

Ferreira et al. (2010) ont regroupé dans la batterie RAPID un ensemble de tests neuropsychologiques préalablement étalonnés dans différentes populations. Leur étude a révélé une corrélation positive entre performances cognitives et niveau de scolarisation, montrant que les personnes ayant un niveau d'éducation plus élevé obtenaient de meilleurs résultats aux tests. Par ailleurs, les scores étaient plus faibles dans le groupe des 80-89 ans par rapport aux groupes plus jeunes, et ce, à chaque niveau de scolarisation. L'étude a ainsi proposé des normes adaptées aux différents tests, en fonction de quatre classes d'âge (de 50 à 89 ans) et de trois niveaux d'éducation.

La cohorte des 3 Cités (The 3C Study Group, 2003), vaste cohorte prospective, a également contribué à l'établissement de normes spécifiques. Amieva et al. (2007) ont développé des normes détaillées pour un test de mémoire épisodique (RL-RI 16), pour les personnes âgées de 65 ans et plus, en distinguant les groupes selon l'âge, le genre et le niveau de scolarisation.

Enfin, la cohorte AMI (Aging Multidisciplinary Investigation), décrite par Pérès et al. (2012), a fourni des données normatives sur une population d'agriculteurs retraités âgés de plus de 65 ans, vivant en zones rurales. Rullier et al. (2014) ont utilisé cette cohorte pour établir des normes

pour un test de reconnaissance visuelle (DMS-48), montrant que les performances diminuaient avec l'âge et augmentaient avec le niveau de scolarisation, avec de meilleures performances chez les femmes.

Giulioli et al. (2016) présentent des scores normatifs pour une batterie de tests neuropsychologiques fréquemment utilisés en pratique clinique, auprès d'une population très âgée. Ils ont pour cela analysé les performances à 7 tests neuropsychologiques de 283 participants, âgés de 85 ans et plus, issus de la cohorte PAQUID (Dartigues et al., 1991). Ils ont ainsi proposé une répartition des scores avec les centiles correspondants, en fonction de deux tranches d'âge (85-89 ans et 90 ans et plus) et deux niveaux d'éducation (primaire et moins et secondaire et plus). L'étude a montré que les performances cognitives étaient affectées par l'âge et le niveau de scolarisation, à l'exception des capacités sémantiques. Il n'a pas été montré d'effet du genre significatif après ajustement pour ces deux variables.

En conclusion, les études sur l'évaluation neuropsychologique des personnes très âgées soulignent l'importance d'adapter les outils aux spécificités de cette population, notamment en prenant en compte les comorbidités, les déficits sensoriels et la fatigue. Cependant, en France, les normes disponibles sont à notre connaissance insuffisantes, particulièrement pour les personnes âgées de plus de 80 ans. La majorité des tests utilisés en pratique clinique ne tiennent pas compte des facteurs tels que l'âge avancé, le genre ou le niveau d'éducation. Le développement de normes spécifiques pour cette population permettrait d'améliorer la précision des évaluations cognitives et d'adapter plus efficacement les interventions spécifiques à cette catégorie d'âge.

CHAPITRE 2. CONNECTIVITE CEREBRALE ET VIEILLISSEMENT

2.1 Méthodes d'exploration cérébrale

2.1.1 Exploration de la substance grise

L'exploration cérébrale in vivo peut être réalisée grâce à différentes techniques, dont les principales sont décrites brièvement ci-dessous :

- L'électroencéphalographie (EEG) consiste en l'enregistrement de l'activité électrique corticale, au moyen d'électrodes placées sur le cuir chevelu.

- La magnétoencéphalographie (MEG) se base sur l'enregistrement des variations des champs magnétiques engendrés par les courants électriques liés à l'activité des neurones.

- la tomographie par émission de positons (TEP) détecte l'activité métabolique en utilisant un traceur radioactif. Celui-ci émet des positons, qui, en s'annihilant avec les électrons, produisent des photons gamma détectés par la caméra TEP.

- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilise les propriétés magnétiques de l'hydrogène. Les protons d'hydrogène, soumis à des ondes radio à une fréquence particulière, changent d'orientation. Lorsqu'ils reviennent à leur position initiale, ils émettent un signal, dont l'intensité dépend des paramètres physiques magnétiques et des caractéristiques des tissus. Elle permet de visualiser la SG avec un contraste élevé par rapport à la SB.

- l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une application spécifique de l'IRM. Elle détecte les variations du flux sanguin en mesurant l'oxygénation dans le sang et permet de localiser les zones cérébrales s'activant en réponse à des tâches spécifiques ou au repos.

2.1.2 Exploration de la substance blanche

Bullock et al. (2022) décrivent différentes méthodes permettant d'explorer l'anatomie et la connectivité de la SB. Parmi celles applicables au cerveau humain, ils évoquent la dissection macroscopique, qui consiste en un examen et une découpe du tissu cérébral. Cette technique a été développée par Klinger dans les années 30, et permet de reconstituer les faisceaux en fixant, congelant et décongelant le cerveau *post mortem*. En effet, la formation de glace détache les axones, permettant de les séparer en conservant leur intégrité structurelle (pour une description détaillée, voir Zemmoura et al., 2014). Cette technique est utile pour déterminer les formes des faisceaux de SB les plus importants mais elle est fastidieuse, ne peut être réalisée qu'*ex vivo* et difficilement applicable aux faisceaux entremêlés ou aux faisceaux de petite taille.

Bullock et al. (2022) évoquent également l'IRM de diffusion (IRMd). Cette technique d'imagerie s'est développée vers la fin des années 80 (Le Bihan, 1986). Elle est non invasive, sensible au déplacement des molécules d'eau dans les fluides du tissu cérébral. La diffusion des molécules peut être isotrope dans un milieu sans restriction, avec une propagation dans toutes les directions ; il peut être anisotrope et ne pas se propager de façon identique dans toutes les directions (voir Lu & Liu, 2017 pour une description détaillée).

Comme décrit précédemment (voir chapitre 1), la SB se compose d'axones, organisés en faisceaux, elle est composée majoritairement d'eau, à l'intérieur des cellules et dans l'espace extracellulaire (Edgar & Griffiths, 2009). Le mouvement des molécules d'eau est significativement limité dans la direction perpendiculaire et circule donc plus facilement le long des faisceaux neuronaux (Hagmann et al., 2006). Dans l'IRMd, le mouvement des molécules d'eau peut être marqué magnétiquement, par l'application de gradients de diffusion (variations temporaires de champs magnétiques), il est alors possible d'estimer l'intensité de la diffusion de l'eau et d'identifier les directions suivant lesquelles les molécules d'eau diffusent plus facilement. La puissance des gradients de diffusion correspond au facteur b (*b value* en anglais), également appelé facteur d'atténuation. Sa valeur dépend l'amplitude, de la durée d'application et du temps séparant l'application de ces gradients (voir Hamon, 2005 pour une description détaillée), elle est exprimée en s/mm2.

En variant les gradients de diffusion (nature, direction, intensité et durée), plusieurs techniques d'IRMd peuvent être développées (Baumann et al., 2010) :

- l'IRM pondérée en diffusion (*Diffusion-Weighted Imaging* ou *DWI*) : gradient de diffusion appliqué dans 3 directions et une seule intensité (égale ou supérieure à 700 s/mm^2)

- l'Imagerie du Tenseur de Diffusion (*Diffusion Tensor Imaging* ou *DTI*) : gradients de diffusion appliqués dans au moins 6 directions et 2 intensités (égales ou supérieures à 1000 s/mm^2)

- l'Imagerie de Diffusion à Haute Résolution Angulaire (*High Angular Resolution Diffusion Imaging* ou *HARDI*) : gradients de diffusion appliqués dans au moins 120 directions, entre 2 et 20 variations d'intensité (égales ou supérieures à 8000 s/mm^2).

Dans le cadre de notre travail, nous nous intéresserons plus particulièrement à la DTI, qui offre la possibilité de visualiser le processus de diffusion dans un espace tri-dimensionnel et à la méthode d'analyse qui prend appui sur celui-ci, à savoir la tractographie.

2.1.3 Imagerie du tenseur de diffusion et tractographie

La DTI permet d'obtenir, en appliquant un gradient de diffusion dans au moins 6 directions, un modèle du tenseur de diffusion et d'extraire des mesures telles que l'anisotropie fractionnelle, la direction préférentielle de diffusion. Cette technique permet de calculer, voxel par voxel, un objet mathématique, sous forme ellipsoïde, grâce à 3 vecteurs représentant les axes de diffusion (Hamon, 2005). Le vecteur principal du tenseur donne la direction du faisceau nerveux qui traverse le voxel.

Classiquement, le tenseur est représenté visuellement par un codage couleur de la direction principale de diffusion (voir Figure 2) : rouge (gauche-droite), bleu (cranio-caudale) ou vert (antéro-postérieur).

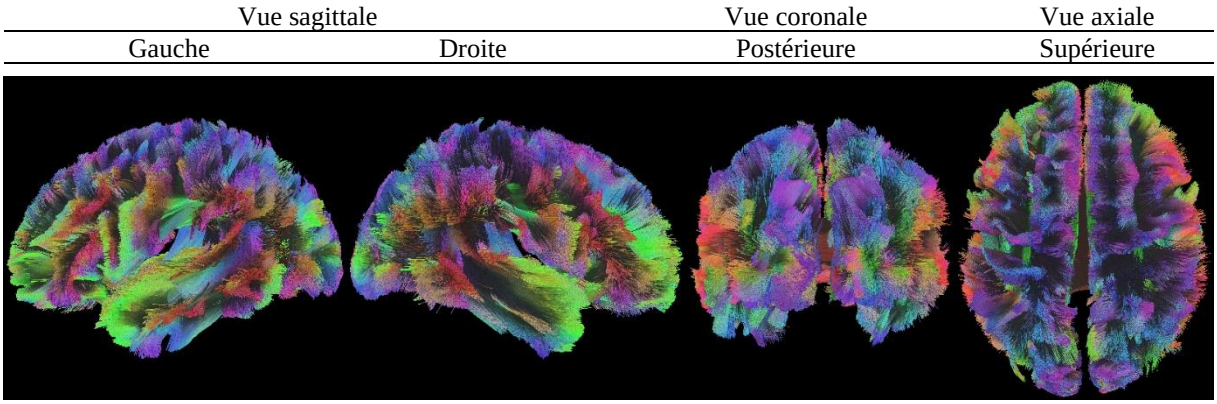


Fig 2. Vue en 3D d'un template des faisceaux d'association et des faisceaux commissuraux, construit à partir de 1065 sujets. Source : WU-Minn HCP

La tractographie est en constant développement depuis un peu plus de vingt ans. Basser et al. (2000) furent dans les premiers à proposer une méthode d'étude des trajectoires des faisceaux de SB, en étudiant le corps calleux et le faisceau corticospinal.

Plusieurs auteurs ont décrit précisément la technique de tractographie au début des années 2000 (Cottier et al., 2005 ; Hamon et al. 2005 ; Jones, 2008 ; Mori & Van Zijl, 2002 ; Oppenheim et al., 2007). Ainsi, celle-ci, fondée sur l'imagerie de diffusion, permet de détecter et reconstruire le trajet de faisceaux de fibres de SB et ainsi visualiser en trois dimensions le trajet des principaux faisceaux. Il existe deux grands types de techniques de reconstruction : L'une, dite « déterministe » se base sur l'analyse de la direction de la plus probable d'une fibre à partir d'un point donné pour reconstruire, de proche en proche le trajet d'un faisceau de fibres. L'autre, dite « probabiliste » établit la trajectoire la plus probable pour connecter deux points.

Il existe une variabilité considérable dans les protocoles et les techniques de segmentation, qui peuvent conduire à des reconstructions différentes pour les mêmes faisceaux de SB.

En 2017, Maier-Hein et al. ont mené une étude pour évaluer la précision et la fiabilité des méthodes de tractographie utilisées pour étudier la connectivité cérébrale. Ils ont utilisé un modèle de cerveau humain avec des faisceaux de référence pour évaluer les méthodes de tractographie de 20 groupes de recherche différents. Ils ont montré que la plupart des algorithmes utilisés permettent d'identifier au moins partiellement 90% des faisceaux de référence. Cependant, l'étude soulève la question de la précision et de la fiabilité des algorithmes utilisés pour reconstruire les faisceaux, en raison d'une proportion significative de faux positifs (reconstruction de faisceaux plausibles mais absents des données de référence). Les auteurs encouragent à améliorer la précision et la fiabilité des reconstructions des fibres de SB.

De même, Schilling et al. (2021) ont proposé à 42 équipes indépendantes de segmenter 14 faisceaux de SB, auprès de six sujets. Ils ont totalisé 57 protocoles de segmentation de faisceaux différents et ont mis en évidence une variabilité des résultats et interprétation en tractographie. Afin de réduire cette hétérogénéité et permettre une meilleure reproductibilité des recherches, ils préconisent de tendre vers une standardisation de la nomenclature et des définitions anatomiques mais également des protocoles pour y répondre.

2.1.4 Méthodes d'analyse de la tractographie

Plusieurs méthodes d'analyse de la tractographie ont été développées ces dernières années.

Zhang et al. (2022) ont récemment analysé les différentes méthodes utilisées dans les principales étapes de traitement des données de la tractographie, notamment la correction des données, la segmentation des faisceaux et la quantification des caractéristiques de ceux-ci. Ils décrivent deux catégories de mesures quantitatives pouvant être obtenues à partir de la tractographie : l'une basée sur les données de tractographie (nombre de fibres, volume, longueur d'un faisceau par exemple), l'autre sur les mesures microstructurelles généralement calculées à partir d'un modèle de diffusion (fraction d'anisotropie, diffusivités moyenne, radiale ou axiale). Celles-ci sont décrites plus bas dans la section consacrée à la tractométrie. Zhang et al. (2022) détaillent également les analyses basées sur les fibres spécifiquement et celles axées sur l'étude de la connectivité structurelle de l'ensemble du cerveau. Selon eux, il est nécessaire d'interpréter les résultats avec prudence. En effet, bien qu'il y ait eu des progrès significatifs

dans l'utilisation de la tractographie, il n'existe pas encore de consensus sur la meilleure méthode d'analyse des données.

Sur le site internet dédié à l'utilisation du logiciel de tractographie *DSI Studio* (https://dsi-studio.labsolver.org/), Yeh (s.d.) propose un processus décisionnel permettant de préciser la méthode d'analyse la plus adaptée à l'objet de l'étude (voir Figure 3).

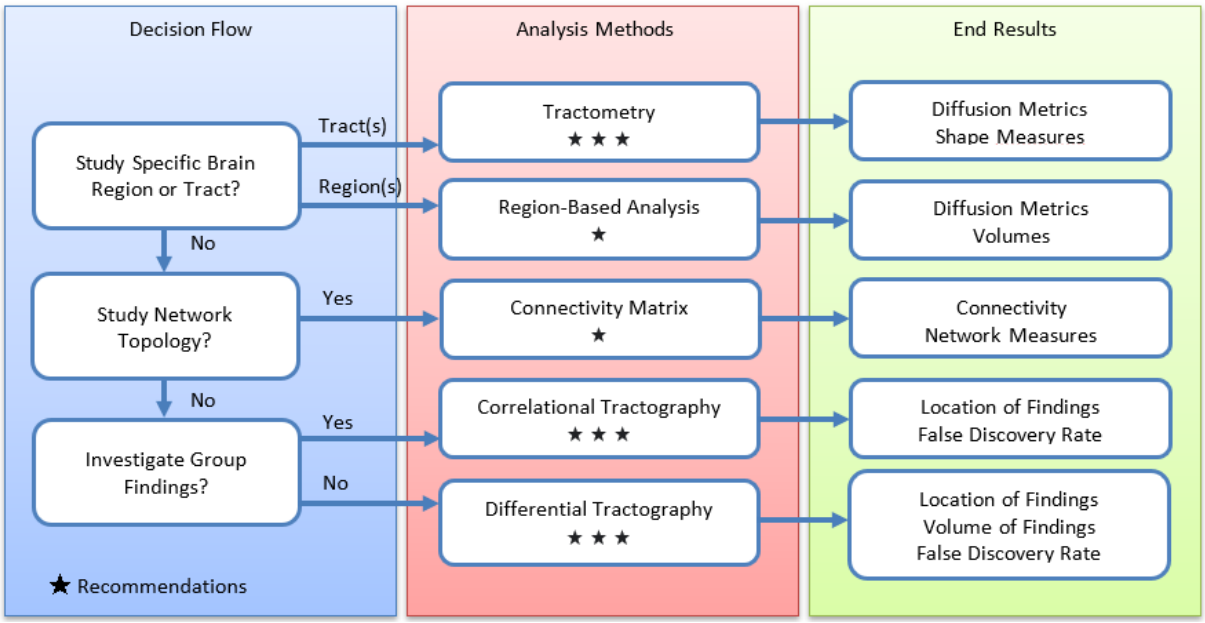


Fig 3. Présentation des différentes options d'approches analytiques en IRM de diffusion. Extrait de Yeh (n.d.) https://dsi-studio.labsolver.org/doc/how_to_analyze_dmri.html

Nous détaillons ci-dessous les principales méthodes présentées par cet auteur.

La tractométrie

Elle permet d'extraire l'ensemble des mesures microstructurales spécifiques à chaque faisceau (Bells et al., 2011) comprenant les propriétés de diffusion (Le Bihan et al., 2011, Madden & Parks, 2017) et les mesures de formes (Yeh, 2020).

Les mesures de diffusion les plus couramment utilisées sont les suivantes (Madden & Parks, 2017, p.98) :

- l'anisotropie fractionnelle ou fraction d'anisotropie (*Fractional Anisotropy* ou FA) est une mesure représentant la force de la directivité de la diffusion, c'est-à-dire le degré de dépendance directionnelle des molécules d'eau dans les tissus cérébraux. Sa valeur est comprise entre 0 (en cas d'isotropie, avec une diffusion dans toutes les directions) et 1 (anisotropie, avec une diffusion limitée à une seule direction). Dans la SG, la diffusion est isotrope, alors qu'elle est plus directionnelle dans la SB, le mouvement de l'eau étant orienté par les membranes

cellulaires axonales et les gaines de myéline. Plus la valeur de FA est élevée, meilleure est la connectivité (Bennett & Maden, 2014).

- la diffusivité axiale (*Axial Diffusivity* ou AD) est une mesure de la vitesse de diffusion des molécules d'eau le long de la direction de diffusion primaire dans les tissus cérébraux. Elle est exprimée en mm^2/s.

- la diffusivité radiale (*Radial Diffusivity* ou RD) est une mesure de la vitesse de diffusion des molécules d'eau perpendiculairement à la direction de la diffusion primaire. Elle est également exprimée en mm^2/s.

- la diffusivité moyenne (*Mean Diffusivity* ou MD) mesure le taux moyen de diffusion, indépendamment de la direction, calculé à partir des moyennes des diffusivités axiale et radiale. Des valeurs de MD plus faibles dans la substance blanche sont caractéristiques des régions où les microstructures neuronales (par exemple, les membres cellulaires axonales ou les gaines de myéline) déplacent l'eau intra et extracellulaire, agissant comme des obstacles à la diffusion des molécules d'eau (Bennett & Maden, 2014).

Les mesures de formes des faisceaux de SB peuvent concerner des mesures de longueur (longueur, distance absolue entre les deux extrémités d'un faisceau, diamètre, rayon des régions d'innervation), de surface (surface totale et surface de chacune des deux extrémités) et de volume (volume total et volume du tronc). A partir de celles-ci, il est possible de définir des indices comme la courbure, l'élongation ou l'irrégularité (Yeh, 2020, voir Figure 4).

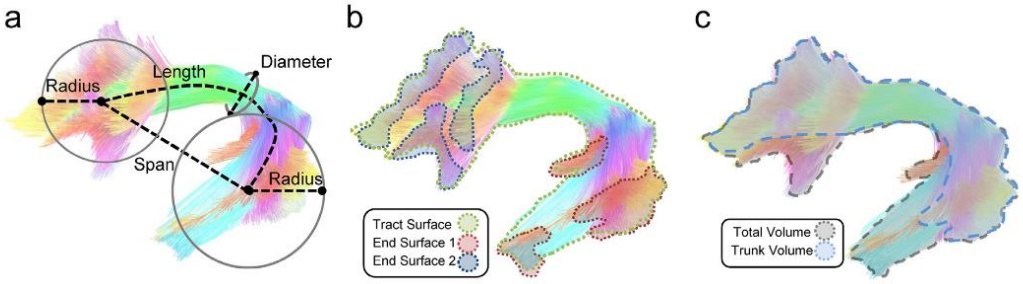


Fig 4. Analyse de la forme d'un faisceau de substance blanche. (a) Length : longueur de la trajectoire du faisceau ; Span : distance absolue entre les deux extrémités du faisceau ; Diameter : diamètre moyen du faisceau ; Radius : rayon utilisant un modèle circulaire pour estimer la surface des régions d'innervation. (b) Tract Surface : surface totale du faisceau ; End Surface : surface totale de chaque extrémité. (c) Total volume : volume total du faisceau ; Tronk volume : volume du tronc. Extrait de Yeh et al. (2020), Fig.1 Shape Analysis of a bundle

La connectométrie

Elle correspond à l'analyse du connectome local, c'est-à-dire des connexions neuronales en suivant les schémas de connectivité locale le long des voies des fibres elles-mêmes. Elle diffère

des analyses conventionnelles du connectome, conçues pour trouver des différences dans les voies de fibres entière (Yeh et al., 2016). La connectométrie peut être individuelle ou réalisée à l'échelle d'un groupe. La tractographie corrélationnelle, dérivée de la connectométrie de groupe, permet de suivre le segment précis des voies corrélées à une ou plusieurs variables (âge, genre, scores à des tests neuropsychologiques…).

- la tractographie différentielle :

Elle est utilisée pour étudier les variations des faisceaux de SB, en se basant sur la comparaison des images IRM répétées de mêmes individus, pour cartographier le segment exact des fibres avec une lésion neuronale (Yeh et al., 2019). La tractographie différentielle peut être utilisée notamment pour le diagnostic différentiel ou l'évaluation pronostique après un traitement ou une intervention.

2.2 Anatomie de la substance blanche

2.2.1 Organisation des faisceaux de substance blanche

La nomenclature des faisceaux de fibres a peu varié depuis les descriptions anatomiques du 19ème siècle (Déjerine & Déjerine-Klumpke, 1895). Dans leur ouvrage, Déjerine et Déjerine-Klumpke, en 1895 ont décrit précisément l'anatomie cérébrale y compris la SB, à partir de dissections post-mortem (voir illustrations en Figure 5, qui représente les principaux faisceaux d'association et commissuraux). Ils rapportent déjà la difficulté pour identifier les différents faisceaux, en lien notamment avec l'entrecroisement des différentes fibres.

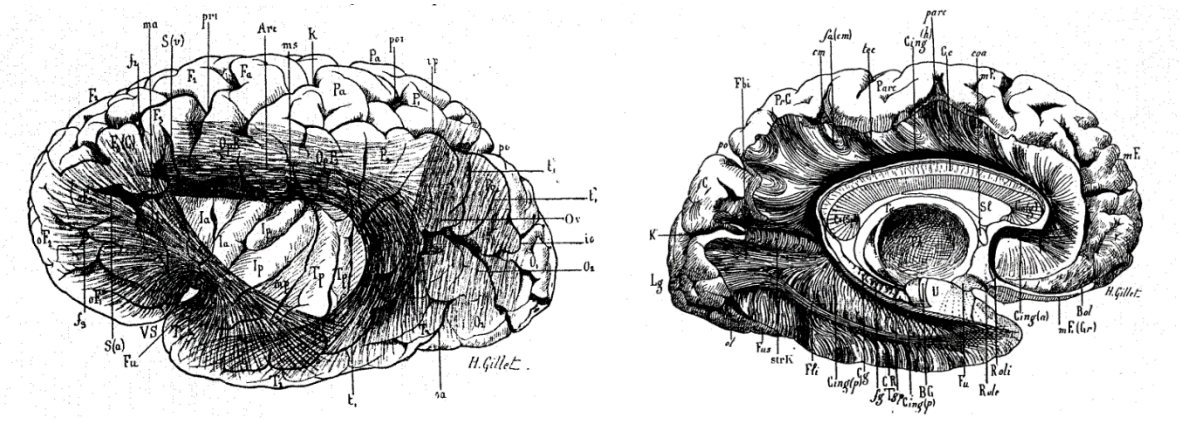


Fig 5. Anatomie des faisceaux de substance blanche du cerveau humain. A gauche : Face externe de l'hémisphère gauche représentant notamment les faisceaux unciné (Fu), arqué ou longitudinal supérieur (Arc) et occipito-vertical (Ov). A droite : Représentation demi-schématique d'après la dissection d'un cerveau durci dans l'alcool, représentant notamment le cingulum (Cg), le faisceau longitudinal inférieur (ILF) et le corps calleux (CC). Extrait de Dejerine & Dejerine-Klumpke (1895). BNF/Gallica

Le développement des techniques d'imagerie de diffusion et de la tractographie depuis le début des années 2000 ont permis de reproduire, *in vivo*, les résultats des études *post-mortem* neuroanatomiques des faisceaux de SB.

Ainsi, en 2002, Catani et al., apportent pour la première fois une description détaillée de dix principaux faisceaux de SB chez un sujet sain de 39 ans, en utilisant l'imagerie du tenseur de diffusion. En 2004, Wakana et al. établissent un atlas anatomique de la SB basé sur les faisceaux de fibres, à partir des données d'imagerie du tenseur de diffusion de 4 sujets sains jeunes. Ils regroupent alors les faisceaux en cinq catégories, en fonction de leur localisation et de leur fonction : les faisceaux du tronc cérébral, les faisceaux du système limbique, les faisceaux de projection reliant le cortex au tronc cérébral, les faisceaux callosaux connectant les deux hémisphères cérébraux et les faisceaux d'association, connectant les régions corticales d'un même hémisphère entre elles.

En 2008, Catani et Thiebaut de Schotten ont développé un atlas 3D des principaux faisceaux de SB, à partir de données d'imagerie de 12 adultes sains. Cet atlas utilise des repères anatomiques spécifiques pour identifier et reconstruire les faisceaux avec une grande précision. Malgré sa reproductibilité, l'efficacité de cette méthode reste dépendante de la qualité des données d'imagerie et des algorithmes de tractographie utilisés.

Face à l'hétérogénéité de la nomenclature des faisceaux de SB, Mandonnet et al. (2018) ont proposé une classification anatomique des faisceaux d'association. Organisée selon la localisation et l'orientation des fibres, cette classification distingue sept systèmes : cinq longitudinaux (supérieur, inférieur, moyen, basal et mésial) et deux transverses (antérieur et postérieur). Bien que prometteuse pour clarifier la nomenclature, cette proposition pourrait se heurter à la difficulté d'abandonner des termes historiquement utilisés, remplacés par de nouveaux noms (ex : SLS IV pour le faisceau arqué, ILS IV pour le faisceau unciné).

Dans la même optique de clarification et de classification, l'atlas du connectome structurel humain développé par Yeh et al. (2018) offre une cartographie exhaustive des connexions cérébrale. Construit à partir des données d'IRMd de 842 sujets, cet atlas identifie grâce à la tractographie et à l'expertise neuroanatomique, un total de 550 000 trajectoires de faisceaux de SB, regroupées en 10 faisceaux de projection, 11 faisceaux d'association, 3 faisceaux commissuraux, et incluant les voies du cervelet, du tronc cérébral et des nerfs crâniens. Le *HCP-842 tractography atlas* et les données associées sont disponibles sur le site en ligne (http://brain.labsolver.org).

Pour une analyse plus complète des faisceaux de SB, Bullock et al. (2022) ont passé en revue 21 faisceaux majeurs, en détaillant leur localisation, l'orientation des fibres, leurs connexions et leur reconstruction par IRMd. Leur étude explore également les implications fonctionnelles de ces faisceaux, leur rôle dans les troubles cognitifs et les possibilités de traitements par neuromodulation. En intégrant des données multimodales et inter-espèces (humains et primates), ils mettent en lumière les questions ouvertes dans le domaine de la connectivité cérébrale.

Complétant cette approche anatomique et fonctionnelle, Yeh et al. (2020) ont proposé une méthodologie pour quantifier les caractéristiques morphologiques des faisceaux de SB (longueur, surface, volume, etc.) à partir de données de tractographie d'IRMd. Leur travail, sans proposer de nouvelle classification, fournit des outils pour une analyse plus fine des faisceaux déjà identifiés. Leurs résultats montrent notamment une dominance gauche pour les faisceaux arqué, unciné, frontal oblique et le cingulum, une dominance droite pour les faisceaux fronto-occipital inférieur et faisceau longitudinal inférieur, et un profil de latéralisation mixte pour le faisceau longitudinal supérieur. De plus, ils observent une faible variabilité inter-individuelle pour les mesures de longueur, largeur et diamètre, mais une variabilité plus importante au niveau des zones d'innervation des faisceaux.

2.2.2 Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles des principaux faisceaux de substance blanche impliqués dans les fonctions cognitives

La section suivante apporte une description anatomique et fonctionnelle des principaux faisceaux de SB impliqués dans les fonctions cognitives (Bullock et al., 2022 ; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). La majorité d'entre eux correspondent à des faisceaux d'association, auxquels s'ajoute un faisceau de projection, le fornix et un faisceau commissural, le corps calleux.

Le Tableau 1 qui suit cette description synthétise les données anatomiques et fonctionnelles des principaux faisceaux de SB impliqués dans les fonctions cognitives. Chaque faisceau est illustré par trois vues.

Corps calleux

Le corps calleux (*Corpus Callosum* ou *CC*) relie les hémisphères cérébraux droit et gauche. Il implique les lobes frontal et pariétal et s'étend de la commissure antérieure à la commissure postérieure. Il est généralement segmenté en trois parties (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008) : une partie antérieure, le genou, reliant les régions préfrontales et orbitofrontales ; une

partie centrale, le corps, reliant les régions frontales précentrales et les lobes pariétaux ; une partie postérieure reliant d'une part les lobes occipitaux, le splenium et d'autre part les lobes temporaux, le tapetum. Les fibres du genou s'arquent vers l'avant pour former le forceps antérieur (ou *forceps minor*), tandis que celles du splenium forment le forceps postérieur (ou *forceps major*).

Le CC joue un rôle dans le transfert interhémisphérique d'informations, l'intégration des informations provenant d'un ou des deux hémisphères, la facilitation de certaines activités corticales et l'inhibition des fonctions corticales (Lavrador et al., 2019).

Fornix

Le fornix (Fx) est un faisceau de fibres en forme de « C », reliant l'hippocampe aux corps mamillaires, passant sous le CC (Senova et al., 2020 ; Bullock et al., 2022). Il peut être divisé en plusieurs segments : les piliers postérieurs (ou *crus*), qui émergent de l'hippocampe et convergent sous le splenium du CC pour former le corps du fornix. En descendant, ce dernier se divise en piliers antérieurs autour de la commissure antérieure, se dirigeant ensuite vers les corps mamillaires et d'autres régions hypothalamiques et thalamiques (Benear et al., 2020).

Composante essentielle du circuit de Papez, le fornix serait impliqué dans la régulation des émotions ainsi que dans l'apprentissage et la mémoire épisodique (Bullock et al., 2022, Benear et al., 2020). Plus récemment, Hodgetts et al. (2020) ont suggéré que le fornix jouerait un rôle dans l'apprentissage spatial.

Faisceau longitudinal supérieur

Le faisceau longitudinal supérieur (*Superior Longitudinal Fasciculus* ou *SLF)* est un important faisceau de fibres d'association reliant le lobe frontal aux lobes pariétal, temporal et occipital de l'hémisphère ipsilatéral. Le SLF est traditionnellement subdivisé en trois segments principaux (Wang et al., 2016, Janelle et al., 2022) : le SLF I (composante dorsale) relie le lobule pariétal supérieur aux gyri frontaux supérieur et moyen ; le SLF II (composante médiane) relie le lobule pariétal inférieur (y compris le gyrus supramarginal et le gyrus angulaire) au cortex préfrontal dorsolatéral ; le SLF III (composante ventrale) relie le gyrus supramarginal et l'opercule pariétal au gyrus précentral ventral et à la pars operculaire. Janelle et al. (2022) mentionnent également une quatrième partie, correspondant au faisceau arqué, dont l'inclusion dans le SLF reste controversée.

Etant donné ses connexions étendues, le SLF est impliqué dans plusieurs fonctions cognitives (Janelle et al., 2022) :

- Langage : Le SLF II et le SLF III, en particulier dans l'hémisphère gauche, joue un rôle important dans le traitement du langage, notamment dans les traitements phonologiques et sémantiques et la programmation motrice et syntaxique.
- Traitement visuo-spatial : les SLF I et II sont impliqués dans l'orientation de l'attention visuo-spatiale et la mémoire de travail spatiale
- Contrôle cognitif : Le SLF, contribue par ses connexions avec le cortex préfrontal aux fonctions exécutives comme la planification, la mémoire de travail et le contrôle inhibiteur
- Contrôle moteur : Le SLF est également impliqué dans la planification et l'exécution motrice, en particulier pour les mouvements complexes.

Les rôles fonctionnels du SLF sont encore à l'étude. Maldonado et al. (2011) remettent en question le rôle de ce faisceau dans le traitement sémantique, à partir d'études de stimulation électrique cérébrale en chirurgie éveillée. Janelle et al. (2022) soulignent l'absence de consensus concernant les différents segments de ce faisceau et la nécessité d'une nomenclature plus précise.

Faisceau arqué

Le faisceau arqué (*Arcuate Fasciculus* ou *AF*) est un faisceau latéral, composé de fibres courtes et longues. Il connecte les régions périsylviennes des lobes frontal, pariétal et temporal. L'AF se courbe autour du sillon latéral, reliant les aires corticales clés dans le langage (aire de Broca, aire de Wernicke, gyrus supramarginal et gyrus angulaire). L'AF peut être segmenté en trois parties : un segment central, long, reliant directement l'aire de Broca à l'aire de Wernicke ; deux segments courts, antérieur et postérieur, connectant les régions corticales adjacentes dans les lobes frontal et temporal (Bernard et al., 2019). Il existe des divergences concernant la relation entre l'AF et le SLF, certains les confondant (Le Minor et Dillenseger, 2019), d'autres auteurs le considérant comme une quatrième partie du SLF (Mandonnet et al., 2018), d'autres encore le décrivant comme un faisceau distinct (Yeh et al. 2018, Bernard et al., 2019).

Ce faisceau est marqué par une asymétrie importante, le volume de l'AF gauche étant environ deux fois plus important que celui de l'AF droit (Fernandez-Miranda et al., 2015).

L'AF gauche est principalement impliqué dans les fonctions cognitives liées au langage : répétition, production et compréhension du langage (Catani & Mesulam, 2008), traitements phonologiques et syntaxiques (Bernard et al., 2019). L'AF droit intervient dans le traitement visuo-spatial (Thiebaut de Schotten et al., 2016), les praxies et certains aspects du langage comme la prosodie ou la sémantique (Catani et al., 2007 ; Catani & Mesulam, 2008)

Cingulum

- Le cingulum (*Cingulum* ou *Cg*) est un important faisceau de SB, faisant partie du système limbique. Son nom, dérivé du latin « cingulum » signifiant « ceinture » reflète sa forme arquée autour du CC (Bubb et al., 2018). Il est composé de fibres d'association longues et de fibres courtes en U, établissant des connexions entre les lobes frontal, pariétal et temporal (Wu et al., 2016). Wu et al. (2016) identifient cinq voies juxtaposées (nommées *cingulum bundles* ou *CB*) : le CB-I prend son origine dans les cortex orbitofrontal et subrostral et se termine dans le précuneus et le cortex cingulaire rétrosplénial, en arquant autour du CC ; le CB-II prend son origine dans le gyrus parahippocampique, arque autour du splénium et se termine dans la partie médiale du gyrus frontal supérieur ; le CB-III est constitué de fibres plus longues, connectant le précuneus et le lobe pariétal supérieur au gyrus frontal supérieur ; le CB-IV est la sous-composante la plus petite, s'étendant du précuneus et du lobule pariétal supérieur au cortex prémoteur et à l'aire motrice supplémentaire ; le CB-V prend son origine dans le gyrus parahippocampique et se projette vers les lobes occipital et pariétal.

Cette subdivision en cinq composantes permet de systématiser la disposition tridimensionnelle des différents groupes de fibres : le CB-I est proche de la ligne médiane, adjacent au CC. Les CB-II, III et IV occupent différentes portions du cingulum au-dessus du CC, le CB-IV étant majoritairement en position supérieure. Enfin, le CB-V, exclusivement situé dans les lobes temporal et occipital, est la composante inférieure et la plus latérale (Maldonado et al., 2020).

Le cingulum, du fait de ses connexions multiples, est impliqué dans plusieurs fonctions cognitives :

- Fonctions exécutives telles que la planification, la prise d'inhibition, l'inhibition et la flexibilité (Torta & Cauda, 2011 ; Wu et al., 2016 ; Bubb et al., 2018 ; Maldonado et al., 2019)
- Mémoire épisodique verbale (Torta & Cauda, 2011 ; Wu et al., 2016) et visuelle (Maldonado et al., 2019)
- Régulation des émotions (Bubb et al., 2018 ; Torta & Cauda, 2011)
- Langage, notamment le traitement sémantique (Torta & Cauda, 2011)

Faisceau frontal oblique

Le faisceau frontal oblique (*Frontal Aslant Tract* ou *FAT*), identifié récemment, connecte le gyrus frontal supérieur, incluant l'aire motrice supplémentaire et l'aire prémotrice, au gyrus

frontal inférieur, incluant les aires de Broca (Catani et al., 2012 ; La Corte et al., 2021). Son trajet est oblique et se situe dans la SB du lobe frontal. Ce faisceau est bilatéral, avec une prédominance hémisphérique gauche.

Selon La Corte et al. (2021), le FAT serait impliqué dans :

- le langage (fluence verbale, initiation et inhibition verbales, productions de phrase et décision lexicale) ;
- l'initiation et la planification de mouvements, en particulier ceux liés à la parole (Kinoshita et al., 2015) ;
- l'attention, la mémoire de travail spatiale et les fonctions exécutives ;
- la communication sociale ;
- la perception de la musique.

En cas de perturbation, il peut être associé à un bégaiement (Moritz-Gasser, 2018) et à une baisse de la fluence verbale (Kinoshita et al., 2015).

Faisceau unciné

Le faisceau unciné (*Uncinate Fasciculus* ou *UF*) a une forme de crochet et connecte le lobe temporal antérieur au cortex préfrontal (Bullock et al., 2022). Catani et Thiebaut de Schotten (2008) le décrivent comme un faisceau ventral reliant le lobe temporal antérieur au cortex orbitofrontal médial et latéral, passant par l'insula. L'UF est considéré comme la principale voie de connexion entre la partie antérieure du lobe temporal et le cortex orbitofrontal et frontopolaire (Kierońska et al., 2020).

Il serait impliqué dans la mémoire épisodique, facilitant la communication entre les lobes frontaux et temporaux, le langage (notamment la compréhension sémantique) et les fonctions socio-émotionnelles, en particulier le traitement des émotions et les capacités d'empathie (Von der Heide et al., 2013 ; Kierońska et al., 2020). Von Der Heide et al. (2013) suggèrent que la fonction de l'UF est de permettre aux informations mnésiques d'influencer la valence pour la prise de décision (c'est-à-dire la valeur positive ou négative attribuée aux différentes options).

Faisceau longitudinal inférieur

Le faisceau longitudinal inférieur (*Inferior Longitudinal Fasciculus* ou *ILF*) est un faisceau ventral se projetant du lobe occipital antérieur, plus précisément des cortex visuel primaire, secondaire et associatif, vers le lobe temporal antérieur, incluant le pôle temporal, l'amygdale et l'hippocampe. Selon Catani et Thiebault de Schotten (2008), l'ILF est composé de fibres

longues et courtes en U. Panesar et al. (2018) ne considèrent pas les fibres courtes superficielles, cortico-corticales, comme faisant partie de l'ILF. Le corps principal de l'ILF est formé des branches fusiforme, linguale et occipitale dorsolatérale (Latini et al., 2017). Panesar et al. (2018) identifient quant à eux deux segments, ventral et dorsal, à partir de la terminaison postérieure du faisceau.

L'ILF serait impliqué dans le traitement visuel, notamment dans la reconnaissance des objets et des visages et l'identification des expressions faciales. Il jouerait également un rôle dans la mémoire épisodique visuelle et le traitement sémantique (Herbet et al., 2018 ; Latini et al., 2017).

Faisceau fronto-occipital inférieur

Le faisceau fronto-occipital inférieur (*Inferior Fronto-Occipital Fasciculus* ou *IFOF*) est un faisceau ventral connectant le lobe occipital ventral et le cortex orbitofrontal. Dans sa partie occipitale, l'IFOF est parallèle à l'ILF. En approchant du lobe temporal antérieur, les fibres de l'IFOF se regroupent et pénètrent dans la capsule externe, dorsalement aux fibres de l'UF (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008 ; Bullock et al., 2022).

Etant donné ses connexions avec le lobe occipital, l'IFOF pourrait jouer un rôle dans le traitement visuel (Bullock et al., 2022). Certains auteurs suggèrent un rôle de l'IFOF dans la lecture et l'attention (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). L'IFOF gauche interviendrait dans le traitement sémantique verbal et non-verbal et dans la conscience noétique, c'est-à-dire la conscience de soi et du monde extérieur (Almairac et al., 2015 ; Moritz-Gasser et al., 2013). Herbet et al. (2017) suggèrent l'existence d'un réseau bilatéral sous-tendant le système sémantique non-verbal.

Faisceau longitudinal moyen

Le faisceau longitudinal moyen (*Middle Longitudinal Fasciculus* ou *MdLF*) connecte le gyrus temporal supérieur et le pôle temporal dorsal principalement au gyrus angulaire et au lobule pariétal supérieur (Makris et al., 2013). Il se situe médialement et ventralement par rapport au SLF-II et à l'AF, supérieurement à l'IFOF et dorsalement à l'ILF (De Witt Hamer et al., 2011, Maldonado et al., 2013).

Initialement, Makris et al. (2009) ont suggéré un rôle du MdLF dans l'attention et le langage. Cependant, des études ultérieures ont remis en question cette hypothèse. Wang et al. (2013) ont notamment nuancé son implication dans le réseau du langage. De même, De Witt Hamer et al. (2011) et Menjot de Champfleur et al. (2013) proposent que le MdLF, plutôt que d'être une

voie principale du traitement du langage, participe à un réseau neurocognitif transmodal plus large, impliqué dans l'intégration de différentes modalités sensorielles et cognitives.

Faisceau occipital vertical

Le faisceau occipital vertical (*Vertical Occipital Fasciculus* ou *VOF*) connecte les cortex visuels dorsolatéral et ventrolatéral (Yeatman et al., 2014, Bullock et al., 2022) et se concentre principalement sur les connexions intra-occipitales. Il est situé latéralement au sillon calcarin et aux radiations optiques (Bullock et al., 2022).

Il jouerait un rôle dans la communication entre les régions ventrales, impliquées dans la perception des catégories visuelles (mots, visages, objets), et les régions dorsales, impliquées dans le contrôle des mouvements oculaires, de l'attention et de la perception du mouvement (Yeatman et al., 2014). La partie antérieure du VOF pourrait contribuer à la lecture experte en reliant les informations des mouvements oculaires aux représentations des formes des mots. La partie postérieure interviendrait dans le traitement des formes et de l'orientation spatiale.

Tableau 1. Description anatomo-fonctionnelle des principaux faisceaux de substance blanche impliqués dans les fonctions cognitives. Source des illustrations : Yeh et al. (2018) et http://brain.labsolver.org/

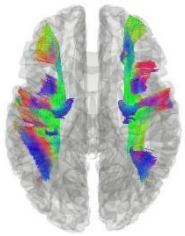
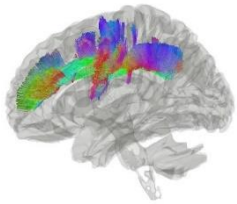
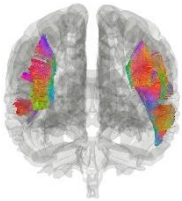
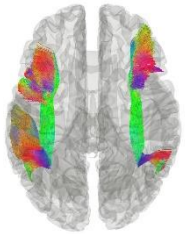
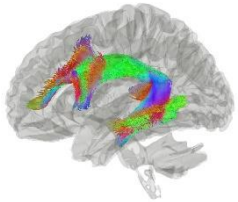
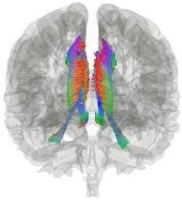
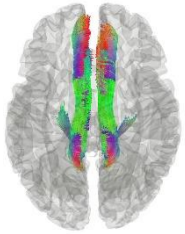
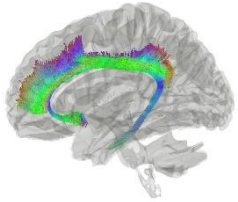
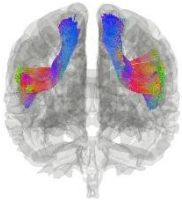
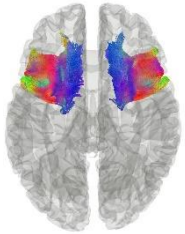
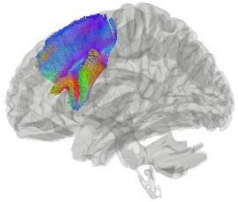
Faisceau	Vue coronale postérieure	Vue axiale supérieure	Vue sagittale gauche	Impliqué dans…
SLF Faisceau longitudinal supérieur *Superior Longitudinal Fasciculus*				Langage Traitement visuo-spatial Contrôle cognitif Contrôle moteur
AF Faisceau arqué *Arcuate Fasciculus*				Langage Traitement visuo-spatial Praxies
Cg Cingulum *Cingulum*				Fonctions exécutives Mémoire épisodique Régulation des émotions Langage
FAT Faisceau frontal oblique *Frontal Aslant Tract*				Langage Initiation et planification de mouvements Attention, Mémoire de travail Fonctions exécutives Perception de la musique

Tableau 1 (suite). Description anatomo-fonctionnelle des principaux faisceaux de substance blanche impliqués dans les fonctions cognitives. Source des illustrations : Yeh et al. (2018) et http://brain.labsolver.org/

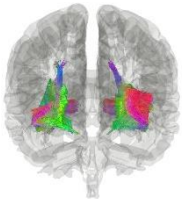
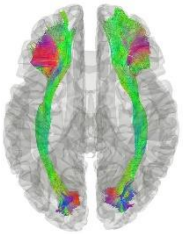
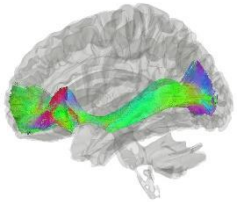
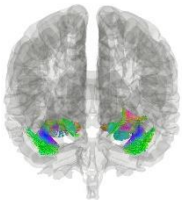
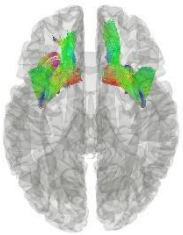
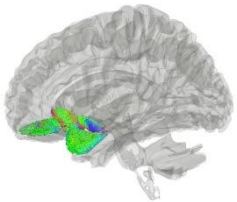
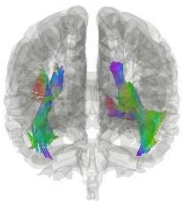
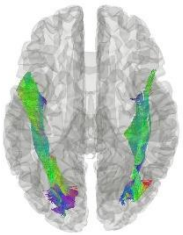
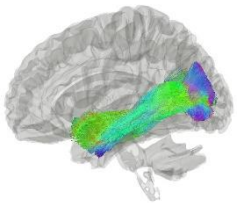
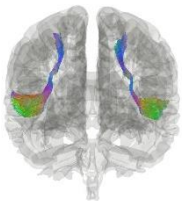
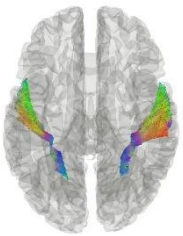
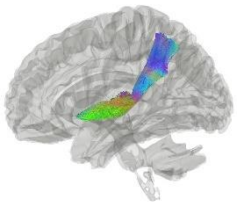
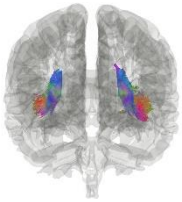
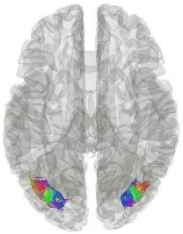
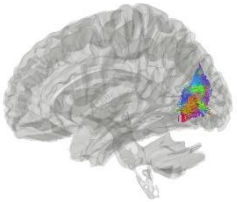
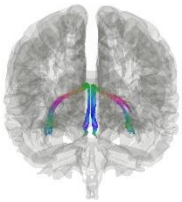
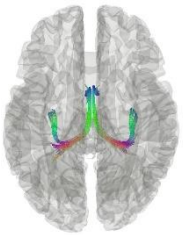
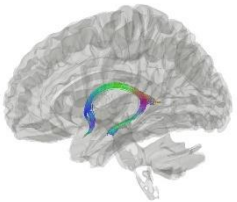
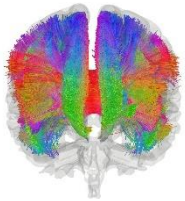
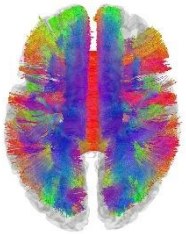
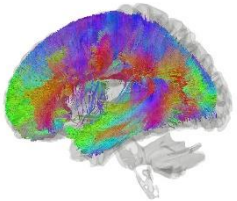
Faisceau	Vue coronale postérieure	Vue axiale supérieure	Vue sagittale gauche	Impliqué dans…
IFOF Faisceau fronto-occipital inférieur *Inferior Fronto-Occipital Fasciculus*				Traitement visuel Lecture Attention Langage Conscience noétique
UF Faisceau unciné *Uncinate Fasciculus*				Mémoire épisodique Langage Traitement des émotions Empathie
ILF Faisceau longitudinal inférieur *Inferior Longitudinal Fasciculus*				Traitement visuel Mémoire épisodique visuelle Langage
MdLF Faisceau longitudinal moyen *Middle Longitudinal Fasciculus*				Attention Langage Intégration multimodale sensorielle et cognitive

Tableau 1 (suite). Description anatomo-fonctionnelle des principaux faisceaux de substance blanche impliqués dans les fonctions cognitives. Source des illustrations : Yeh et al. (2018) et http://brain.labsolver.org/

Faisceau	Vue coronale postérieure	Vue axiale supérieure	Vue sagittale gauche	Impliqué dans…
VOF Faisceau occipital vertical *Vertical Occipital Fasciculus*				Perception visuelle Attention, contrôle oculomoteur Perception du mouvement
Fx Fornix *Fornix*				Mémoire épisodique Apprentissage Régulation des émotions
CC Corps calleux *Corpus Callosum*				Transfert hémisphérique d'informations Fonctions motrices, perceptives et cognitives

2.2.3 Vers une cartographie des liens entre substance blanche et substance grise : le Connectome cérébral humain

Sporns et al. (2005) furent les premiers à utiliser le terme de « connectome humain » pour décrire l'ensemble des éléments et connexions formant le cerveau humain. Ils soulignent alors son importance fondamentale en neurosciences cognitives et en neuropsychologie.

Depuis son introduction, plusieurs études récentes se sont attachées à créer une cartographie fonctionnelle des régions corticales et de la SB.

Yeh et al. (2021) soulignent l'importance de la théorie des graphes dans la majorité des recherches sur le connectome cérébral. Celle-ci correspond à un cadre d'analyse mathématique permettant de modéliser et de quantifier les caractéristiques topologiques des systèmes de réseaux. Ils illustrent ainsi les différentes étapes permettant d'établir une carte complète de connectivité à partir de l'analyse par la théorie des graphes (voir Figure 6).

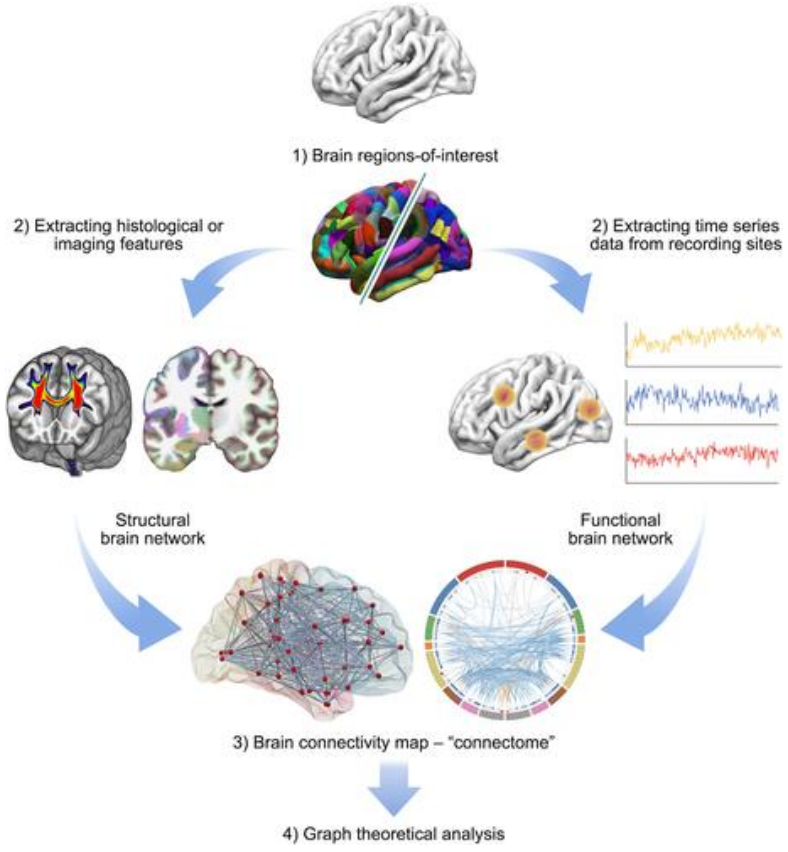


Fig 6. Aperçu général de l'application de l'analyse par la théorie des graphes à l'étude des réseaux cérébraux structurels (branche gauche) et fonctionnels (branche droite). Un réseau cérébral, ou connectome, est représenté par des nœuds (régions d'intérêt) et des arêtes (connexions entre les nœuds). La construction d'un connectome comporte quatre composantes essentielles : 1) Définition des nœuds 2) Définition des arêtes 3) construction du réseau à l'aide d'une matrice de connectivité 4) Analyse du réseau à l'aide de la théorie des graphes pour obtenir des mesures globales de sa topologie. Extrait de Yeh et al. (2021), Figure 1

En 2010, est créé le Human Connectome Project (HCP) conduit par le consortium WU-Minn HCP pour établir une cartographie détaillée des connectomes structurels et fonctionnels auprès d'une population de 1200 adultes en bonne santé (Van Essen et al., 2013 ; Rosen & Halgren, 2021), à partir de données d'IRM, IRMf et IRMd. Le HCP rend accessible ses données, méthodes et outils (https://www.humanconnectome.org/) et contribue ainsi depuis plus de dix ans à l'essor des recherches sur la connectivité cérébrale.

En 2021, Nozais et al. ont développé une technique, appelée « Functionnectome ». Cette méthode enrichit les analyses d'IRMf traditionnelles, en intégrant des informations sur la connectivité structurelle du cerveau et permet ainsi de mieux comprendre les interactions fonctionnelles entre les régions cérébrales distantes. Ils ont appliqué le « Functionnectome » aux volumes fonctionnels de la motricité, de la mémoire de travail et du langage de l'ensemble de données test-retest du HCP.

En 2022, Yeh poursuit les travaux initiés avec le connectome des faisceaux de SB (Yeh et al., 2018) en établissant un connectome tracto-régional, révélant les schémas de connexion entre les régions corticales et les voies de SB. Il a ainsi identifié des réseaux dorsaux, ventraux et limbiques en se basant sur les schémas de connexion entre les voies et les régions et a ainsi catégorisé les faisceaux de fibres des voies d'association selon 4 systèmes (voir Figure 7) : le système cingulaire (C, SLF I), le système ventral postérieur (UF, IFOF), le système ventral antérieur (MdLF, TPAT, VOF, ILF) et le système arqué (FAT, SLF II, SLF III, AF). Selon lui, 85 % des connexions sont consistantes d'un individu à l'autre, tandis que les 15% restant présentent des variations individuelles nécessitant une cartographie personnalisée.

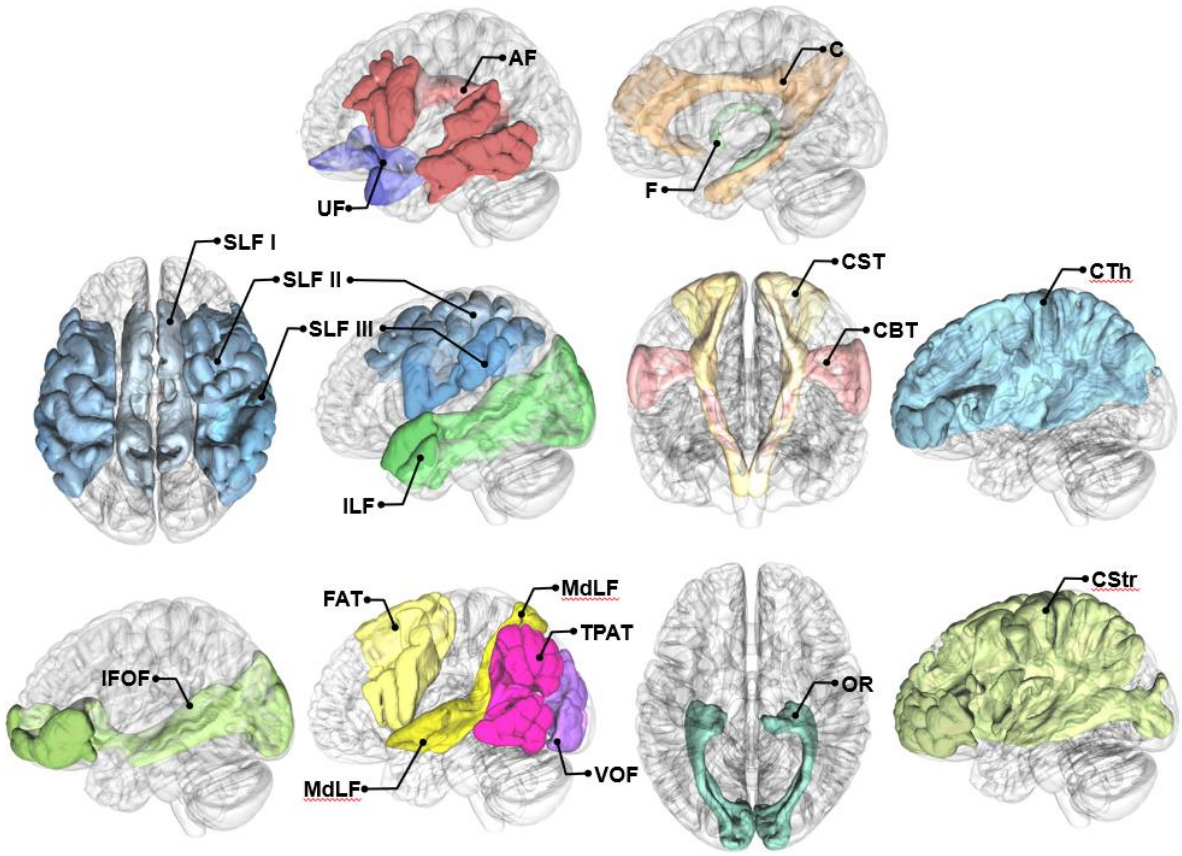


Fig 7. Connectome tracto-régional du cerveau humain (Yeh, 2022).
Faisceaux d'association : AF (Arcuate Fasciculus), C (Cingulum), FAT (Frontal Aslant Tract), IFOF (Inferior Fronto Occipital Fasciculus), ILF (Inferior Longitudinal Fasciculus), MdLF (Middle Longitudinal Fasciculus), SLF (Superior Longitudinal Fasciculus), TPAT (Temporo-Parietal Aslant Tract), UF (Uncinate Fasciculus), VOF (Vertical Occipital Fasciculus). **Faisceaux de projection :** CBT (Corticobulbar Tract), CStr (Corticostriatal Tract), CST (Cortico Spinal Tract), C Th (Cortico Thalamic Tract), F (Fornix), OR (Optic Radiations)

Enfin, contrairement aux études précédemment décrites, qui se basent principalement sur des techniques d'imagerie cérébrale, Sarubbo et al. (2020), ont utilisé une approche différente en utilisant la stimulation électrique directe. Ils ont réalisé un atlas cortical et sous-cortical des structures essentielles aux fonctions neuronales humaines, en associant en temps réel, lors de chirurgies éveillées, stimulations électriques directes et tâches cognitives (voir Tableaux 2 et 3 de Sarubbo et al., 2020 pour le détail des réponses fonctionnelles induites par la stimulation électrique directe).

2.3 Vieillissement et modifications de la connectivité de la substance blanche cérébrale

Le vieillissement normal est marqué par une diminution progressive de l'intégrité de la SB, observable par une réduction de la FA et une augmentation de la MD. Ces modifications reflètent principalement des altérations de la myéline, mises en évidence par une augmentation plus marquée de la diffusivité radiale par rapport à la diffusivité axiale (Bennett & Madden, 2014). Les études de DTI indiquent que la dégradation de la SB affecte particulièrement les

régions frontales du cerveau, connues pour leur rôle central dans des fonctions cognitives comme la mémoire ou les fonctions exécutives (Sullivan & Pfefferbaum, 2006). Ces modifications sont associées à une accumulation de liquide interstitiel ou intracellulaire, particulièrement marquée dans les fibres frontales, qui présentent une vulnérabilité accrue au vieillissement (Sullivan & Pfefferbaum, 2006).

Wiggins et al. (2019) ont également observé, chez des participants âgés de 60 à 85 ans, la présence de LA (représentant 1 % en moyenne de l'ensemble de la SB) dans les lobes frontal, pariétal et occipital, et de façon moins marquée dans le lobe temporal. Le déclin de la FA suit un gradient antéro-postérieur, avec une détérioration plus importante dans les régions frontales que dans les régions postérieures du cerveau. Les zones frontales, comme la région préfrontale ventromédiale et la SB préfrontale profonde, sont particulièrement sensibles à l'âge, et la FA y diminue plus rapidement que dans d'autres régions (Gunning-Dixon et al., 2009). Le CC présente également des altérations liées à l'âge, avec une vulnérabilité accrue des fibres moins myélinisées, notamment le genou et le rostrum. Un gradient antéro-postérieur est également observé au sein de ce faisceau, avec une relative préservation du splénium (Gunning-Dixon et al., 2009). Cependant, une étude récente nuance cette préservation, suggérant une dégradation des fibres pariétales et temporales du splénium, tandis que les fibres occipitales demeurent relativement intactes (Delvenne et al., 2021).

Concernant le volume de la SB, plusieurs études montrent une trajectoire non linéaire : le volume augmente durant l'enfance et l'adolescence, avant de diminuer à l'âge adulte, autour de 40 ans (Lebel et al., 2012). Liu et al. (2016) constatent une diminution progressive du volume de SB à partir de 50 ans, s'accentuant après 60 ans. Des variations régionales sont également rapportées au niveau du volume de SB. Par exemple, Farokhian et al. (2017) soulignent que les régions frontales et pariétales montrent les plus fortes réductions de volume liée à l'âge. Le CC, principal faisceau de fibres reliant les deux hémisphères cérébraux est également affecté.

L'hypothèse d'une rétrogénèse de la SB, qui postule que les fibres à myélinisation tardive sont plus vulnérables à la dégénérescence liée à l'âge reste discutée. Par exemple, Lebel et al. (2012), observent que certaines connexions fronto-temporales (Cg, UF, SLF) connaissent un développement et un déclin plus tardifs que d'autres, comme le CC et le fornix. Cependant, la faible proportion de participants très âgés dans l'étude limite l'interprétation pour cette tranche d'âge. Brickman et al. (2012) montrent une diminution de la fraction d'anisotropie et

une augmentation de la diffusivité radiale dans les faisceaux à myélinisation tardive (SLF et ILF) chez les individus plus âgés, corrélées avec un déclin cognitif.

Il existe également dans le vieillissement des variations interindividuelles significatives de la microstructure de la SB, même en l'absence de pathologie. Ces variations peuvent être liées à des facteurs démographiques (âge, genre), à des différences de performances cognitives, ou à des facteurs génétiques ou environnementaux (pour plus de détails, voir Scholz et al., 2014).

2.4 Relations entre connectivité cérébrale et fonctionnement cognitif au cours du vieillissement

Comment évoqué précédemment, le vieillissement entraîne des modifications cérébrales structurelles et fonctionnelles qui impactent les performances cognitives. En particulier, avec l'avancée en âge, un déclin est observé notamment au niveau de la vitesse de traitement, des fonctions exécutives, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique (Angel & Isingrini, 2015 ; Park et al., 2002 ; Salthouse, 1996). Ces changements cognitifs sont étroitement liés aux altérations précédemment décrites au niveau de la SG et de la SB (Morand et al., 2018 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009).

De nombreuses études ont exploré les liens entre les performances cognitives sensibles à l'âge et l'intégrité des faisceaux de SB, en s'appuyant sur des mesures morphométriques ou des indicateurs tels que la présence et la charge de leucoaraïose. Les techniques d'IRMd, qui mesurent des paramètres comme la FA ou la MD sont couramment employées pour évaluer cette intégrité. Une FA élevée, indicatrice d'une meilleure intégrité des fibres de SB, est souvent associée à des performances cognitives supérieures, en particulier dans les domaines de la mémoire, de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives (Scholz et al., 2014). En revanche, une augmentation de la MD, signe de dégradation des fibres, est associée à un déclin cognitif, notamment dans la mémoire de travail et les fonctions exécutives (Koten et al., 2023 ; Davis et al., 2009). Il a également été démontré que la leucoaraïose peut affecter les faisceaux frontaux, temporaux et pariétaux, et jouer un rôle important dans la variabilité interindividuelle du déclin cognitif lié à l'âge (Wiggins et al., 2019 ; Rizvi et al., 2020).

Récemment, Jauny et al. (2024) ont exploré les liens entre connectivité structurelle et connectivité fonctionnelle chez des personnes âgées en bonne santé, en utilisant des données d'IRMd, de MEG et des évaluations cognitives. Leurs résultats suggèrent que le niveau de similarité entre ces deux types de connectivité, notamment dans les régions pariétales et temporales, est lié aux performances cognitives. Ils proposent que les modifications de la

connectivité structurelle (par exemple la détérioration ou la réorganisation des fibres) influencent la réorganisation de la connectivité fonctionnelle, afin de maintenir les fonctions cognitives, en accord avec les concepts de maintien et compensation cérébrale. Cette étude met en avant l'intérêt potentiel du lien entre connectivité structurelle et fonctionnelle comme marqueur de la variabilité interindividuelle du vieillissement cérébral, tant normal que pathologique.

Ces marqueurs d'intégrité de la SB sont importants pour comprendre l'impact des modifications structurelles liées à l'âge sur les fonctions cognitives. Le vieillissement de la SB pourrait ainsi contribuer à un état de « déconnexion » cérébrale, se caractérisant par une réduction de la communication entre différentes régions du cerveau et pourrait expliquer certains déclins cognitifs liés à l'âge, comme la vitesse de traitement, les fonctions exécutives ou la mémoire (Gunning-Dixon et al., 2009 ; Bennett & Madden, 2014).

Vitesse de traitement

La vitesse de traitement décline avec l'âge, et l'intégrité de la SB joue un rôle important dans ce phénomène. Des études ont montré une association entre les altérations de la SB et la baisse de la vitesse de traitement au cours du vieillissement (Farokhian et al., 2017). Certains faisceaux, tels que le cingulum, le SLF et le CC, sont particulièrement impliqués dans cette fonction cognitive. Madden, Bennett et al. (2009) ont mis en évidence l'influence des altérations de la SB, notamment dans les régions frontales, sur la vitesse de traitement, suggérant que ces changements pourraient expliquer en partie les variations interindividuelles du déclin cognitif lié à l'âge. De plus, la microstructure des radiations thalamiques antérieures, un faisceau de projection, a été identifiée récemment comme un marqueur important de la performance en vitesse de traitement chez les personnes âgées (Ferris et al., 2022). Enfin, la présence de lésions de SB dans les régions frontales est particulièrement corrélée à la baisse de la vitesse de traitement, soulignant l'importance de la localisation des lésions dans le déclin cognitif (Wiggins et al., 2019).

Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont particulièrement vulnérables aux altérations de la SB liées au vieillissement. Le déclin de ces fonctions est associé à l'altération de faisceaux frontaux et pariétaux, notamment le CC, l'UF, le SLF et l'ILF (Morand et al., 2018).

Plusieurs études ont exploré les liens spécifiques entre l'intégrité de certains faisceaux et des composantes des fonctions exécutives. Madden, Splaniol et al. (2009) ont démontré un effet

médiateur de la FA dans le CC (genou et splénium) dans la relation entre l'âge et la flexibilité cognitive. L'intégrité des faisceaux antérieurs, tels que le genou du CC et l'UF, mesurée notamment par la FA, est également corrélée à la performance dans des tâches exécutives (Davis et al., 2009). Une étude de Gold et al. (2010) a révélé une association entre des temps de réaction plus lents dans des tâches de flexibilité et une FA réduite dans le SLF gauche, indépendamment de l'âge. Concernant l'inhibition, Morand et al. (2018) ont montré un lien entre cette capacité et l'intégrité du genou du CC et du SLF. Enfin, Voineskos et al. (2012) ont observé une association entre le déclin des fonctions exécutives et une moindre intégrité du splénium du CC.

Mémoire

La mémoire épisodique, particulièrement sensible au vieillissement, est liée à l'intégrité des structures temporales, notamment l'hippocampe et le cortex entorhinal. Si certaines études ont montré une corrélation positive entre le volume de ces structures et les performances mnésiques chez les personnes âgées (Rosen et al., 2003), d'autres n'ont pas trouvé de lien direct, suggérant plutôt qu'une réduction du volume du cortex entorhinal au cours du temps pourrait prédire un déclin de la mémoire épisodique (Rodrigue & Raz, 2004).

L'intégration de certains faisceaux de SB, tels que l'UF, le SLF et le fornix, joue également un rôle important dans la mémoire épisodique. L'altération de ces faisceaux temporaux est associée à un déclin mnésique (Morand et al., 2018). De plus, un volume accru de lésions de SB dans les faisceaux d'association est corrélé à de faibles performances en mémoire épisodique (Rizvi et al., 2020). L'intégrité des faisceaux postérieurs, incluant le cingulum, l'ILF et le splénium du CC, mesurée par la FA et la diffusivité radiale, pourrait également être associée aux performances dans des tâches de mémoire épisodique visuelle (Davis et al., 2009).

La mémoire de travail est influencée par l'intégrité des faisceaux comme l'UF et le cingulum (Morand et al., 2018). Des études ont montré une association entre les mesures de FA et de MD dans ces faisceaux et la performance en mémoire de travail, avec un déclin plus marqué chez les personnes âgées (Davis et al., 2009). Koten et al. (2023) ont étudié la relation causale entre vieillissement de la SB et le déclin cognitif. Leur modèle principal suggère une influence indépendante de l'âge sur la SB et la mémoire de travail.

Enfin, d'autres fonctions cognitives sont liées à l'intégrité de faisceaux spécifiques dans le vieillissement. La précision visuomotrice est associée à l'intégrité de l'ILF, tandis que l'IFOF est impliqué dans les capacités visuo-spatiales (Voineskos et al., 2012).

PROBLEMATIQUE GENERALE

Le vieillissement cérébral s'accompagne de modifications structurales, caractérisées par une atrophie de la SG et de la SB, ainsi qu'une augmentation de la leucoaraïose (Gunning-Dixon et al., 2009 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009). Ces altérations sont associées à des déclins cognitifs, affectant particulièrement la vitesse de traitement, les fonctions exécutives (Ferguson et al., 2021 ; Salthouse, 2019), la mémoire épisodique (Park & Reuter-Lorenz, 2009 ; Goh et al., 2012) et les capacités visuo-spatiales (Park et al., 2002).

Plusieurs modèles tentent d'expliquer ces changements neurocognitifs. Certains suggèrent que ces changements suivent un gradient antéro-postérieur, avec une vulnérabilité plus marquée des régions antérieures. Un déplacement du recrutement neuronal des régions postérieures vers les régions antérieures est proposé pour compenser les déclins perceptifs (modèle PASA, Davis et al., 2008). Il existerait également une réduction de la latéralisation dans les régions préfrontales se manifesteraient lors de tâches cognitives (modèle HAROLD, Cabeza, 2002), et une suractivité compensatoire de certaines régions cérébrales pourrait contribuer à maintenir des performances cognitives (modèle CRUNCH, Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Enfin, la plasticité cérébrale, modulée par la réserve cognitive (Stern et al., 2023), permettrait au cerveau vieillissant de créer des circuits neuronaux alternatifs pour préserver les fonctions cognitives malgré le vieillissement (Park & Reuter-Lorenz, 2009 ; Reuter-Lorenz & Park, 2014).

L'hétérogénéité du vieillissement neurocognitif est influencée par divers facteurs contribuant à la réserve cognitive, tels que les expériences de vie, l'activité physique ou intellectuelle et l'éducation, qui favorisent la plasticité cérébrale et la neuroprotection. Le genre et la santé vasculaire jouent également un rôle dans cette variabilité individuelle (Amieva, 2018 ; Nogueira et al., 2022 ; Stern, 2009).

La population des 80 ans et plus connaît une croissance démographique rapide. Elle représente actuellement 6,2 % de la population et devrait doubler d'ici 2070 (Eurostat, 2022). Cette augmentation démographique s'accompagne d'une prévalence accrue des troubles neuroévolutifs, tels que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, touchant 15% des plus de 80 ans et 30 % des plus de 90 ans (Gil, 2018, p.420). Les retards dans le diagnostic et le faible taux de consultation spécialisées chez les personnes très âgées compliquent la prise en charge de ces troubles (Helmer et al., 2008), d'où l'importance de distinguer, sur le plan cérébral et cognitif, le vieillissement normal du vieillissement pathologique.

L’évaluation neuropsychologique des personnes très âgées nécessite des outils adaptés à leurs spécificités, notamment la présence fréquente de comorbidités, de déficits sensoriels et d’une grande fatigabilité (Giulioli & Amieva, 2016). Un manque d’outils d’évaluation récents, tenant compte de facteurs tels que l’âge avancé, le genre et le niveau d’éducation, est actuellement constaté.

Le développement des techniques d’imagerie, telles que l’IRM de diffusion et la tractographie, permet aujourd’hui d’étudier de façon approfondie la connectivité cérébrale. Les modifications structurelles du cerveau liées au vieillissement peuvent être mieux appréhendées grâce à la reconstruction et à l’analyse des faisceaux de fibres de SB. La structure de la SB montre une variabilité interindividuelle, même en l’absence de pathologie, influencée par des facteurs démographiques (âge, genre), les performances cognitives, ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux (Scholz et al., 2014). Néanmoins, le vieillissement s’accompagne généralement d’une diminution progressive de l’intégrité de la SB, caractérisée par une réduction de la FA et une augmentation de la MD (Bennett & Madden, 2014), particulièrement marquée dans les régions frontales (Sullivan & Pfefferbaum, 2006).

De nombreuses études ont établi des corrélations entre l’intégrité de la SB et les performances cognitives. Une FA élevée, reflétant une meilleure intégrité des fibres, est associée à de meilleures performances cognitives, notamment dans les domaines de la mémoire, de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives (Scholz et al., 2014). A l’inverse, une MD élevée, signe de dégradation des fibres, est corrélée à un déclin, affectant particulièrement la mémoire de travail et les fonctions exécutives (Koten et al., 2023 ; Davis et al., 2009). Cette dégradation de la SB peut conduire à une « déconnexion » cérébrale, perturbant la communication interrégionale et contribuant au déclin cognitif lié à l’âge (Gunning-Dixon et al., 2009 ; Bennett & Madden, 2014).

La plupart des études sur la connectivité cérébrale et ses liens avec la cognition dans le vieillissement se concentrent sur des populations plus jeunes, excluant les personnes de plus de plus de 80 ans (Anatürk et al, 2020 ; Davis et al., 2009 ; Gold et al., 2010 ; Rosen et al., 2003 ; Rodrigue & Raz, 2004 ; Sullivan & Pfefferbaum, 2006 ; Voineskos et al., 2009). Cette lacune limite actuellement notre compréhension des mécanismes de la connectivité dans le très grand âge.

Cette thèse a pour objectif d'étudier le fonctionnement neurocognitif des personnes très âgées (80 ans et plus), et d'explorer les liens entre l'intégrité de la SB et les performances cognitives. Ce travail s'articule autour de deux études.

La première étude vise à caractériser les performances cognitives de cette population et à établir des normes neuropsychologiques spécifiques aux personnes de plus de 80 ans en France. Compte tenu des spécificités de ce groupe d'âge, il est important de disposer de repères précis pour évaluer les fonctions cognitives, tenant compte des facteurs démographiques tels que le genre ou le niveau d'éducation. Nous nous attendons à des déclins cognitifs plus marqués dans les domaines de la vitesse de traitement, des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique, comparativement aux normes établies pour des populations âgées plus jeunes. Nous supposons également l'existence d'effets de genre et de niveau d'éducation sur la variabilité des performances cognitives. Cette étude repose sur une évaluation neuropsychologique complète couvrant divers domaines cognitifs (langage, mémoire, vitesse de traitement, fonctions exécutives, capacités visuo-spatiales, praxies) auprès d'un échantillon de personnes âgées de plus de 80 ans, sans troubles cognitifs majeurs. Les données permettront d'analyser l'influence du genre et du niveau d'éducation sur les scores obtenus.

La deuxième étude a pour but d'explorer les liens entre l'intégrité de la SB et les performances cognitives chez les personnes âgées de 80 ans et plus. En utilisant l'imagerie du tenseur de diffusion et la tractographie, nous chercherons à identifier les caractéristiques de la SB qui associées aux performances dans des domaines cognitifs spécifiques, tels que la mémoire, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement et les capacités visuo-spatiales. Deux hypothèses principales guident cette étude. Premièrement, nous nous attendons à observer une corrélation entre l'âge et les mesures d'intégrité de la SB, telles que la FA, la MD et la LA, avec une variabilité potentielle entre les faisceaux de SB et entre les participants. Deuxièmement, nous supposons qu'une meilleure intégrité de la SB sera associée à de meilleures performances cognitives. Cette étude repose sur la reconstruction des principaux de faisceaux de SB et l'extraction de leurs caractéristiques microstructurales. Les données d'imagerie seront corrélées aux scores obtenus aux évaluations neuropsychologiques. La population étudiée comprendra des individus âgés de 80 ans et plus, sans cognitifs majeurs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodologie générale

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude multicentrique FIBRATLAS, financée par l'Agence Nationale de la Recherche (https://anr.fr/Projet-ANR-14-CE17-0015) et portée par le Pr Destrieux (CHU Tours, UMR Inserm 1253, iBraiN).

Le projet FIBRATLAS vise à valider la tractographie IRM de la SB en comparant les données obtenues *in vivo* et *ex vivo* à la dissection, ainsi qu'à constituer une base de données regroupant des données neuroanatomiques et neuropsychologiques pour une même cohorte. L'objectif est également d'étudier les corrélations entre données neuropsychologiques et lésions de SB découvertes dans la population étudiée.

Les participants inclus dans l'étude FIBRATLAS sont âgés de 82 ans et plus, inscrits préalablement au registre de don du corps à la Science et ne présentent pas de détérioration cognitive majeure (IADL[1] supérieur ou égal à 4), ni d'antécédents ou de maladie neurologique ou neurochirurgicale évolutive (à l'exclusion des pathologiques rachidiennes dégénératives ou traumatiques), ni d'hypertension artérielle, de diabète ou de dyslipidémie non contrôlée.

L'inclusion s'est étendue d'octobre 2015 à février 2021 dans 6 centres d'investigation clinique ou de centres hospitaliers (Amiens, Angers, Brest, Lyon, Nancy, Rennes et Tours) et a permis de constituer une cohorte de 134 participants, âgés de 82 à 94 ans, composée de 72 femmes et 62 ans. Parmi ceux-ci, 20 sont décédés, conduisant à une dissection de leur cerveau et à la réalisation d'IRM *ex vivo*.

Après inclusion, les participants ont passé une IRM, avec plusieurs séquences (cartographie B_0, FLAIR, Imagerie anatomique 3D T1 et IRMd), une évaluation neuropsychologique dans les 45 jours suivant l'inclusion, portant sur plusieurs domaines cognitifs (état global, langage, mémoire, capacités visuo-spatiales, fonctions exécutives, attention et vitesse de traitement, praxies), ainsi qu'une évaluation de symptômes de dépression, à l'aide de la MADRS (Montgomery and Asberg, 1979).

[1] IADL: Instrumental Activities of Daily Living Scale, Lawton & Brody (1969)

Paramètres d'imagerie

Après inclusion, les participants ont passé une IRM, avec plusieurs séquences (cartographie B_0, FLAIR, Imagerie anatomique 3D T1 et IRMd),

Les paramètres d'acquisition pour l'examen IRM étaient les suivants :

- Cartographie B0 : FOV 256x256 mm ; matrice 64x64 ; coupes jointes de 4 mm ; TR 800 ms ; TE 4,92/7,38 md ; NEX = 1 ;
- FLAIR : FOV 256x256 mm ; matrice 256x256 ; coupes axiales de 5 mm/2,5 mm ; direction de phase R/L ; NEX = 1 ; TR 9000/5200 ms ; TE 95/106 ms ; TI 2500 ms
- Images anatomiques T1 en 3D : matrice 256x256 ; taille du voxel = 1x1x1 mm ; TR 2300 ms ; TE 2,98 ms ; TI 900 ms ; NEX = 1 ; angle 9° ; direction de phase A/P ;
- Imagerie de diffusion : FOV = 256x256 ; taille des voxels : 2x2x2 ; schéma de diffusion à plusieurs couches : 21 directions avec b=300 s/mm^2 ; 25 directions avec b=1200 s/m^2 ; 60 directions avec b=2700 s/mm^2 ; résolution en plan de 2 mm ; épaisseur des coupes de 2 mm

Evaluation neuropsychologique

Le niveau cognitif global a été évalué en utilisant la version française du MMSE (Kalafat et al., 2003).

Le langage a été évalué à l'aide du test de dénomination orales DO 80 (Deloche & Hannequin, 1997), avec auto-correction spontanée acceptée, notation stricte et sans contrainte de temps.

La mémoire épisodique a été évaluée sous deux modalités. Pour la mémoire épisodique verbale, a été utilisé le RL-RI 16 (adaptation française de Van der Linden et al., 2004), avec rappel immédiat, rappels libres et indicés, reconnaissance et rappel différé libre et indicé après 20 minutes. La mémoire visuelle a été évaluée à l'aide du DMS-48 (Barbeau et al., 2004). L'évaluation comprend une tâche de reconnaissance immédiate après phase d'encodage, suivie d'une tâche de reconnaissance différée présentée une heure plus tard.

Les capacités visuo-spatiales ont été évaluées à l'aide du la Figure de Rey, en copie, reproduction immédiate et rappel différé après 20 minutes (voir Fastenau et al., 1999 pour description).

Pour évaluer l'attention et les fonctions exécutives, des tests adaptés en français et standardisés par le GREFEX (Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions exécutives) ont été utilisés (Meulemans, 2008 ; Roussel & Godefroy, 2008). Les tests de fluence verbale, le test

de Stroop et les Parties A et B du TMT ont été administrés, ainsi que le subtest de Mémoire de Chiffres de la WAIS-IV (Wechsler, 2011).

La vitesse de traitement a été mesurée à l'aide du subtest de Code de la WAIS-IV (Wechsler, 2011).

Enfin, les praxies gestuelles ont été évaluées à l'aide de la Batterie de Mahieux-Laurent, qui comprend des gestes symboliques et non significatifs ainsi que des mimes d'actions (Mahieux-Laurent et al., 2009).

La Figure 8 présente l'ordre des tests, les consignes pour chacun des tests sont présentées en annexe.

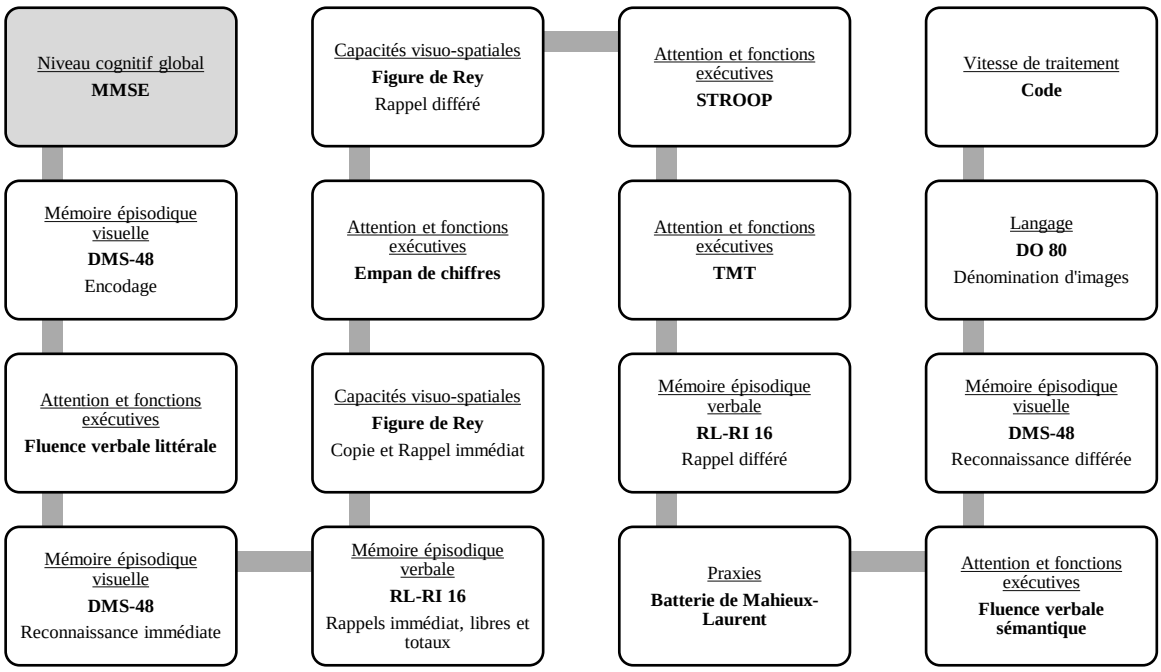


Fig 8. Domaines évalués et ordre de présentation des tests réalisés dans le cadre d'évaluation neuropsychologique, lors de l'inclusion dans l'étude FIBRATLAS.

Etude 1 : Etude du fonctionnement cognitif chez le sujet très âgé à partir de la cohorte FIBRATLAS

Cette étude a fait l'objet d'une publication en 2024 dans le *Journal of International Neuropsychological Society*[2]. Nous en détaillons ci-dessous les principaux éléments, ainsi que l'article dans sa forme publiée.

Introduction

Avec le vieillissement démographique en France (plus de 4,1 millions de personnes âgées de plus de 80 ans), il est important de distinguer le vieillissement pathologique du vieillissement normal. Les maladies neurodégénératives affectent une proportion croissante de la population âgée (15% des personnes de plus de 80 ans), ce qui nécessite des outils spécifiques pour évaluer les fonctions cognitives dans ce groupe d'âge.

L'objectif de cette étude est d'examiner les fonctions cognitives dans le grand âge et de fournir des normes neuropsychologiques adaptées aux personnes de plus de 80 ans en France, en tenant compte d'éventuels effets d'éducation et de genre.

Méthode

Participants

Les participants ont été recrutés dans le cadre du projet FIBRATLAS. Ils étaient âgés de 82 ans et plus, sans troubles cognitifs majeurs ni antécédents neurologiques ou neurochirurgicaux, et étaient autonomes dans la vie quotidienne (IADL ≥ 4). Parmi les 134 participants de la cohorte FIBRATLAS, 126 ont passé une évaluation neuropsychologique complète.

Pour notre étude en population normale, nous avons ajouté un critère d'exclusion en prenant en compte l'évaluation cognitive globale réalisée à l'aide du MMSE lors de l'inclusion dans la cohorte FIBRATLAS. Ainsi nous avons exclu les participants dont le score au MMSE se situait au 5ème percentile ou en dessous, selon les normes françaises ajustées à leur niveau d'éducation (normes de Kalafat et al., 2003).

Les seuils spécifiques du MMSE en fonction du niveau d'éducation étaient les suivants :

- Pas de diplôme : score ≤ 21
- Certificat d'Etudes Primaires (CEP) : score ≤ 22

[2] Sizaret E., Brachet M., Launay A., Destrieux C., Zemmoura I., & Angel L. (2024) Norms for neuropsychological tests in cognitively healthy French oldest old adults. Journal of the International Neuropsychological Society, 1–15, https://doi.org/10.1017/S1355617724000390

- Brevet, Certificat d'Aptitudes Professionnelles (CAP) : score ≤ 24
- Bac, études supérieures : score ≤ 26

En raison de ces critères, 19 participants ont été exclus en raison de scores indiquant un risque de déficit cognitif. Le groupe final de 107 participants a été retenu pour les analyses neuropsychologiques, et a été réparti selon le genre et le niveau d'éducation.

Les caractéristiques principales des participants sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des participants de l'Etude 1

	Genre	Education	N	Moyenne	Médiane	ET	Min.	Max.
Age	Femmes	Educ -	31	86.6	86.4	3.31	82.0	93.7
		Educ +	25	84.6	83.4	2.85	82.0	92.6
	Hommes	Educ -	24	85.1	83.6	3.54	82.0	94.5
		Educ +	27	84.2	82.9	2.46	82.0	91.3
	Total		**107**	**85.2**	**83.9**	**3.17**	**82.0**	**94.5**
MMSE	Femmes	Educ -	31	26.4	26	2.17	23	30
		Educ +	25	28.3	29	1.44	25	30
	Hommes	Educ -	24	26.9	27.0	1.79	24	30
		Educ +	27	27.9	28	1.17	25	30
	Total		**107**	**27.4**	**27**	**1.85**	**23**	**30**
MADRS	Femmes	Educ -	29	8.62	5	9.30	0	36
		Educ +	25	5.44	5	4.54	0	15
	Hommes	Educ -	24	6.13	4.5	6.62	0	24
		Educ +	27	3.26	2	4.74	0	21
	Total		**105**	**5.91**	**4**	**6.88**	**0**	**36**
Conditions médicales associées	Diabète		9					
	Hypertension		64					
	Hypercholestérolémie		40					

Notes : Educ - = inférieur ou égal à 9 années de scolarisation ; Educ + = supérieur à 9 années de scolarisation ; ET = Ecart-Type ; MMSE = Mini-Mental State Examination ; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Evaluation neuropsychologique

Les participants ont passé une évaluation neuropsychologique couvrant plusieurs fonctions cognitives :

- Langage : évalué par la DO 80
- Mémoire épisodique
    - Verbale : évaluée par le RL-RI 16 (correspondant à la dénomination anglophone FCSRT dans l'article, pour *Free and Cued Selective Reminding Test*)
    - Visuelle : évaluée par le DMS-48

- Fonctions exécutives et attention : évaluées par les tests de Stroop, TMT et les tâches de fluence verbale
- Vitesse de traitement :
- Capacités visuo-spatiales : évaluées par la Figure de Rey (RCFT pour *Rey Complex Figure Test* dans l'article)
- Praxies : évaluées par la Batterie de Mahieux-Laurent (*MLB* pour *Mahieux-Laurent Battery*)

Les tests ont été administrés en une seule séance. Les scores recueillis dans chacun des six centres ont d'abord été analysés en fonction des écarts attendus par rapport aux normes existantes, afin d'identifier d'éventuels scores extrêmes ou aberrants. Ces scores ont ensuite fait l'objet d'une vérification supplémentaire auprès des centres concernés, afin d'obtenir des informations complémentaires sur les conditions de passation ou de corriger d'éventuelles erreurs de saisie.

Analyses statistiques

L'objectif principal de l'analyse statistique était de déterminer les effets des variables de genre (homme vs femme) et de niveau d'éducation (Educ – vs Educ +) sur les performances cognitives des participants dans plusieurs domaines cognitifs.

Afin d'évaluer les différences entre les groupes, différents tests statistiques ont été réalisés. Des tests paramétriques et non-paramétriques ont été utilisés selon la distribution des données pour évaluer les différences entre les groupes. Pour évaluer l'importance des différences entre les groupes, plusieurs indices d'effet de taille ont été utilisés : le *d* de Cohen pour les tests paramétriques et la corrélation bisériale de rang (r_{rb}) pour les tests non paramétriques.

Pour chaque test neuropsychologique, les résultats ont été présentés sous forme de scores percentiles (5ème, 10ème, 25ème, 75ème, 90ème et 95ème).

Les analyses ont été conduites pour examiner :

- Les différences entre les genres au sein d'un même niveau d'éducation (par exemple, Hommes Educ- vs Femmes Educ -)
- Les différences entre les niveaux d'éducation au sein d'un même genre (par exemple, Hommes Educ - vs Homes Educ +)
- Comparaison générale des quatre sous-groupes : Hommes Educ -, Hommes Educ +, Femmes Educ -, Femmes Educ +

Résultats

Premièrement, les résultats montrent un effet du niveau d'éducation : les participants ayant un niveau d'éducation plus faible ont obtenu de moins bons résultats que ceux ayant un niveau d'éducation plus élevé dans plusieurs domaines, notamment en mémoire épisodique verbale (moins bonnes performances dans les rappels libres et indicés), au niveau des fonctions exécutives (temps de complétion plus long pour le TMT et scores plus bas pour les tests de fluence verbale) et en vitesse de traitement (moins bonnes performances au Code).

Il existe également des différences de genre : les femmes ont obtenu de meilleures performances en mémoire épisodique verbale (meilleurs résultats en rappel libre et indicé au RL-RI 16). A l'inverse, les hommes ont eu de meilleures performances dans les tâches visuo-spatiales (copie de la Figure de Rey).

En général, les participants ont montré des performances inférieures dans les tâches de mémoire épisodique verbale, avec des résultats en deçà des normes établies pour les populations moins avancées en âge. Ils ont également été plus lents à accomplir des tâches exécutives comme les tests de fluence verbale ou le TMT.

Discussion

L'étude souligne l'importance des facteurs d'éducation et de genre dans les performances cognitives des adultes très âgés. Les participants ayant un niveau d'éducation obtiennent de meilleurs résultats aux tests cognitifs, en particulier dans les domaines de la mémoire, de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse de la réserve cognitive, selon laquelle un niveau d'éducation plus élevé aide à mieux compenser les effets du vieillissement cognitif. Les différences de genre sont également notables, avec des performances supérieures des femmes dans les tâches verbales, tandis que les hommes se distinguent dans les tâches visuo-constructives.

L'étude présente certaines limites, notamment en ce qui concerne la taille relativement modeste de l'échantillon et la sous-représentation des groupes d'âge les plus avancés. Par ailleurs, elle n'intègre pas certains facteurs pertinents pour le vieillissement tels que les habitudes de vie, les antécédents médicaux et les comorbidités. Malgré ces limites, l'étude contribue de manière significative au développement de normes spécifiques pour les personnes de plus de 80 ans, en tenant compte des différences individuelles. Ces normes permettront aux cliniciens de mieux adapter les bilans neuropsychologiques à cette population en plein expansion.

Journal of the International Neuropsychological Society (2024), 1–15
doi:10.1017/S1355617724000390

Research Article

Norms for neuropsychological tests in cognitively healthy French oldest old adults

Eva Sizaret[1,2], Maxime Brachet[3], Alix Launay[2,3], Christophe Destrieux[1,4], Ilyess Zemmoura[1,4], Lucie Angel[2] and the FIBRATLAS Consortium

[1]UMR 1253 iBraiN, Université de Tours, Inserm, Tours, France, [2]UMR 7295 CeRCA, Université de Tours, Université de Poitiers, CNRS, Tours, France, [3]CMRR, CHRU de Tours, Tours, France and [4]Service de Neurochirurgie, CHRU de Tours, Tours, France

Abstract

Objective: Normal aging often leads to cognitive decline, and oldest old people, over 80 years old, have a 15% risk of developing neurodegenerative diseases. Therefore, it is important to have appropriate tools to assess cognitive function in old age. The study aimed to provide new norms for neuropsychological tests used to evaluate the cognitive abilities in people aged 80 years and older in France, focusing on the impact of education and gender differences. **Method:** 107 healthy participants with an average age of 85.2 years, with no neurological history or major cognitive deficits were included. A comprehensive neuropsychological assessment was performed, covering several cognitive functions such as memory, visuospatial abilities, executive functions, attention, processing speed, and praxis. **Results:** Individuals with lower levels of education performed poorly on some tests and took longer to complete. Gender differences were observed, with women outperforming men in verbal episodic memory, while men showed better performance in visuoconstructive tasks. The participants showed lower performance in verbal episodic memory compared to norms established in previous French studies. In relation to executive functions, participants were slower to perform complex tasks than participants in previous studies. **Conclusion:** This study provides cognitive norms specifically adapted to the oldest old population, which differ from established norms for younger aging adults. It highlights the importance of including these norms in future clinical and scientific investigations. The findings underscore the importance of education on cognitive abilities and emphasize the need to consider gender differences when assessing cognitive functions in aging populations.

Keywords: Old age; cognitive function; normative data; neuropsychological tests; memory; executive function

(Received 23 September 2023; final revision 23 June 2024; accepted 25 June 2024)

Introduction

The demographic of the aging population in France, particularly those aged over 80, is significant and growing. According to Eurostat (2022), there are currently over 4.1 million people over 80 in France, accounting for 6.2% of the total population (Eurostat, 2022). It is projected that the number of people over 80 will double by 2070 making up 1 in 8 people in the country. Neurodegenerative diseases affect 6.4% of the population. Their prevalence increases with age, from 1.2% between 65 and 69 years, to 15% after 80 years and almost 30% after 90 years old (Gil, 2018).

The importance of recent cognitive function standards in the oldest old population lies in its ability to distinguish between pathological aging and successful or normal aging, as defined by Hartley et al. (2018). A comprehensive neuropsychological assessment also enables better tailoring of interventions to individuals in need.

Normal aging causes changes in cognitive functions (Angel & Isingrini, 2015; Braver & West, 2008; Cabeza et al., 2016; Goh et al., 2012; Park & Reuter-Lorenz, 2009). Salthouse (2019) reported that declines in episodic memory and reasoning skills accelerate around the age of 65. Processing speed declines linearly from the 30s, while vocabulary decline is less pronounced. Procedural memory is resistant to cognitive aging.

Several studies have investigated the impact of individual factors, such as education level and gender, on cognitive performance in old age. Research consistently shows a positive correlation between higher education and better cognitive performance among older individuals (Fletcher et al., 2021; Grasset et al., 2018; Opdebeeck et al., 2015), which supports the cognitive reserve hypothesis (Stern, 2002, 2009). Seblova et al. (2020) conducted a recent review and concluded that education was strongly correlated with performance levels but that the association between educational level and changes in cognitive performance was not significant. In a meta-analysis, Lövdén et al. (2020) found that education plays a significant role in cognitive function during later life by creating differences in cognitive abilities established in early adulthood that persist into old age.

Corresponding author: Eva Sizaret; Email: eva.sizaret@univ-tours.fr
Cite this article: Sizaret E., Brachet M., Launay A., Destrieux C., Zemmoura I., & Angel L. Norms for neuropsychological tests in cognitively healthy French oldest old adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1–15, https://doi.org/10.1017/S1355617724000390

© The Author(s), 2024. Published by Cambridge University Press on behalf of International Neuropsychological Society. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

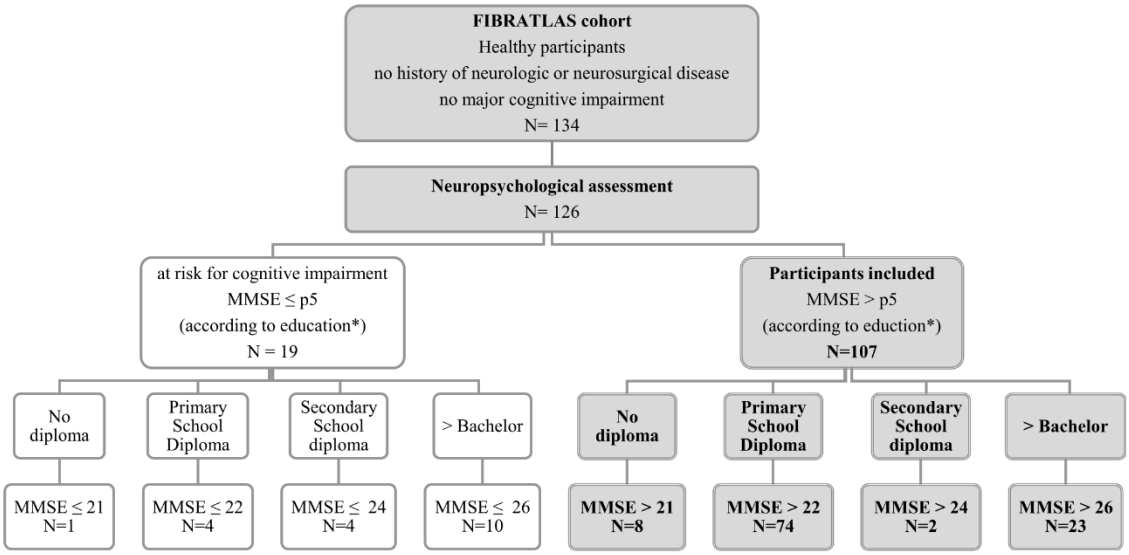


Figure 1. Flowchart of participant inclusion. *Note:* MMSE = Mini Mental State Examination. p5 = percentile 5. *using French norms from Kalafat et al. (2003).

Gender differences in cognitive aging have been extensively studied. Older men tend to outperform women in visual perceptual and visuoconstructive tasks, while older women show superior performance in the verbal domain (Munro et al., 2012; McCarrey et al., 2016; Proust-Lima et al., 2008). Further, McCarrey et al. (2016) found that men experience more cognitive decline in global efficiency, processing speed, and visuospatial ability, while older women are more resistant to age-related cognitive decline. These findings partially contrast with a recent study by Levine et al. (2021), which showed that women experience faster cognitive decline than men in global cognition and executive functions.

These different studies clearly demonstrate the impact of education and gender on cognitive function in aging. It is important to consider these factors when establishing standards for cognitive function.

According to Giulioli and Amieva (2016), the oldest old population is at a higher risk of developing a neurodegenerative disease. However, four out of five patients do not receive the recommended diagnostic procedures. Neuropsychological assessment in the oldest old can be challenging due to comorbidities, chronic pain syndromes, sensory deficits, or severe fatigue. Furthermore, there is a lack of cognitive tools and standards specifically designed for this population. Some studies have established French standards, particularly for individuals over 80.

In 2008, Roussel and Godefroy compiled the tests commonly used to assess executive function in the GREFEX battery and published normative scores for the French-speaking population. The age range of the oldest group remains broad, including subjects aged 60 and over, and does not distinguish a category of oldest old subjects. Overall, this 60 and over age group performed less well than younger age groups on all tests, both in terms of accuracy and reaction time. With the exception of the semantic fluency task, a lower level of education had a negative impact on all tests, while gender did not have any effect.

Ferreira et al. (2010) created the RAPID battery, a set of neuropsychological tests previously standardized in different populations. The study found a positive correlation between high educational level and cognitive functioning. Furthermore, scores were generally lower for the oldest age group (80 to 89) compared to the younger age groups, at each level of education.

Established in 1999–2000, the three Cities cohort is a large prospective cohort that includes French participants aged over 65 (The 3C Study Group, 2003). Amieva et al. (2007) developed detailed norms for an episodic memory test, the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), for people aged 65 years and over, with a specific group of subjects aged 78 to 90 years old, distinguished by gender and educational level. Statistical tests were not conducted on variables such as gender, age or education.

The Aging Multidisciplinary Investigation cohort, as described by Pérès et al. (2012), is a prospective epidemiological study that focuses on health and aging. The study produced normative data on a specific population of retired farmers aged 65 years and older, who live in rural areas. Rullier et al. (2014) used this cohort to provide detailed normative data for a visual recognition test (DMS-48). The study showed that test performance declined with age but increased with education. Additionally, women had significantly higher performance levels.

Giulioli et al. (2016) provided normative scores from a sample of healthy subjects aged 85 years and older from the Personnes Agées QUID study, 20 years after their inclusion. The study revealed that cognitive performance was negatively impacted by aging and lower education, except for a subtest assessing semantic ability. Gender did not have a significant effect after adjusting for age and education.

In conclusion, the limited research on French norms of neuropsychological assessment in the oldest old has not consistently considered the impact of gender and education. Furthermore, some cohorts have used tests that are not aligned with current clinical practice. The main aim of this study is to establish French standards, for individuals over 80 years old, based on commonly used neuropsychological assessment tests. These tests should be conducted under conditions that closely resemble

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

clinical practice, taking into account gender and education. Therefore, we propose measuring cognitive performance, including global cognitive function, language, memory, executive function, praxis, visuospatial ability, attention, and processing speed, in a single session on a population aged over 80. We will investigate the effect of gender and educational level variables on the entire group. It is hypothesized that individuals over the age of 80 will perform significantly lower than the existing norms for elderly populations. Furthermore, we anticipate that those with higher levels of education will perform better overall. It is also expected that men will perform better than women on visuoconstructive tasks while women will outperform men on verbal tasks.

Method

Participants

The FIBRATLAS Project (https://anr.fr/Projet-ANR-14-CE17-0015) recruited 134 participants from six French body donation programs. The project aims to validate in vivo and *ex vivo* MRI tractography of the brain's white matter using dissection as a gold standard. It has created a database containing in vivo (DWI MRI and neuropsychological assessment) and *ex vivo* (DWI and dissection) data obtained from the same subjects. The study involved 134 participants aged 82 or older with no history of neurological or neurosurgical disease or major cognitive impairment. Participants had a score of 4 or more on the Instrumental Activities of Daily Living scale.

Of the participants, 126 underwent a comprehensive neuropsychological assessment between 2015 and 2021 (see below). Nineteen participants, whose Mini-Mental State Examination (MMSE) scores were at or below the 5th percentile (using French norms with education level established by Kalafat et al., 2003) were excluded due to the risk of cognitive impairment (see Figure 1 for details).

A total of 107 participants were selected for analysis, consisting of 56 women and 51 men, with an average age of 85.2 (range: 82–94.5). The majority of participants (90%) were between the ages of 82 and 89, as shown in Table 1.

The Educ - group comprised 55 participants, with less than or equal to 9 years of education, corresponding to no diploma or primary school diploma. The Educ + group comprised 52 participants, with more than 9 years of education, corresponding to a secondary school or university diploma (see Table 2). There was no significant age difference between the male and female groups. However, there was a significant and moderate difference in age between the groups divided by level of education (Educ − vs. Educ +), both for the group as a whole (U (107) = 1039; $p = .015$; $r_{rb} = .274$) and for the female group (U (56) = 251; $p = .025$; $r_{rb} = .352$). The female participants with the lowest level of education were older, with a mean age of 86.6 years ($SD = 3.31$) for the Educ – group and 84.6 years ($SD = 2.85$) for the Educ + group, representing a difference of 2 years. The evaluation of depression was conducted using the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (Montgomery and Asberg, 1979), resulting in a mean score of 5.91 ($SD = 6.88$). Table 2 also reports the number of participants with cardiovascular risk factors, including diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia.

Neuropsychological assessment

Neuropsychological assessments were conducted by psychologists within 45 days of inclusion, using normative tests commonly proposed in clinical practice. The assessments covered several domains including global cognitive function, language, episodic memory, visuospatial ability, executive function, attention, processing speed and praxis. Table 3 lists the neuropsychological tests, scores and times examined. Detailed procedures and scoring are described in the supplementary material.

The study assessed global cognitive function using the French version of the MMSE (Kalafat et al., 2003). Language ability was evaluated using the DO 80 picture naming test (Deloche and Hannequin, 1997), which allowed for spontaneous self-correction and strict marking, without strict time constraints. Episodic memory was evaluated in two modalities. The study used the FCSRT to assess auditory verbal memory. The FCSRT was adapted into French by Van der Linden et al. (2004) and in our study, we renamed the French version of the test RL/RI-16 to FCSRT-Fr to improve its clarity. The test assesses immediate recall, free and cued recalls, recognition and 20-minute delayed recall tasks. Visual episodic memory was evaluated using the DMS-48 (Barbeau et al., 2004). The evaluation included an immediate recognition task after an encoding phase, followed by a delayed recognition task presented one hour later. Visuospatial ability was assessed using the Rey Complex Figure Test (RCFT), which includes tasks such as copying, immediate reproduction, and delayed recall after 20 minutes (see Fastenau et al., 1999 for a description). To assess attention and executive function, tests adapted into French and standardized by GREFEX (Reflection Group on the Evaluation of Executive Function) were used, as documented by Meulemans (2008) and Roussel and Godefroy (2008). The Verbal Fluency Test, Stroop Test and TMT Part A and B were administered, along with the Digit Span subtest from the WAIS IV (Wechsler, 2011). Processing speed was measured using the Coding subtest of the WAIS IV (Wechsler, 2011). Gestural praxis was assessed using the Mahieux-Laurent Battery (MLB), which includes symbolic and meaningless gestures and action pantomimes (Mahieux-Laurent et al., 2009).

Figure 2 presents the order of the tests. The number of participants varied between 90 and 107, depending on the subtests, as some test data were not available (see Appendix 1 for details). The RCFT Delayed Recall subtest, the Stroop subtests, and TMT Part B were administered in the middle of the neuropsychological evaluation and had the lowest percentage of valid observations. Some participants experienced difficulties with certain subtests due to visual impairments (such as low visual acuity or poor color perception), or academic difficulties (such as poor writing or visuospatial skills). A small number of participants even refused to continue or expressed anxiety.

Table 1. Age distribution

Age	Counts	% of Total	Cumulative %
82	33	30.8 %	30.8 %
83	21	19.6 %	50.5 %
84	10	9.3 %	59.8 %
85	6	5.6 %	65.4 %
86	8	7.5 %	72.9 %
87	10	9.3 %	82.2 %
88	4	3.7 %	86.0 %
89	4	3.7 %	89.7 %
90	3	2.8 %	92.5 %
91	3	2.8 %	95.3 %
92	1	0.9 %	96.3 %
93	3	2.8 %	99.1 %
94	1	0.9 %	100.0 %

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 2. Characteristics of the study participants

	Sex	Education	*N*	Mean	Median	SD	Min.	Max.
Age	Female	Educ −	31	86.6	86.4	3.31	82.0	93.7
		Educ +	25	84.6	83.4	2.85	82.0	92.6
	Male	Educ −	24	85.1	83.6	3.54	82.0	94.5
		Educ +	27	84.2	82.9	2.46	82.0	91.3
	Total		**107**	**85.2**	**83.9**	**3.17**	**82.0**	**94.5**
MMSE	Female	Educ −	31	26.4	26	2.17	23	30
		Educ +	25	28.3	29	1.44	25	30
	Male	Educ −	24	26.9	27.0	1.79	24	30
		Educ +	27	27.9	28	1.17	25	30
	Total		**107**	**27.4**	**27**	**1.85**	**23**	**30**
MADRS	Female	Educ −	29	8.62	5	9.30	0	36
		Educ +	25	5.44	5	4.54	0	15
	Male	Educ −	24	6.13	4.5	6.62	0	24
		Educ +	27	3.26	2	4.74	0	21
	Total		**105**	**5.91**	**4**	**6.88**	**0**	**36**
Associated medical conditions	Diabetes		9					
	Hypertension		64					
	Hypercholesterolemia		40					

Note: Educ − = less or equal to 9 years of education; Educ + = more than 9 years of education; SD = Standard Deviation; MMSE = Mini-Mental State Examination; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

Table 3. Neuropsychological test battery

Tests	Range of scores	Unit of times	Domains
MMSE	0–30 points	–	**Global**
DO 80	0–80 points	–	**Language**
FCSRT-Fr			**Episodic memory**
Immediate Recall	0–16 points	–	
Free Recalls	0–48 points	–	
Total Recalls	0–48 points	–	
Recognition	0–16 points	–	
Delayed Free Recall	0–16 points	–	
Delayed Total Recall	0–16 points	–	
DMS-48			**Episodic memory**
Encoding	–	seconds	
Immediate Recognition	0–48 points	seconds	
Delayed Recognition	0–48 points	seconds	
RCFT			**Visuospatial abilities**
Copy	0–36 points	seconds	
Immediate Recall	0–36 points	seconds	
Delayed Recall	0–36 points	seconds	
Verbal Fluency			**Executive function**
Literal (P)	0–max	120 sec.	
Semantic (animals)	0–max	120 sec.	
Stroop Test			**Executive function**
Naming	0–max *(NCE)*	seconds	
Reading	0–max *(NCE)*	seconds	
Interference	0–max *(NCE)*	seconds	
Interference - Naming	0–max *(NCE)*	seconds	
TMT			**Executive function**
TMT A	0–max (errors)	seconds	
TMT B	0–max (errors)	seconds	
TMT B-A	–	seconds	
Digit Span			**Executive function**
Forward		–	
Score	0–16 points		
Span	2–9 items		
Backward		–	
Score	0–16 points		
Span	2–9 items		
Sequencing		–	
Score	0–16 points		
Span	2–9 items		
Coding	0–135 items	120 seconds	**Attention and Speed processing**
MLB			**Praxis**
Symbolic Gestures	0–5 points	–	
Action Mimes	0–10 points	–	
Meaningless Gestures	0–8 points	–	

Note: MMSE = Mini Mental State Examination, FCSRT-Fr = Free and Cued Selective Reminding Test - French. RCFT = Rey Complex Figure Test, NCE = Non-Corrected Errors, MLB = Mahieux-Laurent Battery.

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 4. MMSE: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

	Female		Male			Group comparison		
	Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
p5	23	25	25	26	24	**Educ − vs Educ +**		
p10	23	27	25	27	25	Male	**.037**	**Educ − < Educ +**
p25	25	27	25	27	26	Female	**.001**	**Educ − < Educ +**
p50	**26**	**29**	**27**	**28**	**27**	Whole group	**.0001**	**Educ − < Educ +**
p75	28	29	29	29	29	**Male vs Female**		
p90	29	30	29	29	30	Educ −	.440	
p95	30	30	30	30	30	Educ +	.184	
Mean	*26.42*	*28.32*	*26.92*	*27.93*	*27.36*	Whole group	.906	
(SD)	*2.17*	*1.44*	*1.79*	*1.17*	*1.85*			

Table 5. DO80: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

	Female		Male			Group comparison	
	Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total		*p*
p5	74	72	75	76	74	**Educ − vs Educ +**	
p10	77	76	76	78	76	Male	.335
p25	78	79	78	79	78	Female	.157
p50	**79**	**79**	**79**	**79**	**79**	Whole group	.072
p75	79	80	80	80	80	**Male vs Female**	
p90–p95	80	80	80	80	80	Educ −	.549
Mean	*78.03*	*77.16*	*78.48*	*78.81*	*78.13*	Educ +	.855
(SD)	*(3.01)*	*(8.56)*	*(1.75)*	*(2.18)*	*(4.67)*	Whole group	.422

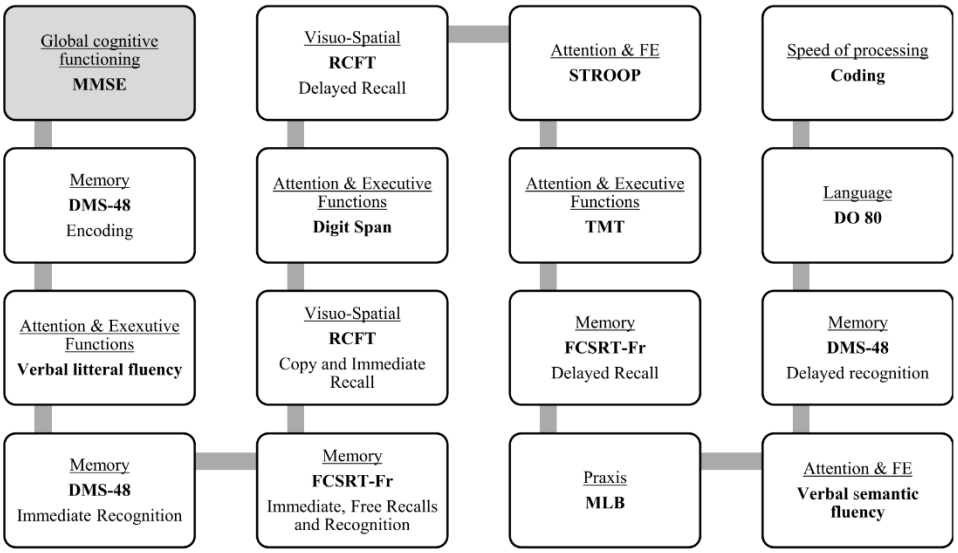


Figure 2. Domains assessed and tests administrated in order of presentation. *Note:* MMSE: Mini Mental State Examination. RCFT: Rey Complex Figure Test. FCSRT-Fr: Free and Cued Selective Reminding Test - French. MLB: Mahieux-Laurent Battery.

Ethic issues

Informed and written consent was obtained from all participants. This study adhered to the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects laid down in the Declaration of Helsinki. Additionally, the FIBRATLAS Project, from which part of the data was obtained, was approved by the Tours Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes, 2015-R8) and by the ANSM (Agence Nationale de Sûreté du Médicament et des Produits de Santé, EudraCT/ID RCB: 2015-A00363-46).

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 6. FCSRT-Fr: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender (part 1)

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Immediate Recall	p5	14	14	11	13	12	**Educ − vs Educ +**		
	p10	14	14	11	13	13	Male	.088	
	p25	15	16	13	14	15	Female	.361	
	p50	**16**	**16**	**15**	**15**	**16**	Whole group	.135	
	p75–p95	16	16	16	16	16	**Male vs Female**		
							Educ −	**.008****	**Male < Female**
	Mean	*15,43*	*15,56*	*14,13*	*15,04*	*15,07*	Educ +	.085	
	(SD)	*(0.77)*	*(0.96)*	*(1.90)*	*(1.26)*	*(1.36)*	Whole group	**.003****	**Male < Female**
Free Recalls	p5	10	16	9	15	11	**Educ − vs Educ +**		
	p10	11	18	11	15	14	Male	**.044***	**Educ − < Educ +**
	p25	16	23	16	20	18	Female	**.028***	**Educ − < Educ +**
	p50	**24**	**28**	**20**	**22**	**23**	Whole group	**.007****	**Educ − < Educ +**
	p75	28	31	24	27	28	**Male vs Female**		
	p90	34	33	26	29	31	Educ −	.143	
	p95	34	34	27	31	34	Educ +	**.013***	**Male < Female**
	Mean	*22.38*	*26.72*	*19.39*	*22.74*	*22.86*	Whole group	**.016***	**Male < Female**
	(SD)	*(7.85)*	*(5.91)*	*(6.24)*	*(5.21)*	*(6.81)*			
Total Recalls	p5	28	43	31	37	35	**Educ − vs Educ +**		
	p10	37	43	35	38	38	Male	**.005****	**Educ − < Educ +**
	p25	43	45	39	44	43	Female	.138	
	p50	**45**	**47**	**42**	**46**	**45**	Whole group	**.004****	**Educ − < Educ +**
	p75	47	48	46	47	47	**Male vs Female**		
	p90–p95	48	48	47	48	48	Educ −	**.021***	**Male < Female**
	Mean	*43.76*	*46.00*	*40.91*	*44.85*	*43.95*	Educ +	.245	
	(SD)	*(5.47)*	*(2.16)*	*(6.34)*	*(3.43)*	*(4.91)*	Whole group	**.025***	**Male < Female**

Table 7. FCSRT-Fr: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender (part 2)

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Recognition	p5	13	15	15	15	14	**Educ − vs Educ +**		
	p10	14	15	15	15	15	Male	.508	
	p25	15	16	15	16	16	Female	.323	
	p50–p95	**16**	**16**	**16**	**16**	**16**	Whole group	.227	
							Male vs Female		
							Educ −	.847	
	Mean	15.52	15.80	15.61	15.81	15.68	Educ +	.884	
	(SD)	*(0.91)*	*(0.65)*	*(0.89)*	*(0.48)*	*(0.75)*	Whole group	.909	
Delayed Free Recall	p5	4	5	0	5	3	**Educ − vs Educ +**		
	p10	6	6	3	5	5	Male	.164	
	p25	8	9	4	8	8	Female	.119	
	p50	**9**	**11**	**8**	**9**	**9**	Whole group	.069	
	p75	11	12	10	11	11	**Male vs Female**		
	p90	14	13	12	12	13	Educ −	.135	
	p95	14	14	12	14	14	Educ +	.052	
	Mean	*9.18*	*10.36*	*7.48*	*9.11*	*9.07*	Whole group	**.022***	**Male < Female**
	(SD)	*(3.15)*	*(2.71)*	*(3.76)*	*(2.41)*	*(3.14)*			
Total Delayed Recall	p5	13	15	10	13	12	**Educ − vs Educ +**		
	p10	14	15	10	14	13	Male	.113	
	p25	15	15	13	15	15	Female	.964	
	p50	**16**	**16**	**15**	**16**	**16**	Whole group	.377	
	p75–p95	16	16	16	16	16	**Male vs Female**		
							Educ −	**.023***	**Male < Female**
	Mean	*15.46*	*15.64*	*13.74*	*15.33*	*15.09*	Educ +	.336	
	(SD)	*(1.14)*	*(0.57)*	*(3.63)*	*(0.92)*	*(2.01)*	Whole group	**.025***	**Male < Female**

Data analysis

The statistical analyses were performed using Jamovi 2.4.14 software. The study examined the impact of gender and education on participants' cognitive performance. The scores were analyzed by gender (male vs. female) and education (Educ − vs. Educ +).

The study assessed the impact of gender on the entire sample and separately for each education group (Educ + vs. Educ −). Additionally, the effect of education was tested for each score globally (on the whole sample) and separately for each gender group (males vs. females). To determine the appropriate statistical tests, the Shapiro-Wilk test was used to assess whether the score distribution followed a normal distribution. Parametric tests, such as Student's *t*-test and ANOVA, were used for scores that followed a normal distribution and had equal variances, as determined by the Levene test. The variables concerned are FCSRT-Fr Free

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 8. DMS-48: results (percentile, mean, SD) and effects of education and gender

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Encoding Time	p5	102	147	126	149	130	**Educ − vs Educ +**		
	p10	140	160	134	165	149	Male	.419	
	p25	170	180	180	197	180	Female	.987	
	p50	**237**	**216**	**233**	**240**	**234**	Whole group	.684	
	p75	322	280	281	308	288	**Male vs Female**		
	p90	389	302	292	325	337	Educ −	.943	
	p95	439	303	360	355	374	Educ +	.369	
	Mean	*243.80*	*232.48*	*235.48*	*246.07*	*239.87*	Whole group	.667	
	(SD)	*(101.70)*	*(67.76)*	*(80.41)*	*(64.41)*	*(79.88)*			
Immediate Recognition Score	p5	35	40	38	40	38	**Educ − vs Educ +**		
	p10	38	40	40	42	40	Male	.052	
	p25	42	44	42	44	43	Female	**.038***	**Educ − < Educ +**
	p50	**45**	**46**	**45**	**46**	**46**	Whole group	**.004****	**Educ − < Educ +**
	p75	46	47	46	47	47	**Male vs Female**		
	p90–p95	47	48	47	48	48	Educ −	.733	
	Mean	*43.47*	*45.16*	*43.57*	*45.33*	*44.37*	Educ +	.905	
	(SD)	*(3.68)*	*(2.98)*	*(4.13)*	*(2.42)*	*(3.42)*	Whole group	.656	
Immediate Recognition Time	p5	80	120	120	122	120	**Educ − vs Educ +**		
	p10	137	120	126	140	126	Male	.104	
	p25	169	140	149	147	145	Female	.283	
	p50	**206**	**185**	**209**	**178**	**200**	Whole group	**.048**	**Educ − > Educ +**
	p75	275	234	298	222	240	**Male vs Female**		
	p90	300	290	312	236	298	Educ −	.854	
	p95	306	331	380	251	312	Educ +	.492	
	Mean	*210.33*	*215.64*	*225.77*	*182.88*	*207.99*	Whole group	.917	
	(SD)	*(71.19)*	*(134.97)*	*(85.49)*	*(42.37)*	*(88.98)*			
Delayed Recognition Score	p5	36	34	34	35	34	**Educ − vs Educ +**		
	p10	39	36	35	38	37	Male	.196	
	p25	41	43	40	43	42	Female	.121	
	p50	**44**	**46**	**44**	**45**	**45**	Whole group	**.048**	**Educ − < Educ +**
	p75	46	47	46	47	46	**Male vs Female**		
	p90	47	48	46	47	47	Educ −	.531	
	p95	48	48	47	48	48	Educ +	.318	
	Mean	*43.28*	*44.12*	*42.09*	*43.78*	*43.35*	Whole group	.362	
	(SD)	*(3.62)*	*(4.59)*	*(5.16)*	*(4.05)*	*(4.34)*			
Delayed Recognition Time	p5	120	106	114	134	112	**Educ − vs Educ +**		
	p10	123	112	120	135	123	Male	.340	
	p25	150	131	145	143	142	Female	.080	
	p50	**187**	**150**	**176**	**170**	**174**	Whole group	.058	
	p75	216	186	240	193	209	**Male vs Female**		
	p90	276	215	300	227	272	Educ −	.854	
	p95	285	294	320	266	300	Educ +	.492	
	Mean	*193.03*	*166.56*	*195.09*	*173.85*	*182.14*	Whole group	.917	
	(SD)	*(62.41)*	*(52.61)*	*(66.82)*	*(44.51)*	*(57.49)*			

Table 9. RCFT - Copy: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Copy Time	p5	123	105	97	98	98	**Educ − vs Educ +**		
	p10	133	116	116	106	111	Male	**.009****	**Educ − > Educ +**
	p25	194	150	177	117	152	Female	.176	
	p50	**218**	**199**	**195**	**160**	**194**	Whole group	**.004****	**Educ − > Educ +**
	p75	258	240	256	192	240	**Male vs Female**		
	p90	346	300	300	256	300	Educ −	.361	
	p95	480	338	360	264	360	Educ +	**.043***	**Male < Female**
	Mean	*236.28*	*204.00*	*215.36*	*165.89*	*205.52*	Whole group	**.021***	**Male < Female**
	(SD)	*(100.05)*	*(74.09)*	*(82.72)*	*(64.07)*	*(84.86)*			
Copy Score	p5	25	15	28	28,5	25	**Educ − vs Educ +**		
	p10	25	27	29	29	27	Male	.451	
	p25	28	30	30	31	30	Female	.163	
	p50	**32**	**32**	**33**	**33**	**32**	Whole group	.080	
	p75	33	35	34	35	34	**Male vs Female**		
	p90	34	35	35	36	35	Educ −	.055	
	p95	35	36	35	36	36	Educ +	.297	
	Mean	*30.38*	*30.64*	*32.11*	*32.78*	*31.44*	Whole group	**.025***	**Male > Female**
	(SD)	*(3.35)*	*(6.29)*	*(2.92)*	*(2.57)*	*(4.11)*			

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 10. RCFT - Recall: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Immediate Recall Time	p5	38	52	67	47	47	**Educ − vs Educ +**		
	p10	67	63	70	68	67	Male	.750	
	p25	112	103	120	101	110	Female	.826	
	p50	**132**	**163**	**155**	**133**	**141**	Whole group	.946	
	p75	174	187	188	197	188	**Male vs Female**		
	p90	228	225	230	220	226	Educ −	.506	
	p95	252	226	240	333	249	Educ +	.967	
	Mean	*142.71*	*146.29*	*151.23*	*154.63*	*148.42*	Whole group	.669	
	(SD)	*(62.57)*	*(59.64)*	*(54.59)*	*(86.62)*	*(66.17)*			
Immediate Recall Score	p5	3	3	8	7	3	**Educ − vs Educ +**		
	p10	3	4	8	7	5	Male	.117	
	p25	7	7	9	14	9	Female	.276	
	p50	**11**	**13**	**13**	**19**	13	Whole group	**.044***	**Educ − < Educ +**
	p75	15	15	19	20	19	**Male vs Female**		
	p90	18	20	22	23	21	Educ −	**.022***	**Male > Female**
	p95	21	25	23	26	23	Educ +	**.009****	**Male > Female**
	Mean	*10.50*	*12.32*	*14.32*	*17.10*	*13.48*	Whole group	**.0004*****	**Male > Female**
	(SD)	*(5.35)*	*(6.67)*	*(6.05)*	*(5.95)*	*(6.43)*			
Delayed Recall Time	p5	40	47	42	58	42	**Educ − vs Educ +**		
	p10	40	47	59	64	47	Male	.441	
	p25	50	65	68	88	68	Female	.560	
	p50	**107**	**103**	**100**	**119**	**109**	Whole group	.382	
	p75	142	160	135	130	140	**Male vs Female**		
	p90	172	220	160	154	172	Educ −	1.000	
	p95	173	238	170	160	190	Educ +	.916	
	Mean	*102.79*	*118.95*	*101.89*	*110.73*	*108.69*	Whole group	.875	
	(SD)	*(51.32)*	*(68.48)*	*(39.17)*	*(33.64)*	*(49.95)*			
Delayed Recall Score	p5	1	5	2	9	2	**Educ − vs Educ +**		
	p10	2	5	5	11	5	Male	**.040***	**Educ − < Educ +**
	p25	5	7	9	13	9	Female	.199	
	p50	**10**	**12**	**13**	**18**	**13**	Whole group	**.018***	**Educ − < Educ +**
	p75	13	15	18	20	18	**Male vs Female**		
	p90	19	20	21	23	20	Educ −	.057	
	p95	20	20	26	24	23	Educ +	**.005****	**Male > Female**
	Mean	*9.83*	*12.15*	*13.47*	*17.24*	*13.11*	Whole group	**.0007*****	**Male > Female**
	(SD)	*(5.95)*	*(6.33)*	*(6.18)*	*(5.32)*	*(6.47)*			

Recalls, Semantic Fluency, Digit Span Total Score, RCFT Immediate Recall and Delayed Recall Scores and Coding Score. For variables with non-normal distributions, non-parametric tests (Mann Whitney test) were used. Effect sizes were calculated using Cohen's d for parametric tests and biserial rank correlation for non-parametric tests.

Percentile scores (5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th) were provided for each test, stratified by gender and education, as the majority of distributions did not follow a normal distribution.

Tables 3 to 15 present the results for each test of the studied subgroups including the number of participants, percentiles 5 to 95, mean, and standard deviation, as well as the comparison of the four subgroups by gender and/or education.

We also included comparisons between subgroups based on gender and education level. Significant levels (p-values) are reported as follows: * for $p \leq .05$, ** for $p \leq .01$, and *** for $p \leq .001$ when the performance of the subgroups was significantly different.

Results

Global cognitive functions

Table 4 shows that the mean MMSE score for the whole group was 27.36 ($SD = 1.85$), with poorer performance for participants with lower level of education for both women ($U(56) = 190$, $p = < .001$, $r_{rb} = .51$) and men ($U(51) = 213$, $p = .034$, $r_{rb} = .34$), as well as for the whole group ($U(107) = 807$, $p = < .001$, $r_{rb} = .44$). No gender effect was observed.

Language

The mean score on the DO 80 naming test for the whole group was 78.13 ($SD = 4.67$), with no significant differences observed according to gender and education (see Table 5).

Memory

The mean scores for the entire group on the different subtests of the verbal episodic memory test FCSRT-Fr are presented below (see Tables 6 and 7 for detailed scores): immediate recall ($M = 15.07$, $SD = 1.36$), free recalls ($M = 22.86$, $SD = 6.81$), total recalls ($M = 43.95$, $SD = 4.91$), recognition ($M = 15.68$, $SD = 0.75$), delayed free recall ($M = 9.07$, $SD = 3.14$) and total delayed recall ($M = 15.09$, $SD = 2.01$). The study found that participants with lower educational levels performed worse in both free and total recall tasks for the whole group ($t(102) = 2.78$, $p = .007$, $d = .54$; $U(104) = 914.5$, $p = .004$, $r_{rb} = .32$), as well as for the subgroups of men ($t(48) = 2.07$, $p = .04$, $d = .59$; $U(50) = 165$, $p = .005$, $r_{rb} = .47$), and women ($t(52) = 2.27$, $p = .03$, $d = .62$). No significant interaction between age and education level was observed.

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 11. Verbal Fluency Tests: results (mean, SD, percentiles) and effects of education and gender

			Female		Male			Group comparison		
			Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Literal Fluency	**Number of items**	p5	8	13	6	8	8	**Educ − vs Educ +**		
		p10	11	14	8	12	10	Male	**.024***	**Educ − < Educ +**
		p25	13	16	11	16	14	Female	.081	
		p50	**17**	**19**	**15**	**19**	**17**	Whole group	**.008****	**Educ − < Educ +**
		p75	21	24	19	22	21	**Male vs Female**		
		p90	24	32	20	25	25	Educ −	.116	
		p95	28	35	23	31	29	Educ +	.436	
		Mean	*17.13*	*20.76*	*14.67*	*18.81*	*17.85*	Whole group	.151	
		(SD)	*(5.87)*	*(7.25)*	*(5.00)*	*(6.96)*	*(6.60)*			
	Repetitions	**p5–p50**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**			
		p75	0	0	0	1	1			
		p90	1	1	1	2	1			
		p95	1	1	1	3	1			
	Intrusions	**p5–p50**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**			
		p75	0	1	1	1	1			
		p90	1	2	2	3	2			
		p95	1	2	2	3	2			
Semantic Fluency	**Number of items**	p5	9	15	10	14	10	**Educ − vs Educ +**		
		p10	12	16	13	15	13	Male	.077	
		p25	16	19	16	17	17	Female	**.049***	**Educ − < Educ +**
		p50	**21**	**24**	**19**	**22**	**21**	Whole group	**.009****	**Educ − < Educ +**
		p75	25	27	25	28	26	**Male vs Female**		
		p90	28	29	30	33	29	Educ −	.759	
		p95	29	29	32	42	32	Educ +	.819	
		Mean	*20.10*	*23.08*	*19.54*	*23.52*	*21.53*	Whole group	.870	
		(SD)	*(5.95)*	*(4.94)*	*(7.38)*	*(8.23)*	*(6.86)*			
	Repetitions	p5–p25	0	0	0	0	0			
		p50	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**			
		p75	1	1	1	1	1			
		p90	2	2	2	2	2			
		p95	2	2	2	3	2			
	Intrusions	**p5–p75**	**0**	**0**	**0**	**0**	0			
		p90	1	0	0	1	1			
		p95	1	0	1	1	1			

The study found a gender effect in the different recall phases for the whole group, with women performing better than men overall. This effect was observed in immediate recall (U (106) = 940, p = .001, r_{rb} = .33), free recalls (t (102) = 2.44, p = .016, d = .48), total recalls (U (104) = 1005, p = .024, r_{rb} = .26), delayed free recall (U (103) = 979, p = .022, r_{rb} = .26) and total delayed recall (U (103) = 984, p = .011, r_{rb} = .26). Furthermore, the study found that participants with a lower level of education had lower scores in immediate recall (U (54) = 208, p = .005, r_{rb} = .42), total recalls (U (52) = 208, p = .020, r_{rb} = .38), and delayed total recalls (U (51) = 202, p = .011, r_{rb} = .37).

Intrusions after cueing are rare (median between subgroups from 0 to 1). Similarly, false recognitions in the recognition task were rare, with most subjects in the different subgroups making no such errors (see Appendix 2 for details).

The DMS-48 visual memory test results for the entire group (see Table 8), showed two mean scores: immediate recognition score (M = 44.37, SD = 3.42) and delayed recognition score (M = 43.35, SD = 4.34). Test completion times were also recorded and analyzed. No gender effect was observed on any of the measures (score and time to completion). Regarding the effect of education on completion times, a difference was only found for the immediate recognition subtest among the whole group (U (103) = 1026, p = .048, r_{rb} = .23), with subjects with lower level of education performing slower.

Subjects with a lower level of education performed worse on both immediate and delayed recognition scores (respectively, for the whole group, U (105) = 932, p = .004, r_{rb} = .32 and U (104) = 1047, p = .046, r_{rb} = .23).

Visuospatial abilities

As shown in Tables 9 and 10, on the RCFT, the mean scores for copying, immediate recall and delayed recall for the whole group were 31.44 (SD = 4.11), 13.48 (SD = 6.43), and 13.11 (SD = 6.47), respectively. Males performed faster (U (103) = 974, p = .021, r_{rb} = .26) and more efficiently (U (103) = 984; p = .025, r_{rb} = .26) than females in copying, and participants with higher education performed faster (U (103) = 887, p = .004, r_{rb} = .33). There were no observable effects on completion time for either immediate or delayed recall.

Women were less efficient than men for both immediate and delayed recall (t (99) = −3,70, p = < .001, d = −.74; t (88) = −3,54, p = < .001, d = −.75). Participants with higher education outperformed those with lower education (t (99) = 2,04, p = .044, d = .41; t (88) = 2.40; p = .018, d = .51)

Attention and executive function

Fluency tasks

The group's mean scores for literal fluency and semantic fluency were 17.85 (SD = 6.60) and 21.53 (SD = 6.86), respectively. There was a group effect of education (U (107) = 1002, p = .008, r_{rb} = .30) and only for males (U (51) = 204, p = .024, r_{rb} = .37) on the verbal literal fluency task (see Table 11 for details). Participants

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 12. STROOP Test: results for time (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Naming	p5	59	55	60	60	58	**Educ − vs Educ +**		
	p10	59	59	62	60	60	Male	.771	
	p25	67	61	66	68	67	Female	.317	
	p50	**78**	**72**	**75**	**74**	**75**	Whole group	.274	
	p75	90	90	100	81	89	**Male vs Female**		
	p90	100	95	130	90	100	Educ −	.903	
	p95	100	96	165	92	109	Educ +	.823	
	Mean	*78.81*	*75.00*	*85.55*	*75.70*	*78.43*	Whole group	.950	
	(SD)	*(15.01)*	*(14.83)*	*(31.36)*	*(12.82)*	*(19.17)*			
Reading	p5	45	42	39	40	41	**Educ − vs Educ +**		
	p10	45	42	44	41	42	Male	.156	
	p25	49	44	48	44	46	Female	.237	
	p50	**52**	**51**	**52**	**49**	**51**	Whole group	.062	
	p75	60	55	55	52	55	**Male vs Female**		
	p90	63	65	67	63	63	Educ −	.833	
	p95	81	71	72	64	73	Educ +	.579	
	Mean	*54.69*	*51.48*	*52.90*	*50.19*	*52.28*	Whole group	.429	
	(SD)	*(10.38)*	*(8.95)*	*(8.90)*	*(8.66)*	*(9.29)*			
Interference	p5	121	108	96	118	108	**Educ − vs Educ +**		
	p10	124	126	128	119	124	Male	.242	
	p25	160	134	143	135	139	Female	.348	
	p50	**173**	**169**	**158**	**142**	**166**	Whole group	.070	
	p75	203	191	210	175	192	**Male vs Female**		
	p90	245	211	223	201	236	Educ −	.331	
	p95	245	240	420	237	245	Educ +	.381	
	Mean	*183.36*	*168.13*	*179.47*	*157.22*	*171.34*	Whole group	.165	
	(SD)	*(48.01)*	*(43.38)*	*(68.09)*	*(33.81)*	*(48.68)*			
Interference - Naming	p5	54	50	34	43	40	**Educ − vs Educ +**		
	p10	61	53	40	45	53	Male	.647	
	p25	89	66	62	59	65	Female	.227	
	p50	**98**	**90**	**75**	**79**	**89**	Whole group	.128	
	p75	120	121	102	95	109	**Male vs Female**		
	p90	155	145	162	141	151	Educ −	.072	
	p95	155	151	320	164	164	Educ +	.206	
	Mean	*106.08*	*93.13*	*95.16*	*81.52*	*93.65*	Whole group	**.020***	**Male < Female**
	(SD)	*(40.13)*	*(42.11)*	*(63.29)*	*(34.09)*	*(44.94)*			

with lower level of education, especially men, produced fewer words beginning with the letter P. Most participants did not have any intrusions or item repetitions, with a median of 0 for both variables, regardless of gender or level of education.

In the semantic verbal fluency task, participants with lower education produced fewer animal words (t (105) = 2.68, p = .009, d = .52), and this effect was only observed in the female subgroup (t (54) = 2.01, p = .049, d = .54). No intrusions or item repetitions were found for most participants (with a median of 0 for these two variables).

No gender effect was found for the either test, for the whole group or when considering education.

Stroop test

The mean scores for naming, reading, and interference tasks for the entire group were 78.43 (SD = 19.17), 52.28 (SD = 9.29), and 171.34 (SD = 48.68), respectively. Table 12 shows that there were few significant differences between the subgroups, regardless of the variable studied (gender or education level). Nevertheless, the difference in execution times between the interference task and the naming task was more pronounced for women than men, regardless of their level of education (U (94) = 797, p = .020, r_{rb} = .28).

The majority of participants did not make any errors in the naming and reading subtest, while in the interference subtest, most participants made zero or one error (see Appendix 3).

Trail making test

Participants with lower levels of education completed Part A (M = 62.73, DS = 21.28 for the whole group) and Part B (M = 169.68, SD = 70.39 for the whole group) more slowly (U (102) = 896, p = .007, r_{rb} = .31; U (95) = 769, p = .008, r_{rb} = .32 respectively). This effect of educational level was not found for Part A when considering the male and female subgroups separately. For Part B, it was found only for the female subgroup (U (48) = 158, p = .008, r_{rb} = .45). Similarly, when looking at the difference in time between the two parts, a longer time to completion was found for women with lower level of education (U (48) = 165, p = .011, r_{rb} = .43).

No significant differences were found between the two male subgroups based on their level of education.

Part A had a low error rate, with 93% of participants making no errors. In Part B, participants with a higher level of education demonstrated an average of 0.7 errors with 57% making no errors. In contrast, those with a lower level of education made an average of 1.4 errors, with only 38% making no errors.

Detailed results are given in Table 13.

Digit span

The total mean score for the entire group was 20.69 (SD = 4.48). No significant differences were found between the subgroups based on gender or education for the Digit Span Forward and Sequencing Digit Span memory tasks in either scores or span (see Table 14 for

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 13. TMT: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

			Female		Male			Group comparison		
			Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total		*p*	
TMT A	**Time**	p5	47	41	37	35	36	**Educ − vs Educ +**		
		p10	48	42	38	35	38	Male	.059	
		p25	55	47	51	38	48	Female	.056	
		p50	**62**	**54**	**63**	**55**	**57**	Whole group	**.007****	**Educ − > Educ +**
		p75	79	70	76	64	75	**Male vs Female**		
		p90	103	75	90	95	97	Educ −	.849	
		p95	104	96	120	112	104	Educ +	.345	
		Mean	*69.00*	*58.83*	*66.68*	*56.22*	*62.73*	Whole group	.331	
		(SD)	*(21.38)*	*(16.33)*	*(23.35)*	*(21.81)*	*(21.28)*			
	Errors	**p5–90**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**			
		p95	1	1	1	0	1			
TMT B	**Time**	p5	96	97	84	75	88	**Educ − vs Educ +**		
		p10	112	98	93	85	96	Male	.344	
		p25	156	118	110	106	120	Female	**.008****	**Educ − > Educ +**
		p50	**188**	**138**	**156**	**148**	**149**	Whole group	**.008****	**Educ − > Educ +**
		p75	274	162	219	181	199	**Male vs Female**		
		p90	306	251	259	216	274	Educ −	.089	
		p95	329	277	294	221	306	Educ +	.930	
		Mean	*209.16*	*156.00*	*167.90*	*146.11*	*169.68*	Whole group	.120	
		(SD)	*(84.15)*	*(6.89)*	*(69.11)*	*(45.60)*	*(70.39)*			
	Errors	p5–25	0	0	0	0	0			
		p50	**2**	**0**	1	0	0			
		p75	3	1	2	1	1			
		p90	4	1	3	2	2			
		p95	5	2	4	3	3			
TMT B-A	**Time**	p5	45	44	30	32	39	**Educ − vs Educ +**		
		p10	50	45	36	39	43	Male	.699	
		p25	90	61	55	61	64	Female	**.011***	**Educ − > Educ +**
		p50	**123**	**85**	**89**	**90**	**93**	Whole group	**.029***	**Educ − > Educ +**
		p75	185	118	157	116	140	**Male vs Female**		
		p90	234	176	177	149	180	Educ −	.087	
		p95	250	178	216	152	234	Educ +	.922	
		Mean	*141.40*	*98.78*	*104.00*	*89.89*	*108.57*	Whole group	.110	
		(SD)	*(75.80)*	*(60.48)*	*(61.84)*	*(36.91)*	*(62.35)*			

scores and Appendix 4 for span). Participants with a higher level of education, particularly women, performed significantly better, on two subtests. The Digit Span Backward subtest showed significant results for the entire group ($U(106) = 1019$, $p = .013$, $r_{rb} = .27$) and for the women subgroup ($U(55) = 248$, $p = .030$, $r_{rb} = .34$). Additionally, the Total Score also showed consistent results for the entire group ($t(104) = 2.54$, $p = .012$) and for the women subgroup ($U(55) = 215$, $p = .007$, $r_{rb} = .43$).

Speed of processing

The Coding test performance ($M = 39.03$; $SD = 11.35$ for the whole group) was significantly better for participants with higher level of education compared to those with lower level of education ($U(103) = 795$, $p =< .001$, $r_{rb} = .40$), and this was true for both males ($U(50) = 199$, $p = .031$, $r_{rb} = .36$) and females ($t(51) = 3.03$, $p = .004$, $d = .84$). No significant differences were found between the performance of men and women, regardless of their level of education (see Table 15 for details). Coding errors were rare, with no errors for 79% of the subjects and only one error for 11%.

Gestural praxis

The whole group performed well on the following three subtests, as shown in Table 16: Symbolic Gestures ($M = 4.71$, $SD = 0.58$), Action Mimes ($M = 9.38$, $SD = 0.99$) and Meaningless Gestures ($M = 7.28$, $SD = 1.04$). No significant differences were found between the different subgroups on the Symbolic and Meaningless Gestures subtests. On the Action Mimes subtest, women performed slightly worse than men ($U(107) = 1020$; $p = .003$, $r_{rb} = .29$). This trend was only found for participants with a higher level of education ($U(52) = 223$, $p = .010$, $r_{rb} = .34$).

Discussion

The aim of this study was to provide updated norms, adapted to the oldest old people, for neuropsychological tests frequently used by French clinicians, in conditions close to the classical clinical assessment. We found that although some studies had developed norms for the old French population, the tests were not always adapted to the oldest old individuals (Roussel & Godefroy, 2008), nor for the general population (Peres et al., 2012), or were no longer used in clinical practice (Giulioli et al., 2016).

Our study assessed various domains by administering tests, commonly used in current clinical practice in France. We analyzed the impact of gender and education on each test by dividing the participants into four subgroups based on these variables. The majority of the tests demonstrated significant differences in performance depending on gender and/or level of education, confirming the importance of these two factors in establishing normative data. Furthermore, the distinction between two levels of

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 14. Digit Span: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Digit Span Forward	p5	4	5	5	6	5	**Educ − vs Educ +**		
	p10	5	5	5	6	5	Male	.692	
	p25	5	6	6	6	6	Female	.083	
	p50	**7**	**8**	**7**	**8**	**7**	Whole group	.099	
	p75	8	10	9	9	9	**Male vs Female**		
	p90	10	10	10	10	10	Educ −	.146	
	p95	11	12	12	11	12	Educ +	.927	
	Mean	*6.90*	*7.92*	*7.79*	*7.93*	*7.60*	Whole group	.204	
	(SD)	*(2.07)*	*(2.12)*	*(2.13)*	*(1.80)*	*(2.05)*			
Digit Span Backward	p5	4	5	4	4	4	**Educ − vs Educ +**		
	p10	4	6	4	4	4	Male	.187	
	p25	4	6	5	6	5	Female	**.032***	**Educ − < Educ +**
	p50	**6**	**7**	**6**	**6**	**7**	Whole group	**.015***	**Educ − < Educ +**
	p75	8	8	7	8	8	**Male vs Female**		
	p90	8	9	8	9	9	Educ −	.728	
	p95	10	9	8	9	9	Educ +	.097	
	Mean	*6.27*	*7.28*	*6.00*	*6.59*	*6.53*	Whole group	.203	
	(SD)	*(1.91)*	*(1.43)*	*(1.44)*	*(1.53)*	*(1.65)*			
Sequencing Digit Span	p5	2	4	4	4	4	**Educ − vs Educ +**		
	p10	3,5	4	5	4	4	Male	.503	
	p25	4	6	6	6	5	Female	.064	
	p50	**6**	**7**	**6**	**7**	**6**	Whole group	.050	
	p75	7	8	8	9	8	**Male vs Female**		
	p90	9	9	9	9	9	Educ −	.161	
	p95	9	9	10	11	9	Educ +	.920	
	Mean	*5.80*	*6.84*	*6.67*	*7.04*	*6.56*	Whole group	.240	
	(SD)	*(2.23)*	*(1.91)*	*(2.06)*	*(1.95)*	*(2.08)*			
Digit Span Total Score	p5	12	15	14	15	13	**Educ − vs Educ +**		
	p10	12	16	16	16	15	Male	.338	
	p25	15	20	18	18	18	Female	**.018***	**Educ − < Educ +**
	p50	**19**	**22**	**21**	**22**	**21**	Whole group	**.012***	**Educ − < Educ +**
	p75	22	24	23	24	23	**Male vs Female**		
	p90	24	26	25	28	26	Educ −	.254	
	p95	31	28	27	28	28	Educ+	.663	
	Mean	*18.97*	*22.04*	*20.46*	*21.56*	*20.69*	Whole group	.441	
	(SD)	*(5.32)*	*(3.71)*	*(3.83)*	*(4.22)*	*(4.48)*			

Table 15. Coding: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total	*p*		
Score	p5	17	27	22	26	21	**Educ − vs Educ +**		
	p10	21	28	23	29	26	Male	**.025***	**Educ − < Educ +**
	p25	27	40	27	36	29	Female	**.004****	**Educ − < Educ +**
	p50	**32**	**45**	**36**	**42**	**41**	Whole group	**.0002*****	**Educ − < Educ +**
	p75	45	50	44	48	47	**Male vs Female**		
	p90	47	58	50	56	53	Educ −	.689	
	p95	51	58	56	57	58	Educ +	.466	
	Mean	*34 .45*	*44.13*	*35.78*	*42.19*	*39.03*	Whole group	.856	
	(SD)	*(12.66)*	*(10.08)*	*(10.80)*	*(8.77)*	*(11.35)*			
Errors	**p5–p50**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**			
	p75	0	0	1	0	0			
	p90	1	2	1	2	2			
	p95	4	2	2	2	2			

education (primary school level vs. secondary school level) seems to be relevant for the majority of the tests. The study found that participants with a lower level of education scored lower or completed tests more slowly than their more educated peers, confirming previous studies showing an effect of education level on cognitive performance in aging (Fletcher et al., 2021; Grasset et al., 2018; Opdebeeck et al., 2015). The observed differences between genders were minimal. Women outperformed men in verbal episodic memory while men performed better on praxis and visual construction tasks, which is consistent with previous studies (McCarrey et al., 2016; Munro et al., 2012; Proust-Lima et al., 2008) but no gender effect was observed on other tests. As the majority of participants were aged between 82 and 84, it was not possible to conduct a subgroup analysis that included age, in addition to gender, and level of education. However, we analyzed the correlation between age and performance for each subgroup, divided by gender and level of education, to determine if age had an impact on performance on the subtests. The significant correlations are presented in Table 17. An

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Table 16. MLB: results (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender

		Female		Male			Group comparison		
		Educ −	Educ +	Educ −	Educ +	Total		*p*	
Symbolic Gestures	p5	3	4	4	4	4	**Educ − vs Educ +**		
	p10	4	4	4	4	4	Male	.401	
	p25	4	4	5	5	4	Female	.773	
	p50–p95	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	Whole group	.656	
							Male vs Female		
							Educ −	.728	
	Mean	*4.58*	*4.64*	*4.75*	*4.89*	*4.71*	Educ +	.126	
	SD	*0.85*	*0.49*	*0.44*	*0.32*	*0.58*	Whole group	.179	
Action Mimes	p5	6	8	8	8	8	**Educ − vs Educ +**		
	p10	7	8	8	9	8	Male	.396	
	p25	8	8	9	10	9	Female	.928	
	p50–p95	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	Whole group	.411	
							Male vs Female		
							Educ −	.161	
	Mean	*9.06*	*9.16*	*9.58*	*9.78*	*9.38*	Educ +	**.036***	**Male > Female**
	SD	*1.24*	*1.07*	*0.72*	*0.58*	*0.99*	Whole group	**.011***	**Male > Female**
Meaningless Gestures	p5	5	5	6	6	5	**Educ − vs Educ +**		
	p10	5	6	6	6	6	Male	.977	
	p25	6	7	7	7	7	Female	.993	
	p50–p95	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	Whole group	.957	
							Male vs Female		
							Educ −	.656	
	Mean	*7.13*	*7.29*	*7.39*	*7.33*	*7.28*	Educ +	.657	
	SD	*1.23*	*0.91*	*0.84*	*1.11*	*1.04*	Whole group	.544	

Table 17. Correlation between age and subtest performance using Spearman's correlation test for each subgroup

	Female		Male	
	Educ −	Educ +	Educ −	Educ +
Age - MMSE		−.48*	−.48*	
Age - DO 80		−.41*		
Age - FCSRT-FR Immediate Recall				−.53**
Age - FCSRT-FR Free Recalls				−.48*
Age - FCSRT-FR Delayed Free Recall				−.45*
Age - DMS-48 Immediate Recognition Score		−.40*		
Age - DMS-48 Immediate Recognition Time				.40*
Age - DMS-48 Delayed Recognition Score		−.53**		
Age - RCFT Copy Time		.52**	−.43*	
Age - Verbal Literal Fluency (P) Number of items	.39*			
Age - TMT B Time		.42*		
Age - Coding Score		−.41*		
Age - MLB Action Mimes				−.41*
Age - MLB Meaningless Gestures		−.43*		

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

age-related effect was observed mainly in the groups of men and women with higher level of education, particularly on certain episodic memory subtests. The results suggest that participants with a higher level of education may experience a moderate effect on their success in certain tests or the time taken to complete them as they age.

In the study, the Wilcoxon one-sample *t*-test was used to compare the performance of the participants with the theoretical averages derived from existing standards in the elderly population. The participants' performance was similar to existing standards in the domains of verbal literal fluency (Roussel & Godefroy, 2008), visual episodic memory (Barbeau et al., 2004), and praxis (Mahieux-Laurent et al., 2009). However, there seemed to be a strong ceiling effect for the proposed tests in the last two domains. This effect could mask differences when controlling for variables such as gender or level of education. Verbal episodic memory performance, on the other hand, was below the norms of Van der Linden et al. (2004), probably due to the wider age range (over 74 vs. over 82 in our study). Additionally, differences were found in executive functions. Specifically, the FIBRATLAS cohort performed worse on the verbal semantic fluency task compared to results of Roussel and Godefroy (2008) or Cardebat et al. (1990). Additionally, our cohort exhibited slower performance on complex tasks, compared to the established norms in previous studies. This could be attributed to the fact that existing norms are based on a population with a wider age range, such as the group of people individuals over 60 in GREFEX. Differences between our study and previous ones were observed through a qualitative analysis, particularly in relation to the pathological thresholds corresponding to the tenth percentile. Our study population had higher thresholds than in those of similar age groups in the studies conducted by Amieva et al. (2007), Kalafat et al. (2003), and

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Ferreira et al. (2010) in terms of global cognitive functions and episodic memory retrieval process.

If we compare the standards established in our study with the four subgroups defined by gender and educational level, we still find some differences with previous studies. To illustrate, we can consider the performance of an 86-year-old male with a primary school education and a score on the FCSRT-Fr, as predicted by the regression equation proposed in the French Princeps study (Van der Linden et al., 2004). It would yield an expected free recalls score would of 32/48. In contrast, our study yielded a score of 20.58. If we consider the standards and the same groups as those presented by Amieva et al. (2007), the expected score for free recalls is 17/48, while in our cohort it is 22. Another illustrative example is the RCFT, with the same imaginary case. The mean expected score on the copy task is 30/36 in accordance with the standards of Fastenau et al. (1999), while in our study it is 33/36. However, the cutoff score (−2 *DS*) is 27.64/36 for Fastenau et al. (1999), whereas it is 21.1/36 in our cohort.

This study has several strengths. Firstly, we propose tests to assess a wide range of cognitive functions commonly tested in older people under assessment conditions close to clinical practice. In addition, we provide detailed normative information in percentiles, controlling for gender and educational level. We have also emphasized the importance of using normative data for a more restricted age range in older age.

However, it is important to acknowledge the limitations of our study. The sample size was relatively small, with only 107 participants. Furthermore, the uneven age distribution of the participants, with 82.2% of the population aged between 82 and 87, prevented the creation of subgroups based on age, gender, and education. Providing information on the participants' socioeconomic status, in addition to their educational background, would have offered valuable insights, as recently suggested by Migeot et al. (2022). Additionally, the profile of the participants in the FIBRATLAS cohort who chose to donate their bodies after death may limit the study. These individuals may be particularly concerned about the importance of medical and scientific research. Therefore, they may not be representative of the general population.

Regarding the tests, only a few scores were found to follow a normal distribution: free recalls for the FCSRT-Fr, semantic verbal fluency, digit span total score, immediate recall, and delayed recall for the RCFT, and coding score. Ceiling effects were observed for some of the subcomponents of five tests, indicating a lack of sensitivity. These tests include the DO 80, with a median score close to the maximum score and a high cutoff score; the FCSRT-Fr for immediate recall, total recalls, recognition, and delayed total recalls; the MLB and DMS-48 for all the subtests. The use of normative data in percentiles is therefore necessary in clinical practice.

Our study focused on assessing memory, processing speed, and executive functions, which are typically affected by cognitive aging. A more detailed assessment of language could be proposed, focusing on mnemonic and executive components including comprehension of complex instructions, sentence concatenation, rapid naming, and sentence repetition.

In conclusion, this study aims to contribute to the development of norms for the oldest old population based on gender and level of education. The study focuses on tests commonly used in clinical practice in France, under conditions similar to those of a neuropsychological assessment. However, caution must be exercised when interpreting the results, especially for subjects aged over 90, due to the small size of the subgroups and the uneven age distribution of the participants. Establishing reliable norms would be valuable by generalizing these results to a larger population of oldest old and comparing them with young-old adults.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at https://doi.org/10.1017/S1355617724000390

Acknowledgements. The authors do not have any conflicts of interest to declare. This work was supported by the National Research Agency (ANR-14-CE17-0015). The data used in this article were provided by the FIBRATLAS project. The researchers listed in the FIBRATLAS consortium (see full list with affiliations in the supplementary material) designed and implemented the FIBRATLAS project and/or provided data, but not all were involved in the analysis or writing of this manuscript.

The authors thank the participants and the testers of the FIBRATLAS Project.

References

Amieva, H., Carcaillon, L., Rouze L'Alzit-Schuermans, P., Millet, X., Dartigues, J. F., Fabrigoule, C. (2007). Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items: Normes en population générale chez des sujets âgés issues de l'étude des 3 cités. *Revue Neurologique*, *163*(2), 205–221. https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)90392-6

Angel, L., & Isingrini, M. (2015). Le vieillissement neurocognitif : Entre pertes et compensation. *L'Année Psychologique*, *115*(02), 289–324. https://doi.org/10.4074/S0003503314000104

Barbeau, E., Didic, M., Tramoni, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M., Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, *62*(8), 1317–1322. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000120548.24298.DB

Braver, T. S., & West, R. (2008). Working memory, executive control, and aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 331–398). New York: Psychology Press.

Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. C. Eds (2016). *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging*. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199372935.001.0001

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of gender, age and educational level. *Acta neurologica Belgica*, *90*(4), 207–217.

Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *DO 80 – Epreuve de dénomination orale d'images*. Paris: ECPA par Pearson.

Eurostat. Population by age group [Data file] (2022). https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/TPS00010/bookmark/table?lang=en&bookmarkId=3c9ab56f-8582-462c-bbdd-a0ccceb3aeac.

Fastenau, P. S., Denburg, N. L., & Hufford, B. J. (1999). Adult norms for the rey-osterrieth complex figure test and for supplemental recognition and matching trials from the extended complex figure test. *The Clinical Neuropsychologist*, *13*(1), 30–47. https://doi.org/10.1076/clin.13.1.30.1976

Ferreira, S., Vanholsbeeck, G., Chopard, G., Pitard, A., Tio, G., Vandel, P., Galmiche, J., Rumbach, L. (2010). Normes comparatives de la batterie de tests neuropsychologiques RAPID pour les sujets âgés de 50 à 89 ans. *Revue Neurologique*, *166*(6-7), 606–614. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.12.005

Fletcher, J., Topping, M., Zheng, F., & Lu, Q. (2021). The effects of education on cognition in older age: Evidence from genotyped siblings. *Social Science & Medicine*, *280*, 114044. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114044

Gil, R. (2018). Neuropsychologie (7e éd). Paris: Elsevier Masson.

Giulioli, C., & Amieva, H. (2016). Évaluation neuropsychologique des sujets très âgés ou oldest old: Problématiques et enjeux. *Revue de neuropsychologie*, *8*(3), 158. https://doi.org/10.3917/rne.083.0158

Giulioli, C., Meillon, C., Gonzalez-Colaço Harmand, M., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2016). Normative scores for standard neuropsychological tests in the oldest old from the French population-based PAQUID study. *Archives*

of Clinical Neuropsychology, *31*(1), 58–65. https://doi.org/10.1093/arclin/acv055

Goh, J. O., An, Y., & Resnick, S. M. (2012). Differential trajectories of age-related changes in components of executive and memory processes. *Psychology and Aging*, *27*(3), 707–719.

Grasset, L., Jacqmin-Gadda, H., Proust-Lima, C., Pérès, K., Amieva, H., Dartigues, J.-F., & Helmer, C. (2018). Temporal trends in the level and decline of cognition and disability in an elderly population. *American Journal of Epidemiology*, *187*(10), 2168–2176. https://doi.org/10.1093/aje/kwy118

Hartley, A., Angel, L., Castel, A., Didierjean, A, Geraci, L., Hartley, J., Hazeltine, E., Lemaire, P., Maquestiaux, F., Ruthruff, E., Taconnat, L., Thevenot, C., Touron, D. (2018). Successful aging: The role of cognitive gerontology. *Experimental Aging Research*, *44*(1), 82–93. https://doi.org/10.1080/0361073X.2017.1398849

Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO [French standardization and range for the GRECO version of the. *Mini Mental State » (MMS)]. Revue de Neuropsychologie*, *13*(2), 209–236.

Levine, D. A., Gross, A. L., Briceño, E. M., Tilton, N., Giordani, B. J., Sussman, J. B., Hayward, R. A., Burke, J. F., Hingtgen, S., Elkind, M. S. V., Manly, J. J., Gottesman, R. F., Gaskin, D. J., Sidney, S., Sacco, R. L., Tom, S. E., Wright, C. B., Yaffe, K., Galecki, A. T. (2021). Sex differences in cognitive decline among us adults. *JAMA Network Open*, *4*(2), e210169. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0169

Lövdén, M., Fratiglioni, L., Glymour, M. M., Lindenberger, U., & Tucker-Drob, E. M. (2020). Education and cognitive functioning across the life span. *Psychological Science in the Public Interest*, *21*(1), 6–41. https://doi.org/10.1177/1529100620920576

Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., & Moroni, C. (2009). Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Revue Neurologique, 165*(6-7), 560–567. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.11.016

McCarrey, A. C., An, Y., Kitner-Triolo, M. H., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2016). Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychology and Aging*, *31*(2), 166–175. https://doi.org/10.1037/pag0000070

Meulemans, T. (2008). La batterie GREFEX: Présentation générale [GREFEX battery: Overview]. In O. Godefroy, & GREFEX (Eds.), *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (pp. 217-229). Marseille: Solal.

Migeot, J., Calivar, M., Granchetti, H., Ibáñez, A., & Fittipaldi, S. (2022). Socioeconomic status impacts cognitive and socioemotional processes in healthy ageing. *Scientific Reports*, *12*(1), 6048. https://doi.org/10.1038/s41598-022-09580-4

Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, *134*(4), 382–389. https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382

Munro, C. A., Winicki, J. M., Schretlen, D. J., Gower, E. W., Turano, K. A., Muñoz, B., Keay, L., Bandeen-Roche, K., West, S. K. (2012). Sex differences in cognition in healthy elderly individuals. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *19*(6), 759–768. https://doi.org/10.1080/13825585.2012.690366

Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2015). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: A meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *23*(1), 40–60. https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450

Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*(1), 173–196. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656

Pérès, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., Bergua, V., Bourdel-Marchasson, I., Delcourt, C., Foubert-Samier, A., Fourrier-Réglat, A., Gaimard, M., Laberon, S., Maubaret, C., Postal, V., Chantal, C., Rainfray, M., Rascle, N., Dartigues, J.-F. (2012). Health and aging in elderly farmers: The AMI cohort. *BMC Public Health*, *12*(1), 558. https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-558

Proust-Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J.-M., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J.-F. (2008). Gender and education impact on brain aging: A general cognitive factor approach. *Psychology and Aging*, *23*(3), 608–620. https://doi.org/10.1037/a0012838

Roussel, M., & Godefroy, O. (2008). La batterie GREFEX : données normatives [The Grefex Battery : Normative data]. In O.Godefroy & GREFEX (Eds.), *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (pp. 231–252). Marseille:Solal.

Rullier, L., Matharan, F., Barbeau, E. J., Mokri, H., Dartigues, J.-F., Pérès, K., & Amieva, H. (2014). Test du DMS-48 : Normes chez les sujets âgés et propriétés de détection de la maladie d'Alzheimer dans la cohorte AMI [DMS-48: Norms and diagnostic proprieties for Alzheimer's disease in elderly population from the AMI cohort study]. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, *12*(3), 321–330. https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0486

Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, *34*(1), 17–24. https://doi.org/10.1037/pag0000288

Seblova, D., Berggren, R., & Lövdén, M. (2020). Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*, *58*, 101005. https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.101005

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*(3), 448–460. https://doi.org/10.1017/S1355617702813248

Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015–2028. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia 2009.

The 3C Study Group (2003). Vascular factors and risk of dementia: Design of the three-city study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*, *22*(6), 316–325. https://doi.org/10.1159/000072920

Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Adam, S., . . . , les membres du GREMEM (2004). L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) [The 16-item free recall/cued recall test (RL/RI-16)]. In M. Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset Mouly et les membres du GREMEM (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire* (pp. 25–47). Marseille: Solal.

Wechsler, D. (2011). *WAIS-IV - Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes —4ème édition*. Paris:ECPA par Pearson.

https://doi.org/10.1017/S1355617724000390 Published online by Cambridge University Press

Supplementary materials

The supplementary material for this article can be found at https://doi.org/10.1017/S1355617724000390

Supplementary material 1

Appendix 1. Number of participants at each test, in order of presentation

Tests		Female		Male		Total	% valid observation
		Educ -	Educ +	Educ -	Educ +		
MMSE		31	25	24	27	107	100%
DMS-48	Encoding	30	25	23	27	105	98%
Verbal fluency	Literal (P)	31	25	24	27	107	100%
DMS-48	Immediate Recognition	30	25	23	27	105	98%
FCSRT-Fr	Immediate Recall	30	25	24	27	106	99%
FCSRT-Fr	Free Recalls	29	25	23	27	104	97%
FCSRT-Fr	Total recalls	29	25	23	27	104	97%
FCSRT-Fr	Recognition	29	25	23	27	104	97%
RCFT	Copy	29	25	22	27	103	96%
RCFT	Immediate Recall	28	25	22	26	101	94%
Digit Span		30	25	24	27	106	99%
RCFT	Delayed Recall	24	24	19	23	90	84%
Stroop Test	Naming	26	23	20	27	96	90%
Stroop Test	Reading	26	23	20	27	96	90%
Stroop Test	Interference	25	23	19	27	94	88%
TMT	TMT A	29	24	22	27	102	95%
TMT	TMT B	25	23	20	27	95	89%
FCSRT-Fr	Delayed Free Recall	28	25	23	27	103	96%
FCSRT-Fr	Delayed Total Recall	28	25	23	27	103	96%
MLB	Symbolic Gestures	31	25	24	27	107	100%
MLB	Action Mimes	31	25	24	27	107	100%
MLB	Meaningless Gestures	31	24	23	27	105	98%
Verbal fluency	Semantic (animals)	31	25	24	27	107	100%
DMS-48	Delayed Recognition	29	25	23	27	104	97%
DO 80		29	25	23	27	104	97%
Coding		29	24	23	27	103	96%

Appendix 2. FCSRT-Fr: number of intrusion and false recognition (percentile, mean, SD)

		Female		Male		Total
		Educ -	**Educ +**	**Educ -**	**Educ +**	
Intrusion	p5 - p25	0	0	0	0	0
	p50	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**
	p75	2	1	2	1	2
	p90	4	3	4	3	4
	p95	5	4	6	4	5
	Mean	*1.59*	*1.00*	*1.70*	*0.93*	*1.30*
	(SD)	*(2.32)*	*(2.33)*	*(2.44)*	*(1.33)*	*(2.14)*
False recognition	**p5 - p75**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
	p90	1	0	1	0	0
	p95	1	0	2	1	1
	Mean	*0.14*	*0.04*	*0.43*	*0.07*	*0.17*
	SD	*(0.45)*	*0.2*	*(1.31)*	*(0.27)*	*(0.69)*

Appendix 3. Stroop: number of non-corrected errors (percentiles, mean, SD)

		Female		Male		Total
		Educ -	**Educ +**	**Educ -**	**Educ +**	
Naming	p5-**p50**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
	p75	1	0	1	1	1
	p90	1	1	4	2	1
	p95	1	1	6	2	2
	Mean	*0.42*	*0.17*	*0.90*	*0.59*	*0.51*
	(SD)	*(0.86)*	*(0.49)*	*(1.83)*	*(0.93)*	*(1.10)*
Reading		**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Interference	p5-p25	0	0	0	0	0
	p50	**1**	**1**	**2**	**0**	**1**
	p75	3	1	4	1	2
	p90	6	3	10	3	4
	p95	6	4	10	3	6
	Mean	*3.80*	*1.04*	*2.63*	*0.70*	*2.00*
	(SD)	*(12.47)*	*(1.52)*	*(3.02)*	*(1.03)*	*(6.66)*
Interference - Naming	p5	-1	-1	-1	-2	-1
	p10	-1	0	-1	-2	-1
	p25	0	0	0	-1	0
	p50	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**
	p75	2	1	4	1	2
	p90	6	3	9	2	4
	p95	6	4	10	3	6
	Mean	*3.52*	*0.87*	*2.00*	*0.11*	*1.59*
	(SD)	*(12.55)*	*(1.69)*	*(3.06)*	*(1.48)*	*(6.75)*

Appendix 4. Digit Span: span for each subtest (percentiles, mean, SD) and effects of education and gender.

		Female		Male		Total	Group comparison		
		Educ -	Educ +	Educ -	Educ +		*p*		
Digit Span Forward	p5	3	4	4	4	4	**Educ- vs Educ+**		
	p10	4	4	4	4	4	Male	.365	
	p25	4	4	5	5	4	Female	.302	
	p50	**5**	**5**	**5**	**6**	**5**	Whole group	.141	
	p75	5	6	6	6	6	**Male vs Female**		
	p90	6	6	6	7	7	Educ-	.221	
	p95	7	7	7	7	7	Educ+	.323	
	Mean	*4.97*	*5.28*	*5.29*	*5.59*	*5.28*	Whole group	.099	
	(SD)	*(1.09)*	*(1.10)*	*(0.95)*	*(1.08)*	*(1.07)*			
Digit Span Backward	p5	2	3	2	2	2	**Educ- vs Educ+**		
	p10	2	3	2	3	2	Male	.355	
	p25	3	4	3	3	3	Female	**.032***	**Educ- < Educ+**
	p50	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	Whole group	**.025***	**Educ- < Educ+**
	p75	4	5	4	4	4	**Male vs Female**		
	p90	5	5	4	5	5	Educ-	.893	
	p95	6	5	5	5	5	Educ+	.094	
	Mean	*3.55*	*4.12*	*3.46*	*3.74*	*3.71*	Whole group	.227	
	(SD)	*(1.15)*	*(0.73)*	*(0.83)*	*(0.94)*	*(0.96)*			
Sequencing Digit Span	p5	2	3	3	3	3	**Educ- vs Educ+**		
	p10	3	3	4	4	3	Male	.322	
	p25	4	4	4	4	4	Female	.173	
	p50	**4**	**5**	**5**	**5**	**5**	Whole group	.075	
	p75	5	6	6	6	6	**Male vs Female**		
	p90	6	6	6	7	6	Educ-	.218	
	p95	6	6	7	7	7	Educ+	.492	
	Mean	*4.28*	*4.80*	*4.79*	*5.11*	*4.73*	Whole group	.134	
	(SD)	*(1.51)*	*(1.29)*	*(1.32)*	*(1.15)*	*(1.35)*			

Supplementary material 2

FIBRATLAS Consortium:

Frédéric Andersson[12], Fabienne Antoine[7], Bouchra Assabah[7,18], Laurent Barantin[12], Douraied Ben Salem[6,14], Florian Bernard[4,13], Justine Bleunven[6], Pauline Bourgeois[6], Maxime Brachet[2], Marc Braun[7,18], Louis Chenin[5,15], Jean-Philippe Cottier[12], Matthieu Delion[4,13], Christophe Destrieux[12,18], Brieg Dissaux[6,14], Madeleine Etienne[9], Mélissa Ferrer[7,18], Valérie Gissot[8], Karine Goldet[9], Gabriela Hossu[10], Estelle Josse[5], Franck Lamberton[3], Alix Launay[2,19], Florence Le Vourc'h[6], Amélie Legrand[8], Igor Lima Maldonado[12], Johan Peltier[5,15], Cyril Poupon[1], Sandra Ropers[4], Romuald Seizeur[6,14], Barthélémy Serres[11], Emile Simon[9,17], Gwenaelle Soulard[4], Marouen Sta[12], Clovis Tauber[12], Ivy Usynski[1], Gilles Venturini[16], Julien Vernaudon[9], Jing Xie[9], Ilyess Zemmoura[12,18]

Affiliations: [1]BAOBAB, NeuroSpin, Université Paris-Saclay, CNRS, CEA, Gif-sur-Yvette, France, [2]CMRR, CHRU de Tours, Tours, France, [3]CERMEP, Imagerie du Vivant, MRI Department and CNRS UMS3453, Lyon, France, [4]CHU d'Angers, Angers, France, [5]CHU d'Amiens, Amiens, France, [6]CHRU de Brest, Brest, France, [7]CHRU de Nancy, Nancy, France, [8]CIC 1415, CHRU de Tours, Inserm, Tours, France, [9]Hospices Civils de Lyon, France, [10]IADI, Inserm U1254, Université de Lorraine, Nancy, France, [11]ILIAD3, Tours, France, [12]UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France, [13]Université d'Angers, France, [14]Université de Bretagne Occidentale, Brest, France, [15]Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France, [16]LIFAT EA 6300, Université de Tours, France, [17]Université de Lyon I, France, [18]Université de Lorraine, Nancy, France, [18]Service de Neurochirurgie, CHRU de Tours, Tours, France, [19]UMR CNRS 7295, Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Université de Tours, Université de Poitiers, Tours, France

Supplementary material 3

Supplementary Materials: Test instructions

The following instructions supplement the description of the neuropsychological tests in Table 3.

Language

DO 80

The instructions are to give the name of the picture presented, without strict time constraints, and to say only one word to be as precise as possible and try to be brief. Self-corrections are allowed only if they are spontaneous. There will be a strict evaluation: only expected answers will be accepted. The non-dominant answers listed in the manual (Deloche & Hannequin, 1997) are not accepted and are considered incorrect.
The score is equal to the number of correct answers (/80).

Memory

FCSRT-Fr

Immediate recall: The examiner asks the subject to memorize all the 4 words shown on a board. To do this, the subject shows and reads aloud the item that corresponds to the given cue (e.g. which one is a fish, which one is clothing). When all four items on a card have been correctly identified, the examiner removes the board and provides the categorical cues. The subject is asked to recall the corresponding items.
If certain words are not recalled on the first attempt, the examiner repeats the encoding for the unrecalled items until a third and final selective encoding with immediate cued recall. The same procedure is used for the other three cards. Intrusions are noted.
The score is equal to the number of correct items (/16)

Distracting task: After presentation and successful immediate cued recall of the fourth card, the subject is given a distracting task for 20 seconds (e.g. countdown from 374).

Free and cued recalls: The subject is asked to recall as many of the words on the boards as possible, in any order, within two minutes. Free recall is followed by cued recall for items not recalled spontaneously or for errors. The subject has 10 seconds per item to recall each item. The examiner gives the correct answer at the end of the 10 seconds or in the case of an error.
Then, 2 more recalls are administered. Each cued recall is followed by a 20-second countdown task. During the third cued recall, the examiner does not give the subject a response, even if there is an error or no response.
The Free Recalls score is equal to the sum of the number of correct items produced during the 3 free recalls (/48), and the Total Recalls score is equal to the sum of the number of correct items produced during the 3 cued recalls plus the 3 free recalls (/48)

Recognition: Immediately after the countdown following the third trial, a yes/no recognition test is proposed, in which the subject must recognize the 16 target items mixed with 16 semantic distractors (for the core list) and 16 neutral distractors presented sequentially.
The score is equal to the number of correct recognitions (/16)

20-Minute Delayed Recall Tasks: Twenty minutes later, a Delayed Recall task is administered using the same procedure as for the Free and Cued Recall phases.
The Delayed Free Recall score is equal to the sum of the number of correct items (/16), and the Delayed Total Recall score is equal to the sum of the number of correct items produced during Cued Recall plus the Free Recall (/16).

DMS-48

A series of 48 pictures is presented in sequence. For each one, the subject is asked to say whether it contains more or less than three colors.
The stopwatch should start when the first picture is presented. There must be a 3-minute delay before the first recognition phase, during which a distracting verbal task is administered.
The examiner then shows pairs of pictures, one of which has already been presented during the encoding phase. The subject must show the one already seen.
The stopwatch starts at the first picture. The examiner does not correct errors. The instructions are therefore to take time to answer and to look carefully at the two pictures before responding. The subject must give an answer, if necessary, by forced choice. The subject is not told that there will be a second phase one hour later.
The second phase takes place approximately 1 hour after the first presentation, following the same instructions.
Each correct immediate and delayed recognition is worth 1 point. The time for each phase is recorded.

Visuospatial abilities

RCFT

The subject is first asked to copy the figure as accurately as possible. Immediately after completing the copy, the subject is asked to draw the figure from memory as accurately as possible. The examiner does not tell the subject that he or she will then be asked to reproduce the figure from memory.
20 minutes after the immediate recall the examiner asks the subject to draw the figure from memory again.
The score is made up of 18 items marked from 0 to 2 points (/36). Time is recorded for each phase.

Attention and executive function

Fluency tasks

Litteral Fluency: The subject has two minutes to say as many words as possible that begin with the letter given by the examiner. An example is given with the letter M. The subject cannot make any proper nouns or derivative nouns from the items already said. The subject is then asked to say as many French names as possible that begin with the letter P.
Semantic Fluency: The subject has two minutes to say as many words in a semantic category as possible, without repeating them or without giving any derivatives. The category "plants" is given as an example.
The subject is then asked to say as many animal names as possible.

Stroop Test

Naming: A board with 100 colored rectangles is placed in front of the subject, who has to name the colors line by line, as quickly as possible.
Reading: A board with 100 color names (red, green, or blue) written in black is placed in front of the subject. The respondent has to read the name of the 3 colors as quickly as possible, line by line.
Interference: A board with 100 color names written in 3 colors (red, green, or blue). The subject has to say which color they are written in, as quickly as possible, line by line.

Time and uncorrected errors are recorded for each subtest, as well as the difference in time and uncorrected errors between the Naming and Interference subtests.

Trail Making Test

TMT A: The subject has to connect numbers from 1 to 25 in ascending order as quickly as possible while keeping the pencil on the paper.
TMT B: The subject is given a board with numbers (1 to 13) and letters of the alphabet (A to L). The subject has to connect them in ascending order as quickly as possible, alternately connecting a number and a letter, while keeping the pencil on the paper.

Time and errors are recorded for each subtest, as well as the difference between the times and the difference between the errors in the two subtests.

Digit Span

Forward: The subject must repeat the numbers given aloud by the examiner in the same order.
Backward: The numbers read aloud by the examiner must be repeated in reverse order.
Sequencing: The subject is asked to repeat the numbers in ascending order, starting with the smallest.
Each correctly recalled item is worth 1 point (/16 for each subtest). The span is equal to the size of the longest series correctly recalled for each subtest.

Speed of processing

Coding

The subject is asked to make associations between symbols and numbers as quickly as possible, without making any errors, within a time limit.
The score is based on the number of boxes filled correctly (/135).

Gestural praxis

MLB

Symbolic Gestures: The subject is asked to perform the following 5 symbolic gestures: give a military salute, ask for silence, "shh! ", show that it smells bad, show that someone is crazy, blow a kiss. Each correct gesture is worth 1 point (/5).
Action Mimes: The subject must imitate 5 actions: hammering a nail, tearing a sheet of paper in half, lighting a match, combing one's hair, drinking from a glass. Each gesture is scored from 0 to 2 points, depending on the accuracy of the execution (/10).
Meaningless Gestures: The subject is asked to reproduce the same series of 8 meaningless gestures as the examiner, using the same hand as the examiner (see description in Mahieux-Laurent et al., 2009). Each correctly performed gesture is worth 1 point (/8).

Etude 2 : Etude des liens entre fonctions cognitives et intégrité des faisceaux de substance blanche chez le sujet très âgé à partir de la cohorte FIBRATLAS

Introduction

Le vieillissement cognitif est un processus hétérogène, influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. Certaines fonctions cognitives, comme la vitesse de traitement, les fonctions exécutives, la mémoire de travail et la mémoire épisodique, ainsi que les capacités visuo-spatiales, déclinent avec l'âge (Angel & Isingrini, 2015 ; Goh et al., 2012 ; Park et al., 2002 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009). Ce déclin, non linéaire, s'accélère généralement après 65 ans (Salthouse, 2019). D'autres fonctions, comme la mémoire à court terme, la mémoire procédurale et la mémoire sémantique sont relativement préservées (Park et al., 2002 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009 ; Goh et al., 2012).

Le vieillissement s'accompagne également de modifications cérébrales structurelles, notamment au niveau de la substance blanche. Parmi les méthodes d'exploration et d'analyse de la SB, l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) dérivée de l'IRM de diffusion, et la tractographie se révèlent particulièrement intéressantes pour examiner les microstructures des faisceaux de SB. Cette méthode, non invasive, détermine, à partir du déplacement des molécules d'eau dans les fluides du tissu cérébral, leur direction préférentielle de diffusion (Baumann et al., 2010), et permet de mesurer des indices comme la fraction d'anisotropie (FA) et la diffusivité moyenne (MD). La FA, mesure scalaire (allant de 0 à 1) indique la cohérence de l'orientation des fibres et reflète l'intégrité de la SB : une FA élevée, proche de 1, suggère une direction accrue de la diffusion, caractéristique d'une bonne intégrité des fibres nerveux, tandis qu'une FA plus faible peut indiquer une altération structurelle (Bennett & Madden, 2014). Quant à la MD, elle mesure le taux de moyen de diffusion, indépendamment de la direction, calculé à partir des moyennes des diffusivités axiale et radiale. Des valeurs de MD plus faibles dans la substance blanche sont caractéristiques des régions où les microstructures neuronales (par exemple, les membres cellulaires axonales ou les gaines de myéline) déplacent l'eau intra et extracellulaire, agissant comme des obstacles à la diffusion des molécules d'eau (Bennett & Maden, 2014).

La tractographie, qui utilise les données issues de la DTI, permet de reconstruire les faisceaux de SB et de visualiser les trajets de fibres. Cette technique est précieuse pour étudier les changements dans la connectivité cérébrale associées au vieillissement, et identifier les zones de dégradation ou de maintien de l'intégrité des fibres (Mori & Van Zijl, 2002).

Sur le plan cérébral, le vieillissement entraîne des changements structurels tant dans la substance grise (SG) que dans la SB. La SG, qui contient les corps neuronaux, subit une diminution de volume, en particulier dans les régions corticales frontales et temporales. La SB, représentant environ la moitié du volume cérébral, assure la connectivité entre les régions de SG et leur communication avec le reste du système nerveux (Thiebaut de Schotten & Forkel, 2022). Cette connectivité, essentielle au bon fonctionnement cognitif, se dégrade avec le temps.

Les altérations de la SB lors du vieillissement sont multiples. Elles suivent un gradient antéro-postérieur, touchant principalement les régions frontales, plus que les régions postérieures (Gunning-Dixon et al., 2009 ; Head et al., 2004 ; Sullivan & Pfefferbaum, 2006). Par ailleurs, une atrophie progressive, caractérisée par une réduction du volume de la SB, commence dès l'âge de 40 ans et s'accentue avec le temps (Lebel et al., 2012 ; Liu et al., 2016). Cette diminution pourrait être liée à une réduction du diamètre des axones et/ou à une perte de fibres nerveuses. Il est également rapporté une dégradation microstructurale, plus particulièrement dans les régions frontales (Angel & Isingrini, 2015 ; Bennett & Madden, 2014 ; Garnier-Crussard et al., 2020). Bennett et al. (2017), dans une étude menée auprès de participants très âgés (plus de 90 ans) ont mis en évidence des diminutions significatives de l'intégrité de la substance blanche dans le fornix, le corps calleux, le cingulum et la capsule interne. Cette dégradation se traduit par une baisse de la FA (Gunning-Dixon et al., 2009 ; Madden et al., 2012), une augmentation de la MD (Lebel et al., 2012) et une augmentation des hyperintensités de la SB (HSB) visibles à l'IRM principalement dans les lobes frontal, pariétal et occipital (Wiggins et al., 2019). Les HSB sont probablement dues à une démyélinisation, un traumatisme, une maladie inflammatoire ou à d'autres lésions nerveuses (Park & Reuter-Lorenz, 2009) et sont plus importantes dans les régions périventriculaires (Bennett & Madden, 2014).

Dans le très grand âge (80 ans et plus), des mécanismes compensatoires sont observés pour répondre aux changements structurels du cerveau. Plusieurs modèles théoriques tentent d'expliquer ces phénomènes de réorganisation cérébrale. Le modèle STAC (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition*) de Park & Reuter-Lorenz (2009) et sa version révisée STAC–*r* (Reuter-Lorenz & Park, 2014) soulignent la capacité du cerveau à s'adapter et à compenser les déficits grâce à sa plasticité. Ils suggèrent que des mécanismes de compensation sont mis en place face à la dégradation des circuits neuronaux, impliquant la création ou le renforcement de nouveaux circuits neuronaux alternatifs pour maintenir un certain niveau de performance cognitive malgré les pertes neuronales.

D’autres modèles viennent compléter cette vision. Le modèle HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults*) proposé par Cabeza (2002) suggère une réduction de l’asymétrie hémisphérique lors des activités cognitives chez les personnes âgées. Ce phénomène se traduit par une activation plus bilatérale, principale dans les régions frontales. Enfin, le modèle PASA (*Posterior-Anterior Shift in Aging*), développé par Davis et al. (2008) indique une migration de l’activité cérébrale des régions postérieures vers les régions antérieures chez les adultes âgés, particulièrement vers le cortex préfrontal, utilisé pour compenser les déficits des régions postérieures.

Des auteurs ont suggéré que les modifications cérébrales, notamment la SB, pourraient sous-tendre les altérations cognitives observées avec l’avancée en âge (Morand et al., 2018 ; McDonough et al., 2022 ; Reuter-Lorenz & Park, 2014). De nombreuses études ont exploré les liens entre les performances cognitives sensibles à l’âge et l’intégrité des faisceaux de SB, en se basant sur des mesures morphométriques ou la présence d’HSB (Gunning-Dixon et al., 2009 ; Madden et al., 2012). De manière générale, une FA élevée, indicatrice d’une meilleure intégrité des fibres de SB est souvent associée à des performances cognitives supérieures, notamment dans les domaines de la mémoire, de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives (Scholz et al., 2014). En revanche, une augmentation de la MD, signe de dégradation des fibres, est liée à un déclin cognitif, notamment dans la mémoire et les fonctions exécutives (Koten et al., 2023 ; Davis et al., 2009).

Les altérations de la SB peut affecter les faisceaux frontaux, temporaux et pariétaux, jouant un rôle important dans la variabilité interindividuelle du déclin cognitif lié à l’âge (Wiggins et al., 2019 ; Rizvi et al., 2020). Plusieurs études ont montré que l’âge était associé à un volume des HSB plus important, et que ce volume était particulièrement corrélé aux tests de fonctions exécutives et de vitesse de traitement (Madden & Parks, 2017, pp. 88-91).

Concernant la vitesse de traitement, des altérations de la SB, en particulier dans le cingulum, le faisceau longitudinal supérieur (SLF), le corps calleux (CC) et les régions frontales sont associées à une baisse de la performance (Madden, Bennett et al., 2009 ; Wiggins et al., 2019). Les fonctions exécutives seraient également sensibles aux altérations de la SB liées au vieillissement (Gold et al., 2010 ; Morand et al., 2018 ; Madden, Splaniol et al., 2009). Leur déclin est lié à la dégradation de faisceaux frontaux et pariétaux, incluant le CC, le faisceau unciné (UF), le SLF et le faisceau longitudinal inférieur (ILF). L’intégrité de ces faisceaux, notamment leur FA, est corrélée à la performance dans des tâches exécutives telles que la

flexibilité et l'inhibition (Davis et al., 2009). La mémoire épisodique, particulièrement vulnérable au vieillissement, est liée à l'intégrité des faisceaux de SB tels que l'UF, le SLF, le fornix, le cingulum, l'ILF et le splénium du CC (Davis et al., 2009 ; Morand et al., 2018). Les lésions dans ces zones sont associées à un déclin mnésique (Rizvi et al., 2020 ; Koten et al., 2023). La mémoire de travail est également influencée par l'intégrité de l'UF et du cingulum (Davis et al., 2009 ; Morand et al., 2018). D'autres fonctions cognitives sont liées à l'intégrité de faisceaux spécifiques dans le vieillissement. Par exemple, la précision visuo-motrice est associée à l'intégrité de l'ILF, tandis que le faisceau fronto-occipital inférieur (IFOF) est impliqué dans les capacités visuo-spatiales (Voineskos et al., 2012).

Les avancées en neuroimagerie, notamment l'imagerie du tenseur de diffusion, permettent d'approfondir l'analyse de la microstructure des faisceaux de SB et leurs liens avec les capacités cognitives. Cependant, une grande variabilité persiste dans les résultats de tractographie. Schilling et al. (2021) ont souligné cette disparité en montrant que 42 équipes indépendantes, segmentant 14 faisceaux de SB chez six sujets, ont généré 57 protocoles différents, ce qui révèle une forte influence de la méthode de segmentation sur les résultats. Certains faisceaux, comme le tractus corticospinal et le CC, ont montré une reproductibilité relativement élevée, tandis que d'autres, comme les commissures antérieure et postérieure, ont présenté des taux de désaccord beaucoup plus marqués, illustrant la nécessité de méthodes de segmentation standardisées pour améliorer la reproductibilité.

Une autre étude clé, celle de Maier-Hein et al. (2017) a également mis en évidence les limitations des algorithmes actuels de tractographie, qui rencontrent des difficultés avec les configurations complexes de fibres, comme les croisements ou les bifurcations, générant des erreurs systématiques dans les reconstructions. Enfin, bien que de nombreux logiciels soient disponibles pour la tractographie (voir Zhang et al., 2022 pour revue), la sensibilité des résultats au choix de l'algorithme de suivi des fibres complique la standardisation des pratiques.

Dans ce contexte, il apparaît essentiel de s'appuyer sur des méthodes de tractographie automatisées et validées, comme celle utilisée dans le logiciel DSI Studio (Yeh et al., 2013), qui est particulièrement utilisé dans la littérature scientifique. En effet, l'étude de Maier-Hein et al. (2017) a démontré que la méthode de suivi des fibres déterministe utilisée par DSI Studio atteignait le plus haut taux de connexion valides (92%) parmi 96 méthodes testées par 20 groupes de recherches différent lors d'une compétition ouverte. En comparaison, l'exactitude

moyenne des autres outils n'était que de 54%, ce qui souligne la précision et la fiabilité de DSI Studio pour des analyses tractographiques robustes.

Les recherches récentes sur l'intégrité de la SB, ses altérations liées au vieillissement, et ses liens avec les capacités cognitives soulèvent des questions sur l'impact de ces changements sur les performances cognitives, en particulier chez les personnes âgées. C'est dans ce contexte que s'inscrit la présente étude, qui a pour objectif d'explorer les relations entre connectivité cérébrale et vieillissement. Nous proposons d'évaluer, sur une seule et même cohorte de personnes âgées de plus de 82 ans, d'une part, les performances cognitives dans les domaines sensibles aux effets de l'âge tels que la vitesse de traitement, les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, la mémoire de travail et les capacités visuo-spatiales et d'autre part, l'intégrité de la SB, mesurée par des indicateurs tels que la FA, la MD et les HSB, dans les faisceaux impliqués. Enfin, nous rechercherons des corrélations entre les mesures cognitives et les indicateurs d'intégrité cérébrale, afin de mieux comprendre comment la dégradation de la SB influence les performances cognitives dans le grand âge. Nous émettons plusieurs hypothèses : premièrement, il existe un lien entre l'âge et chacune des mesures de SB (FA, MD et HSB) dans certains faisceaux comme le fornix ou le corps calleux. Deuxièmement, une FA élevée, indicatrice d'une meilleure intégrité des faisceaux de SB, sera positivement corrélée à des performances cognitives supérieures, et ce, en contrôlant les effets des HSB. De la même manière, une MD élevée, reflet de la dégradation de la microstructure de la SB, sera négativement corrélée aux performances cognitives, là encore en tenant compte des HSB.

Méthode

Participants

Les participants ont été recrutés dans le cadre du projet FIBRATLAS, qui a pour objectif de valider la tractographie de la SB par IRM en comparant les données obtenues *in vivo* à celles recueillies *ex vivo* par dissection, ainsi que de constituer une base de données complète regroupant des informations neuroanatomique et neuropsychologiques pour une même cohorte. Les participants, âgés de 82 ans et plus, étaient exempts de troubles cognitifs majeurs et d'antécédents neurologiques ou neurochirurgicaux. Ils étaient également autonomes dans la vie quotidienne, avec un score à l'IADL (*Instrumental Activities of Daily Living Scale*) de 4 ou plus.

Nous avons suivi la même procédure que Sizaret et al. (2024). Ainsi, nous avons exclu 19 participants dont le score au MMSE se situait au 5ème percentile ou en dessous, selon les normes françaises ajustées à leur niveau d'éducation (normes de Kalafat et al., 2003), en raison d'un risque de déficit cognitif. Sur le groupe final, constitué de 107 participants, nous avons extrait un échantillon de 73 personnes (37 femmes et 36 hommes), dont les données d'IRM de diffusion étaient exploitables en vue d'une reconstruction des faisceaux. Les caractéristiques des participants sont résumées dans le Tableau 3. Une évaluation de la dépression a été réalisée avec la MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Montgomery & Asberg, 1979). Le nombre de participants avec des facteurs de risques cardio-vasculaires, comme le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie a également été rapporté dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des participants de l'Etude 2

		N	Moy.	Méd.	ET	Min.	Max.
Age		73	84.9	83.6	3.02	82	93.7
MMSE		73	27.4	28	1.87	23	30
Années de scolarisation		73	10.81	11	2.66	6	20
MADRS[1]		71	5.14	3	6.58	0	27
Conditions médicales associées	Diabète	5					
	Hypertension	47					
	Hypercholestérolémie	33					

[1]MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Evaluation neuropsychologique

Les évaluations neuropsychologiques ont été menées par des psychologues dans les 45 jours suivant l'inclusion dans la cohorte FIBRATLAS. Les évaluations couvraient plusieurs domaines, notamment le niveau cognitif global, le langage, la mémoire épisodique, les capacités visuo-spatiales, les fonctions exécutives, l'attention, la vitesse de traitement et les praxies. Les scores obtenus évaluent les domaines cognitifs sensibles au vieillissement, nous

avons exclu les tests dont les scores présentaient des effets plancher ou plafond afin de minimiser les biais statistiques. Ceux-ci sont décrits dans le Tableau 4 (voir Sizaret et al., 2024 pour le détail du protocole et des tests).

Tableau 4. Tests sélectionnés à partir de l'évaluation neuropsychologique réalisée lors de l'inclusion dans l'étude FIBRATLAS

Tests	Etendue de scores	Unités de temps	Domaines
RL-RI 16			
Rappels libres	0-48 points		Mémoire épisodique verbale
Rappel libre différé	0-16 points		
Fluence verbale			
Phonémique (P)	0-max		
Sémantique (Animaux)	0-max		
Test de Stroop			
Dénomination		secondes	
Lecture		secondes	
Interférence		secondes	Fonctions exécutives
Indice Interférence[1]		secondes	
TMT			
Partie A		secondes	
Partie B		secondes	
Indice Flexilibilité[2]		secondes	
Mémoire de Chiffres	0-48 points		Mémoire de travail
Code	0-135 items		Attention et vitesse de traitement
Figure de Rey			Capacités visuo-spatiales
Copie	0-36 points	secondes	
Rappel immédiat	0-36 points	secondes	Mémoire épisodique visuelle
Rappel différé	0-36 points	secondes	

[1] Indice Interférence = variation entre la moyenne des temps de dénomination et de lecture et le temps de la tâche interférente, soit la formule suivante : ((Dénomination + Lecture)/2 – Interférence)/(Dénomination + Lecture)/2
[2] Indice Flexibilité = variation entre les temps de la Partie A et la Partie B, soit la formule suivante : (Partie A – Partie B) / Partie A

Acquisition IRM de diffusion

Les données d'IRM de diffusion des 73 participants ont été acquises à partir de la cohorte FIBRATLAS.

Les paramètres d'acquisition pour l'examen IRM étaient les suivants :

- Cartographie B0 : FOV 256x256 mm ; matrice 64x64 ; coupes jointes de 4 mm ; TR 800 ms ; TE 4,92/7,38 md ; NEX = 1 ;
- FLAIR : FOV 256x256 mm ; matrice 256x256 ; coupes axiales de 5 mm/2,5 mm ; direction de phase R/L ; NEX = 1 ; TR 9000/5200 ms ; TE 95/106 ms ; TI 2500 ms
- Images anatomiques T1 en 3D : matrice 256x256 ; taille du voxel = 1x1x1 mm ; TR 2300 ms ; TE 2,98 ms ; TI 900 ms ; NEX = 1 ; angle 9° ; direction de phase A/P ;

- Imagerie de diffusion : FOV = 256x256 ; taille des voxels : 2x2x2 ; schéma de diffusion à plusieurs couches : 21 directions avec b=300 s/mm^2 ; 25 directions avec b=1200 s/m^2 ; 60 directions avec b=2700 s/mm^2 ; résolution en plan de 2 mm ; épaisseur des coupes de 2 mm

Reconstruction des faisceaux de fibres

Nous avons choisi d'explorer uniquement les corrélations entre les fonctions cognitives et les faisceaux pour lesquels un lien a été observé dans le vieillissement. Nous avons également inclus le faisceau longitudinal moyen (MdLF), dont le rôle transmodal impliqué dans l'intégration de différentes modalités sensorielles et cognitives a récemment été mis en évidence (De Witt Hamer et al., 2011 ; Menjot de Champfleur et al., 2013).

Notre étude a donc porté sur les relations entre les fonctions cognitives et faisceaux de SB suivants :

Tableau 5. Faisceaux de substance blanche en lien avec les fonctions cognitives dans le vieillissement

	AF	CC	Cg	FAT	Fx	IFOF	ILF	MdLF	SLF	UF
Mémoire épisodique		✓	✓		✓		✓	✓		✓
Fonctions exécutives		✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
Mémoire de travail		✓	✓	✓				✓	✓	✓
Vitesse de traitement		✓	✓						✓	
Capacités visuo-spatiales	✓	✓		✓		✓		✓	✓	

Note : AF = faisceau arqué ; CC = corps calleux ; Cg = cingulum ; FAT : faisceau frontal oblique ; Fx : fornix ; IFOF : faisceau fronto-occipital inférieur ; ILF = faisceau longitudinal inférieur ; MdLF = faisceau longitudinal moyen ; SLF : faisceau longitudinal supérieur ; UF = faisceau unciné

La tractographie a été réalisée à l'aide de DSI Studio. Ce logiciel figure parmi les outils d'analyse des données d'IRM de diffusion les plus utilisés (Yeh et al., 2021) et fiables (Maier-Hein et al., 2017), permettant de visualiser et quantifier les faisceaux de SB dans le cerveau, de définir des régions d'intérêt (ROI) et de suivre les connexions entre ces ROI. Il est disponible en téléchargement gratuit sur le site Web de DSI Studio[3].

Les étapes de tractographie sont détaillées ci-dessous et illustrées dans la Figure 9 (voir https://dsi-studio.labsolver.org/doc/gui_t2.html pour la procédure détaillée).

Pour chaque participant, un fichier source (*SRC files*) a été créé à partir des données d'IRMd (i.e. fichiers bruts d'acquisition au format *.nii.gz)*. Ensuite, les fibres ont été reconstruites à partir du fichier source (i.e. au format *.src.gz*) pour créer des fichiers de fibres (*FIB files*). La

[3] https://dsi-studio.labsolver.org

méthode de reconstruction était la DTI, qui a généré une orientation de fibre par voxel ainsi que des mesures d'anisotropie et de diffusivité associées. Le template choisi pour cette reconstruction était l'ICBM152_adult (Mazziotta et al., 2001), sans alignement AC-PC. Par la suite, une vérification double de la reconstruction a été réalisée en analysant visuellement l'orientation de l'ensemble des fibres, ainsi que l'orientation des fibres passant par le corps calleux. Une fois cette reconstruction était correctement effectuée, une reconstruction automatique des faisceaux de fibres sélectionnés était effectuée selon les paramètres décrits dans le Tableau 6 (page suivante).

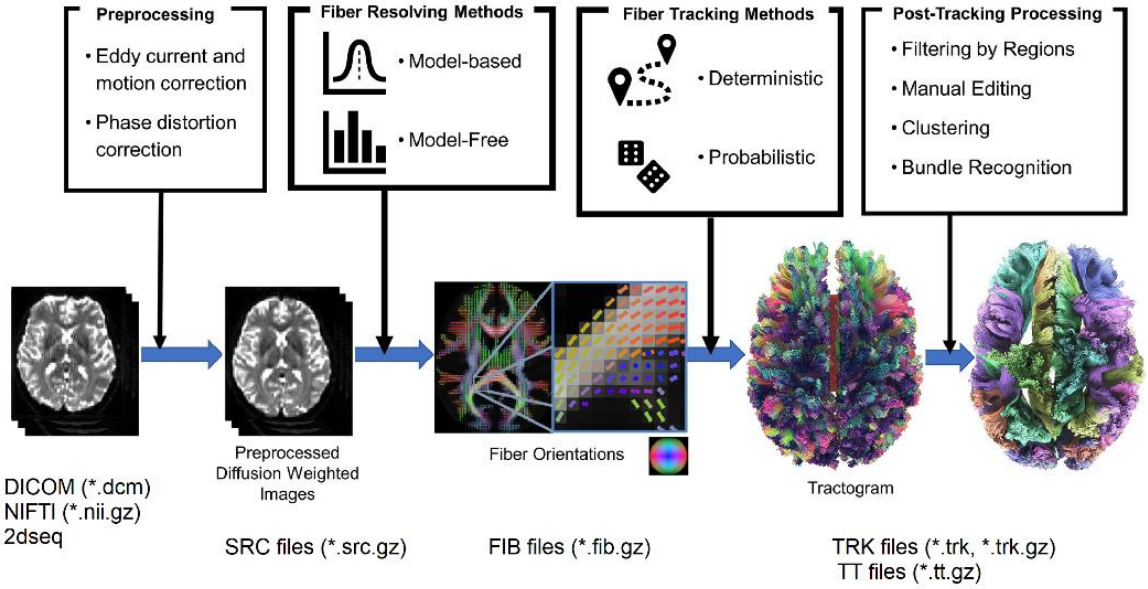


Fig 9. Etapes de reconstruction des fibres de SB, à l'aide du logiciel DSI Studio. Extrait de : Yeh, https://dsi-studio.labsolver.org/doc/how_to_analyze_dmri.html

Tableau 6. Paramètres utilisés pour la reconstruction automatique des faisceaux de fibres par le logiciel DSI Studio

Catégorie	**Description**	**Paramètre utilisé**
Tracking Algorithm	*Algorithme utilisé pour reconstituer les trajectoires des fibres à partir des données d'IRMd*	Algorithme de tractographie déterministe (Yeh et al., 2013)
Augmented Tracking Strategies	*Techniques améliorées utilisées pour augmenter la précision et la reproductibilité des résultats de la tractographie*	Oui, cf. Yeh (2020)
Tractography Atlas Used	*Modèle préexistant de connectivité cérébrale, utile pour guider le suivi des fibres en s'assurant que les trajectoires suivent une organisation anatomique connue*	ICBM152 space (Yeh et al., 2018)
Distance Tolerance	*Marge d'erreur permise lors de la reconstitution des fibres dans l'espace de référence*	16 mm
Track-to-Voxel Ratio	*Nombre de trajectoires de fibres reconstruites par voxel*	2
Anisotropy Threshold	*Seuil utilisé pour déterminer si une région à une direction préférentielle pour la diffusion de l'eau*	Sélectionné aléatoirement
Angular Threshold	*Seuil angulaire correspondant à l'angle maximal de déviation permis entre deux segments successifs de fibres*	Sélectionné aléatoirement entre 15 et 90 degrés
Step Size	*Distance parcourue à chaque étape dans le processus de reconstruction des fibres*	Sélectionné aléatoirement entre 0,5 et 1,5 voxel
Track Length	*Limites minimale et maximale pour la longueur des fibres reconstruites*	Fibres de moins de 30 mm et plus de 300 mm exclues
Topology-Informed Pruning	*Technique d'élimination des connexions fausses ou aberrantes dans les trajectoires des fibres, en utilisant des informations sur la topologie*	Oui, avec 32 itérations (Yeh et al., 2019)
Shape Analysis	*Analyse de forme, utilisée pour analyser les mesures géométriques des trajectoires de fibres (par exemple courbure, torsion)*	Voir Yeh (2020)

Cette procédure a été réalisée pour reconstruire 30 faisceaux pour chacun des participants (voir Tableau 7).

Tableau 7. Liste des faisceaux de fibres reconstruits à l'aide du logiciel DSI Studio et leur dénomination complète

Faisceaux	Segments	Dénomination
AF	AF_L	Faisceau Arqué gauche
	AF_R	Faisceau Arqué droit
Cg	CgFP_L	Cingulum Fronto-Pariétal gauche
	CgFP_R	Cingulum Fronto-Pariétal droit
	CgFParahip_L	Cingulum Fronto-Parahippocampal gauche
	CgFParahip_R	Cingulum Fronto-Parahippocampal droit
	CgParahipP_L	Cingulum Parahippocampo-Pariétal gauche
	CgParahipP_R	Cingulum Parahippocampo-Pariétal droit
CC	CC_Body	Corps Calleux - Corps
	CC_FMaj	Corps Calleux - Forceps Majeur
	CC_FMin	Corps Calleux - Forceps Mineur
	CC_Tapetum	Corps Calleux - Tapetum
Fx	Fx_L	Fornix gauche
	Fx_R	Fornix droit
FAT	FAT_L	Faisceau Frontal Oblique gauche
	FAT_R	Faisceau Frontal Oblique droit
IFOF	IFOF_L	Faisceau Fronto-Occipital Inférieur gauche
	IFOF_R	Faisceau Fronto-Occipital Inférieur droit
ILF	ILF_L	Faisceau Longitudinal Inférieur gauche
	ILF_R	Faisceau Longitudinal Inférieur droit
MdLF	MdLF_L	Faisceau Longitudinal Moyen gauche
	MdLF_R	Faisceau Longitudinal Moyen droit
SLF	SLF1_L	Faisceau Longitudinal Supérieur 1 gauche
	SLF1_R	Faisceau Longitudinal Supérieur 1 droit
	SLF2_L	Faisceau Longitudinal Supérieur 2 gauche
	SLF2_R	Faisceau Longitudinal Supérieur 2 droit
	SLF3_L	Faisceau Longitudinal Supérieur 3 gauche
	SLF3_R	Faisceau Longitudinal Supérieur 3 droit
UF	UF_L	Faisceau Unciné gauche
	UF_R	Faisceau Unciné droit

Extraction des caractéristiques morphométriques

Afin d'analyser de manière fiable la fraction d'anisotropie (FA) et la diffusivité moyenne (MD) de chaque faisceau pour tous les participants, nous avons sélectionné uniquement les propriétés morphométriques obtenues avec une seule valeur de l'intensité de la sensibilité à la diffusion, spécifiquement une valeur de b à 1200 s/mm^2. La FA mesure l'organisation directionnelle des fibres de SB, cet indice s'étendant de 0 à 1. Une FA élevée indique une diffusion plus directionnelle, tandis qu'une FA faible suggère une diffusion plus isotrope. La MD mesure la vitesse de diffusion de l'eau dans le tissu. Une MD élevée peut indiquer une perte d'intégrité de la SB. Enfin, la charge de leucoaraïose (LA) mesure le pourcentage de volume des

hypersignaux de SB (HSB) par rapport au volume total du faisceau, elle est souvent associée à des lésions de SB. Le seuil de détection des HSB, permettant de quantifier la charge de LA, a été déterminé en échantillonnant la SB intacte et en calculant dans les zones suspectes d'hypersignaux, le nombre de voxels dont l'intensité dépasse la valeur moyenne de SB intacte + 3 écart-types. La charge de LA est exprimée dans notre étude sous la forme d'un indice s'étendant de 0 (en cas d'absence d'HSB) à 1 (correspondant théoriquement à 100% d'HSB dans un faisceau).

Considérations éthiques

Un consentement éclairé a été obtenu auprès de tous les participants. Cette étude respecte les principes éthiques pour la recherche médicale dans la population énoncés dans la Déclaration d'Helsinki. De plus, le projet FIBRATLAS, à partir duquel les données ont été obtenues, a été approuvé par le Comité d'Ethique de Tours (Comité de Protection des Personnes, 2015-R8) ainsi que par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, EudraCT/ID RCB : 2015A00363-46).

Analyse statistique des données

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Jamovi 2.4.14. Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour évaluer la normalité de la distribution des scores et sélectionner les tests statistiques les plus appropriés. Des corrélations de Pearson (r_p) ont été utilisées pour les variables normalement distribuées, et des corrélations de Spearman (r_s) pour les variables non normalement distribuées. Les niveaux de significativité (valeurs de p) sont indiqués comme suit : * pour $p \leq .05$, ** pour $p \leq .01$, et *** pour $p \leq .001$. Etant donné le nombre élevé de corrélations réalisées, le seuil de significativité a été ajusté en appliquant la correction de Bonferroni, consistant à diviser le seuil de significativité initial par le nombre total de corrélations effectuées entre les mesures de chaque fonction cognitive et les indices de microstructure de la SB. Les corrélations significatives après correction sont mises en évidence **en rouge**.

Résultats

Les résultats descriptifs sont regroupés dans les Tableaux 8 et 10, concernant respectivement les données neuropsychologiques et les données morphométriques de l'ensemble des faisceaux étudiés.

Tableau 8. Description des résultats comportementaux issus de l'évaluation neuropsychologique

Tests	Score	N	Moy.	Méd.	ET
RL-RI 16	Rappels libres	72	22.94	23	6.92
	Rappel libre différé	71	9.24	9	3.06
Fluence verbale	Phonémique (P)	73	18.21	18	6.29
	Sémantique (Animaux)	73	21.27	20	7.2
Test de Stroop	Dénomination	65	76.98	74	17.36
	Lecture	65	51.85	50	9.6
	Interférence	65	174	168	51.78
	Indice Interférence	65	1.74	1.57	0.73
TMT	Partie A	70	62.14	57	22.12
	Partie B	66	168.48	148.5	73.39
	Indice Interférence	66	1.88	1.85	1.06
Mémoire de chiffres	Score total	72	20.81	21.5	4.46
Code	Score total	70	39.56	42	11.41
Figure de Rey	Copie – Score	70	31.54	32	3.98
	Copie – Temps	70	205	192	87.73
	Rappel immédiat – Score	68	12.96	12.5	5.84
	Rappel immédiat – Temps	68	146.79	134	66.01
	Rappel différé – Score	63	12.24	12.5	5.76
	Rappel différé - Temps	62	109.44	111.5	51.2

Note : en gris = données avec distribution normale (p >.05 au test de Shapiro-Wilk)

Sept mesures ont montré une distribution normale, selon le test de Shapiro-Wilk : les rappels libres et le rappel différé du RL-RI 16, la fluence verbale sémantique, les scores de mémoire de chiffres et du code et les scores de rappel immédiat et de rappel différé de la Figure de Rey.

Effet de l'âge sur les fonctions cognitives

L'effet de l'âge a été évalué pour les 19 mesures comportementales, au moyen du test de Spearman, les âges n'étant pas distribués normalement au sein de notre échantillon. Après correction de Bonferroni, seuls les temps obtenus au TMT sont corrélés positivement à l'âge (r_s = 0,36 ; p = .0023 pour la partie A et r_s = 0,45 ; p = .0001 pour la partie B), comme indiqué dans le Tableau 9 et la Figure 10. Ainsi, plus les participants sont âgés, plus ils réalisent les deux parties du test lentement. On ne retrouve en revanche pas cet effet de l'âge au niveau de l'indice d'interférence du TMT, ce qui peut indiquer que la différence de performance entre les parties A et B reste stable avec l'âge.

Tableau 9. Corrélations entre l'âge et les performances aux subtests, à l'aide du test de Spearman

		Age	
		r_s	*p*
RL-RI 16	Rappels libres	–.21	.0835
	Rappel différé	–.09	.4369
Fluence verbale	Phonémique	–.02	.8464
	Sémantique	–.05	.6661
Test de Stroop	Dénomination	.04	.7284
	Lecture	.15	.2445
	Interférence	–.02	.9046
	Indice Interférence	–.10	.4193
TMT	Partie A	**.36****	.0023
	Partie B	**.45*****	.0001
	Indice Flexibilité	.13	.3120
Mémoire de Chiffres	Score total	–.31**	.0087
Code	Score total	–.29*	.0135
Figure de Rey	Copie – Score	–.30*	.0124
	Copie – Temps	.10	.4178
	Rappel immédiat – Score	–.23	.0563
	Rappel immédiat – Temps	–.08	.4993
	Rappel différé – Score	–.28*	.0277
	Rappel différé – Temps	–.02	.9054

Note : r_s = rho de spearman
** p < .05, ** p < .01, *** p < .001, p_{bonf} < .0013*

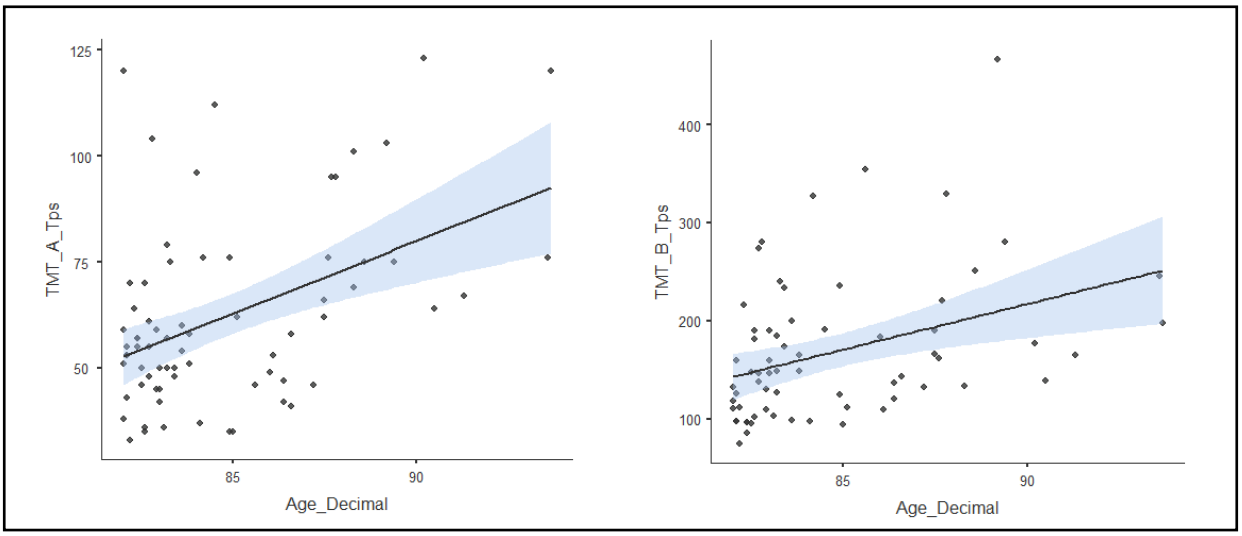


Fig 10. Performances au TMT A et B en fonction de l'âge

Effets de l'âge sur la substance blanche

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'âge et la FA, la MD ou la LA, pour l'ensemble des faisceaux (voir Tableau 10).

Tableau 10. Corrélations entre l'âge et la FA, la MD et la LA, à l'aide du test de Spearman

Faisceaux	Segments	Age - FA		Age - MD		Age - LA	
		r_s	*p*	r_s	*p*	r_s	*p*
AF	AF_L	–.03	.8139	.06	.6420	.17	.1707
	AF_R	–.03	.7802	.12	.3217	.15	.2199
Cg	CgFP_L	–.05	.6739	.08	.4956	.05	.6827
	CgFP_R	.06	.6415	.16	.1695	.14	.2590
	CgFParahip_L	–.06	.6152	.14	.2660	.06	.6331
	CgFParahip_R	.03	.7838	.18	.1345	.17	.1889
	CgParahipP_L	–.01	.9261	.03	.8279	–.06	.6635
	CgParahipP_R	.11	.3715	.07	.5726	–.06	.6511
CC	CC_Body	.13	.2660	.03	.8078	.04	.7274
	CC_FMaj	.03	.8137	.05	.6895	.01	.9479
	CC_FMin	.07	.5397	.02	.8794	.09	.4472
	CC_Tapetum	–.10	.3852	.18	.1243	.06	.6275
Fx	Fx_L	–.02	.9438	–.01	.9812	.03	.8856
	Fx_R	–.13	.6476	.05	.8594	–.43	.1123
FAT	FAT_L	–.05	.6798	.01	.9635	–.03	.7996
	FAT_R	–.06	.6541	.08	.5211	–.10	.4482
IFOF	IFOF_L	–.10	.4199	.21	.0710	.12	.3325
	IFOF_R	–.08	.4775	.20	.0888	.06	.6035
ILF	ILF_L	–.02	.8629	.09	.4497	.12	.3332
	ILF_R	–.08	.4947	.16	.1896	.02	.8905
MdLF	MdLF_L	–.04	.7214	.01	.9432	.16	.1974
	MdLF_R	–.05	.6760	.10	.3870	.04	.7651
SLF	SLF1_L	.07	.5390	.09	.4715	.08	.5362
	SLF1_R	.07	.5621	.04	.7525	–.00	.9990
	SLF2_L	.09	.4681	–.07	.5581	.07	.5508
	SLF2_R	.04	.7113	–.01	.9435	.07	.5645
	SLF3_L	–.06	.6102	–.00	.9911	.06	.6468
	SLF3_R	–.08	.5202	.11	.4034	.22	.0928
UF	UF_L	.04	.7396	.11	.3748	.07	.5992
	UF_R	.07	.5702	.21	.0799	.08	.5462

Note : r_s = rho de spearman

Liens entre substance blanche et fonctions cognitives

Le Tableau 11 (cf. page suivante) présente les moyennes et écart-types de la FA, la MD et LA des différents faisceaux de SB étudiés.

Une grande majorité des faisceaux a été reconstruit avec succès (92% en moyenne) en utilisant l'algorithme déterministe décrit précédemment. Cependant, le fornix a montré un taux de reconstruction faible, avec seulement 23 faisceaux reconstruits pour le fornix gauche (i.e. 32%) et 15 pour le fornix droit (i.e. 21%).

Concernant la FA, les valeurs moyennes s'étendent de 0,15 à 0,46, avec les valeurs les plus faibles dans le fornix gauche (i.e. 0,15) et le fornix droit et dans une moindre mesure l'UF

gauche et les valeurs les plus hautes dans le CC, au niveau du forceps majeur et du tapetum et dans une moindre mesure le corps du CC, l'IFOF gauche et droit.

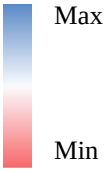
Concernant la MD, les valeurs moyennes, exprimées en 10^{-3} mm^2/secondes, s'étendent entre 0,761 et 0,989, avec les valeurs les plus élevées dans le fornix droit et dans une moindre mesure le CC, au niveau du forceps mineur, du tapetum et l'UF gauche. Les valeurs moyennes de MD les plus basses sont retrouvées dans le SLF 2 gauche, le FAT gauche et le corps du CC.

Concernant la LA, les taux moyens s'étendent de 0,17 à 0,48, avec les valeurs les plus élevées dans le CC, au niveau du forceps majeur et du tapetum, le MdLF gauche et droit. Les valeurs les plus basses sont retrouvées dans le Cg fronto-parahippocampal gauche et droit, ainsi que dans le fornix gauche et droit.

On observe une variabilité importante de la LA au sein d'un même faisceau, comme en témoignent les écarts-types élevés par rapport aux pourcentages moyens. Ceci peut suggérer des différences interindividuelles mais également une distribution inégale de la LA dans le faisceau, certaines régions pouvant être plus touchées que d'autres.

Tableau 11. Moyennes et écart-types (My ± ET) des mesures de FA, MD et LA pour chaque faisceau.

Faisceaux	N		FA	MD (10^{-3} mm2/sec)	LA
AF_L	73	(100%)	0,37 ± 0,06	0,798 ± 0,06	0,25 ± 0,12
AF_R	73	(100%)	0,36 ± 0,06	0,829 ± 0,07	0,32 ± 0,13
CgFParahip_L	67	(92%)	0,37 ± 0,09	0,823 ± 0,07	0,17 ± 0,11
CgFParahip_R	67	(92%)	0,34 ± 0,08	0,832 ± 0,07	0,19 ± 0,12
CgFP_L	73	(100%)	0,35 ± 0,09	0,838 ± 0,08	0,23 ± 0,11
CgFP_R	73	(100%)	0,32 ± 0,08	0,833 ± 0,06	0,21 ± 0,1
CgParahipP_L	69	(95%)	0,33 ± 0,05	0,842 ± 0,07	0,3 ± 0,13
CgParahipP_R	66	(90%)	0,33 ± 0,05	0,826 ± 0,06	0,31 ± 0,14
CC_Body	73	(100%)	0,39 ± 0,06	0,783 ± 0,05	0,4 ± 0,11
CC_FMaj	72	(99%)	0,46 ± 0,08	0,797 ± 0,06	0,44 ± 0,09
CC_FMin	72	(99%)	0,33 ± 0,05	0,884 ± 0,07	0,32 ± 0,09
CC_Tapetum	72	(99%)	0,43 ± 0,05	0,873 ± 0,07	0,44 ± 0,1
Fx_L	23	(32%)	0,15 ± 0,05	0,79 ± 0,25	0,17 ± 0,13
Fx_R	15	(21%)	0,18 ± 0,04	0,989 ± 0,13	0,2 ± 0,07
FAT_L	67	(92%)	0,33 ± 0,05	0,778 ± 0,06	0,32 ± 0,16
FAT_R	64	(88%)	0,33 ± 0,06	0,787 ± 0,06	0,4 ± 0,16
IFOF_L	73	(100%)	0,38 ± 0,05	0,863 ± 0,05	0,38 ± 0,11
IFOF_R	73	(100%)	0,38 ± 0,05	0,862 ± 0,06	0,44 ± 0,1
ILF_L	72	(99%)	0,37 ± 0,05	0,826 ± 0,06	0,37 ± 0,11
ILF_R	72	(99%)	0,36 ± 0,04	0,848 ± 0,06	0,44 ± 0,11
MdLF_L	70	(96%)	0,33 ± 0,05	0,815 ± 0,06	0,45 ± 0,17
MdLF_R	72	(99%)	0,34 ± 0,05	0,848 ± 0,07	0,48 ± 0,17
SLF1_L	73	(100%)	0,32 ± 0,06	0,823 ± 0,05	0,28 ± 0,11
SLF1_R	73	(100%)	0,32 ± 0,06	0,803 ± 0,06	0,23 ± 0,11
SLF2_L	73	(100%)	0,33 ± 0,06	0,761 ± 0,06	0,26 ± 0,12
SLF2_R	73	(100%)	0,34 ± 0,06	0,786 ± 0,05	0,33 ± 0,13
SLF3_L	72	(99%)	0,31 ± 0,05	0,806 ± 0,06	0,22 ± 0,13
SLF3_R	65	(89%)	0,34 ± 0,06	0,819 ± 0,06	0,28 ± 0,13
UF_L	69	(95%)	0,29 ± 0,05	0,882 ± 0,07	0,25 ± 0,13
UF_R	68	(93%)	0,31 ± 0,04	0,858 ± 0,06	0,29 ± 0,13



Note : Pour chaque colonne, les valeurs les plus hautes sont indiquées en bleu, les plus basses en rouge.
AF = Faisceau arqué, CgFParahip = Cingulum Fronto-Parahippocampal, CgFP = Cingulum Fronto-Pariétal, CgParahipP = Cingulum Parahippocampo-Pariétal, CC = Corps Calleux, FMaj = Forceps Majeur, FMin = Forceps Mineur, Fx = Fornix, FAT = Faisceau Frontal Oblique, IFOF = Faisceau Fronto-Occipital Inférieur, ILF = Faisceau Longitudinal Inférieur, MdLF = Faisceau Longitudinal Moyen, SLF = Faisceau Longitudinal Supérieur, UF = Faisceau Unciné

Après un examen préliminaire des données brutes, incluant les performances cognitives, la FA, la MD et la LA pour chaque faisceau, nous avons procédé à l'analyse des corrélations entre ces mesures. Plus précisément, des corrélations partielles ont été calculées entre les scores comportementaux et la FA ou MD, en contrôlant l'effet de la LA. Ce choix méthodologique se justifie par l'influence connue de la LA sur les performances cognitives et les mesures de diffusion telles que la FA ou la MD (Garnier-Crussard et al., 2020 ; Morand et al., 2018 ;

Wiggins et al., 2019). Cette approche permet ainsi d'isoler l'effet spécifique de la FA et/ou la MD sur la cognition, indépendamment de la contribution de la LA.

Les Tableaux 12 à 16 présentent les corrélations entre les mesures de diffusion et les performances cognitives, organisées par domaine cognitif.

Mémoire épisodique

Concernant la mémoire épisodique verbale, aucune des mesures du RL-RI 16 (rappels libres et rappel différé) n'a montré de corrélation significative avec la FA. Le Tableau 12 présente uniquement les corrélations observées avec la MD. Une corrélation positive significative a été trouvée, après correction de Bonferroni (voir Figure 11), entre la MD du Cg parahippocampo-pariétal droit et le score de rappel différé du RL-RI 16 (r_p = .43, p = 0008). Ainsi, une MD élevée dans ce faisceau était associée à des meilleures performances en rappel libre différé. Aucune corrélation significative n'a été observée entre les scores de rappels du RL-RI 16 et la MD du CC, du Cg (segments fronto-pariétaux, fronto-parahippocampaux, parahippocampo-pariétal gauche), du fornix et de l'UF.

Tableau 12. Corrélations partielles, contrôlant la LA, entre les scores de mémoire épisodique verbale et la MD

	RL-RI 16			
	Rappels libres		**Rappel différé**	
MD	r_p ou r_s	p	r_p ou r_s	p
CC_Body	.23	.0676	.30*	.0179
CC_FMaj	.08	.5220	.28*	.0245
CC_Fmin	.12	.3291	.11	.4122
CC_Tapetum	.12	.3525	.27*	.0312
CgFP_L	.07	.5691	.21	.0891
CgFP_R	.11	.3957	.18	.1454
CgFParahip_L	.10	.4430	.34**	.0094
CgFParahip_R	.13	.3135	.25	.0550
CgParahipP_L	.11	.3891	.31*	.0186
CgParahipP_R	.29*	.0265	**.43*** **	.0008
Fx_L	.09	.7182	.02	.9250
Fx_R	-.57*	.0438	-.56*	.0451
UF_L	.06	.6500	.08	.5307
UF_R	.13	.3104	.18	.1649

Notes : r_p = r de Pearson ; r_s = rho de Spearman
** p < .05, ** p < .01, *** p < .001, p_{bonf} < .0018*

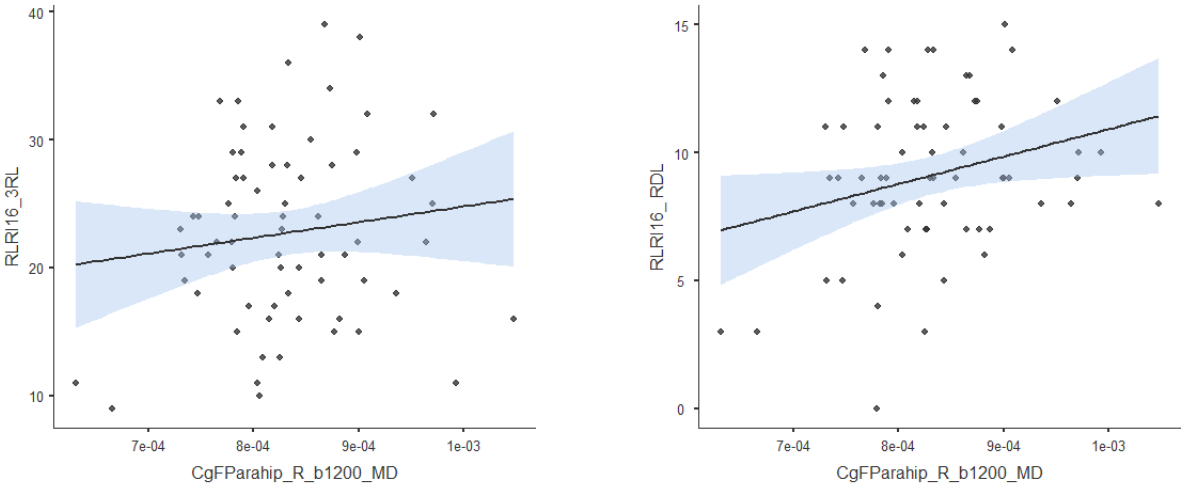


Fig 11. Performances en rappel libré et rappel différé (RL-RI 16) en fonction de la MD, dans le Cg parahippocampo-pariétal droit

Concernant la mémoire épisodique visuelle, aucun des scores de la Figure de Rey (temps et scores en rappel immédiat et en rappel différé) n'a montré de corrélation significative avec la FA. Le Tableau 13 présente uniquement les corrélations observées pour la MD.

Après correction de Bonferroni, une corrélation négative significative a été identifiée entre le temps de rappel immédiat de la Figure de Rey et la MD de l'ILF droit (r_s = –.46, p = .0002), indiquant que plus le temps de réalisation était élevé, plus la MD de l'ILF droit était faible (voir Figure 12). Aucune autre corrélation significative n'a été trouvé entre les temps et scores (rappel immédiat et différé) de la Figure de Rey et la MD des faisceaux du CC.

Tableau 13. Corrélations partielles, sous le contrôle de la LA, entre les scores de mémoire épisodique visuelle et la MD

	Figure de Rey							
	Rappel immédiat				Rappel différé			
	Temps		Score		Temps		Score	
	r_s	*p*	r_p ou r_s	*p*	r_s	*p*	r_p ou r_s	*p*
CC_Body	-.06	.6542	-.07	.5996	-.04	.7810	-.02	.9016
CC_FMaj	-.17	.1845	-.10	.4253	-.16	.2301	-.17	.2052
CC_Fmin	.07	.5739	.04	.7465	-.03	.8480	-.03	.8287
CC_Tapetum	-.22	.0947	-.08	.5661	-.22	.1179	-.13	.3357
CgFP_L	-.26*	.0456	-.07	.5916	-.13	.3531	-.12	.3975
CgFP_R	-.13	.3170	-.14	.2769	-.13	.3297	-.19	.1724
CgFParahip_L	-.16	.2283	-.11	.4347	-.12	.3899	-.17	.2417
CgFParahip_R	.00	.9851	-.13	.3257	-.07	.6009	-.15	.2960
CgParahipP_L	-.08	.5763	.02	.8586	.19	.1838	.02	.8779
CgParahipP_R	-.22	.1052	-.14	.2910	-.20	.1527	-.09	.5276
Fx_L	.06	.8004	-.01	.9791	.15	.5472	-.13	.6108
Fx_R	-.12	.7185	-.13	.6944	.01	.9828	-.32	.3315
IFOF_L	-.36**	.0040	-.27*	.0367	-.24	.0814	-.33*	.0139
IFOF_R	-.36**	.0045	-.24	.0628	-.26	.0535	-.28*	.0388
ILF_L	-.28*	.0323	-.17	.1862	-.15	.2743	-.24	.0788
ILF_R	**-.46*** **	.0002	-.32*	.0115	-.23	.0934	-.31*	.0224
MdLF_L	-.09	.4912	-.10	.4650	-.10	.4873	-.14	.3028
MdLF_R	-.29*	.0228	-.17	.2064	-.18	.2001	-.22	.1036
UF_L	-.29*	.0274	-.28*	.0320	-.33*	.0192	-.24	.0868
UF_R	-.07	.5998	-.05	.7180	-.10	.4736	-.08	.5960

Notes : r_p = r de Pearson ; r_s = rho de Spearman
** p < .05, ** p < .01, *** p < .001, p_{bonf} < .0006*

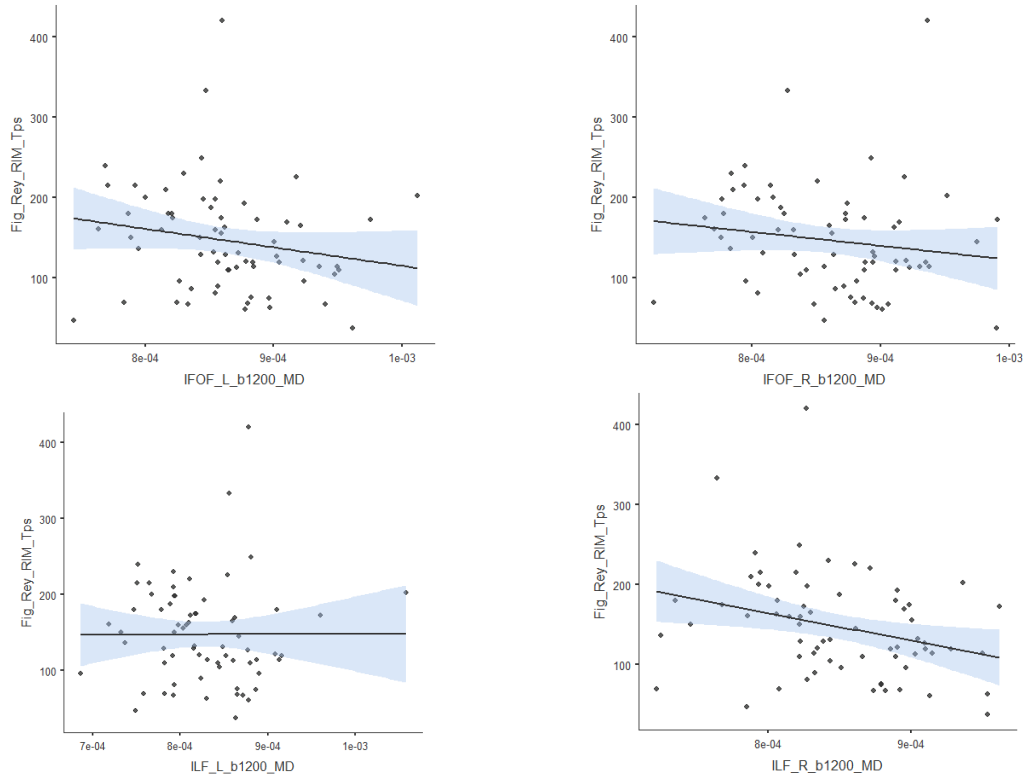


Fig 12. Temps en rappel libre immédiat (Figure de Rey) en fonction de la MD, dans l'IFOF gauche et droit (en haut) et l'ILF gauche et droit (en bas)

Fonctions exécutives

Concernant les fonctions exécutives, aucune corrélation n'a été observée entre la FA et les mesures de fluence verbale, l'indice d'interférence du test de Stroop et l'indice de flexibilité du TMT. Le Tableau 14 présente uniquement les corrélations observées au niveau de la MD. Après correction de Bonferroni, aucune corrélation significative n'a été relevée entre les mesures comportementales et le CC, le Cg, le FAT, l'ILF, le MdLF, le SLF et l'UF. Toutefois, une tendance à la corrélation est observée entre la MD du MdLF droit et l'indice de flexibilité du TMT.

Tableau 14. Corrélations partielles, sous le contrôle de la LA, entre les scores de fonctions exécutives et la MD

	Fluence verbale				**Test de Stroop**		**TMT**	
	Sémantique		**Phonémique**		**Indice Interférence**		**Indice Flexibilité**	
	r_p ou r_s	*p*	r_s	*p*	r_s	*p*	r_s	*p*
CC_Body	.18	.1438	.09	.4817	–.08	.5701	.13	.3279
CC_FMaj	.21	.0987	.00	.9809	.11	.4264	.05	.7138
CC_FMin	–.07	.5883	–.17	.1681	–.08	.5642	.04	.7805
CC_Tapetum	–.01	.9602	.11	.3751	–.07	.6308	.15	.2493
CgFP_L	.20	.1061	.25	.0475	–.13	.3360	.23	.0816
CgFP_R	.13	.3161	.12	.3292	–.07	.6181	.29*	.0255
CgFParahip_L	.13	.3194	.12	.3772	–.00	.9949	.14	.3088
CgFParahip_R	.18	.1619	.09	.4942	–.02	.8922	.20	.1456
CgParahipP_L	.07	.5751	.06	.6765	–.04	.7710	-.02	.9118
CgParahipP_R	.13	.3341	.22	.0979	–.11	.4540	.23	.0907
FAT_L	.14	.2716	.14	.2979	–.18	.2010	.05	.7153
FAT_R	.15	.2504	.02	.8851	.03	.8315	.23	.0941
ILF_L	.15	.2257	.08	.5514	.02	.8870	.13	.3319
ILF_R	.25*	.0492	.34	.0051	–.05	.6993	.26*	.0475
MdLF_L	.09	.4736	.05	.7264	–.05	.7306	.22	.1078
MdLF_R	.04	.7334	.15	.2471	–.18	.1825	.43**	.0008
SLF1_L	.23	.0586	.16	.2024	–.08	.5482	.16	.2227
SLF1_R	.15	.2419	.20	.1076	–.18	.1776	.23	.0806
SLF2_L	.18	.1514	.06	.6574	–.17	.1954	.14	.2787
SLF2_R	.22	.0771	.08	.5406	–.04	.7939	.21	.1038
SLF3_L	.20	.1083	.16	.1907	–.27*	.0431	.12	.3844
SLF3_R	.15	.2739	.05	.7189	.01	.9422	.32*	.0198
UF_L	.12	.3397	–.06	.6554	–.09	.5226	.04	.7734
UF_R	.10	.4644	.04	.7847	–.10	.4831	.05	.6899

Notes : r_p = r de Pearson ; r_s = rho de Spearman
** p < .05, ** p < .01, *** p < .001, $p_{bonf} < .0005$*

Vitesse de traitement

Concernant la vitesse de traitement, aucune corrélation significative n'a été observée entre la MD et les score au Code, au TMT-A et aux subtests du Stroop.

Comme illustré dans le Tableau 15 et la Figure 13, après correction de Bonferroni, deux corrélations négatives significatives ont été mises en évidence entre le forceps mineur du CC et, d'une part, le score de dénomination au test de Stroop (r_s = –.48, p = .0002) et, d'autre part, le score de lecture au test de Stroop (r_s = –.45, p = .0004). Ces résultats indiquent que des temps de réalisation plus élevés aux tâches de dénomination et lecture du test de Stroop sont associés à une FA plus faible.

Tableau 15. Corrélations partielles, sous le contrôle de la LA, entre les scores de vitesse de traitement et la **FA**

	Code		**TMT**		**Test de Stroop**			
	Score total		**Partie A**		**Dénomination**		**Lecture**	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
CC_Body	–.11	.4042	.17	.1878	–.27*	.0400	–.05	.7317
CC_FMaj	–.02	.8963	.06	.6442	–.25	.0608	–.15	.2547
CC_FMin	–.01	.5964	.06	.6666	**–.48*** **	.0002	**–.45*** **	.0004
CC_Tapetum	.00	.9139	.06	.6211	–.30*	.0257	–.17	.2155
CgFP_L	–.09	.9988	.02	.8728	–.30*	.0205	–.13	.3372
CgFP_R	–.08	.4949	.10	.4370	–.29*	.0300	–.18	.1779
CgFParahip_L	.06	.5521	.02	.8991	–.29*	.0361	–.10	.4571
CgFParahip_R	.01	.6637	-.02	.8745	–.20	.1354	–.10	.4819
CgParahipP_L	–.03	.8761	.12	.3702	–.24	.0882	–.22	.1220
CgParahipP_R	–.02	.8024	.07	.6149	–.22	.1106	–.16	.2553
SLF1_L	–.04	.8972	.07	.5961	–.24	.0683	–.19	.1429
SLF1_R	–.14	.7567	.12	.3384	–.21	.1098	–.10	.4671
SLF2_L	–.10	.2786	.13	.3165	–.33*	.0123	–.16	.2403
SLF2_R	–.02	.4593	.09	.4663	–.28*	.0334	–.13	.3413
SLF3_L	–.20	.8508	.08	.5565	–.18	.1754	–.03	.7969
SLF3_R	–.11	.1271	.17	.2084	–.20	.1468	–.06	.6564

Notes : r_s = rho de Spearman
** p < .05, ** p < .01, *** p < .001, p_{bonf} < .0008*

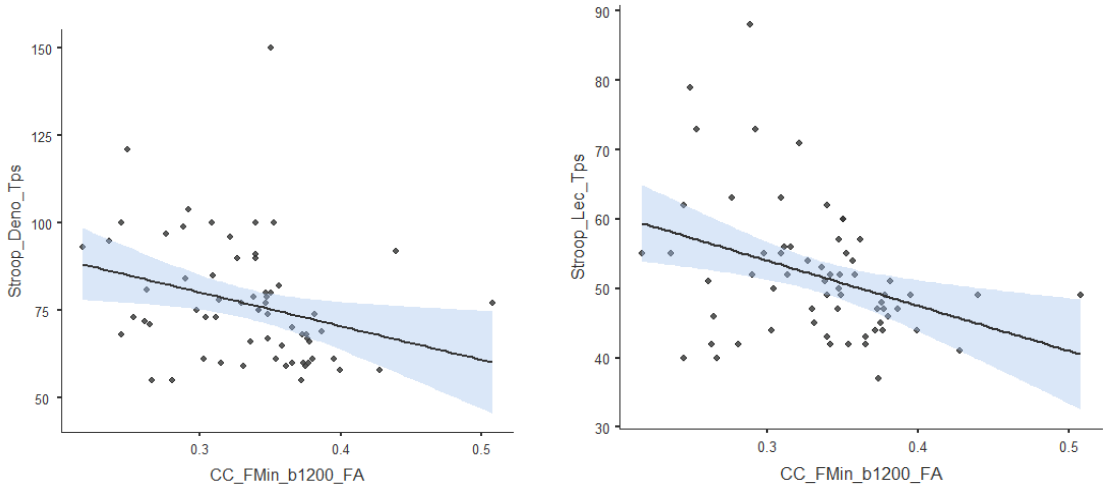


Fig 13. Temps aux subtests du Stroop (dénomination à gauche, lecture à droite) en fonction de la FA, dans le forceps mineur du CC

Mémoire de travail

Aucune corrélation significative n'a été observée entre le score total de Mémoire de chiffres et la FA ou la MD au niveau du CC, du Cg, du FAT, du MdLF, du SLF ou de l'UF.

Capacités visuo-spatiales

Concernant les capacités visuo-spatiales, aucune corrélation n'est observée entre le temps ou le score de copie de la Figure de Rey et la FA au niveau de l'AF, du CC, du FAT, de l'IFOF, du MdLF et du SLF.

Tableau 16. Corrélations partielles, sous le contrôle de la LA, entre les scores relatifs aux capacités visuo-spatiales et la MD

	Figure de REY - Copie			
	Score		**Temps**	
	r_s	p	r_s	p
AF_L	–.06	.6363	–.04	.7787
AF_R	–.07	.5906	–.14	.2824
CC_Body	.03	.7971	.03	.8209
CC_FMaj	–.01	.9534	.12	.3576
CC_FMin	–.08	.5247	.01	.9433
CC_Tapetum	–.35**	.0050	–.10	.4461
FAT_L	.26*	.0496	–.11	.4174
FAT_R	.05	.7036	.23	.0930
IFOF_L	–.15	.2289	–.16	.2061
IFOF_R	–.10	.4500	.03	.8361
MdLF_L	.00	.9941	.11	.3907
MdLF_R	.02	.8678	.03	.8374
SLF1_L	–.01	.9106	–.07	.6010
SLF1_R	–.02	.8519	–.07	.5630
SLF2_L	.08	.5408	.16	.2202
SLF2_R	–.03	.8195	.05	.7008
SLF3_L	.02	.8525	.17	.2010
SLF3_R	–.04	.7543	.05	.7321

Notes : r_s = rho de Spearman
** p < .05, ** p < .01, *** p < .001, $p_{bonf} < .0014$*

Discussion

Cette étude avait pour objectif d'explorer les liens entre l'intégrité de la SB et les performances cognitives chez des personnes très âgées, issues de la cohorte FIBRATLAS. Les résultats révèlent plusieurs associations entre certains faisceaux de SB et des domaines cognitifs sensibles au vieillissement, comme la mémoire épisodique et la vitesse de traitement (voir Tableau 17).

Tableau 17. Synthèse des corrélations signifives observées, après correction du seuil de significativité

	Mémoire épisodique verbale	**Mémoire épisodique visuelle**	**Fonctions exécutives**	**Mémoire de travail**	**Vitesse de traitement**	**Capacités visuo-spatiales**
AF						×
CC	×	×	×	×	(✓) FA ↘ Score ↗	×
Cg	(✓) MD ↗ Score ↗	×	×	×	×	
FAT			×	×		×
Fx	×	×				
IFOF		×				×
ILF	×	(✓) MD ↗ Temps ↘	×			
MdLF		×	×	×		×
SLF			×	×	×	×
UF	×	×	×	×		

Note : × = absence de corrélation ; (✓) = corrélation significative sur une des mesures cognitives ; MD = diffusivité moyenne ; FA = fraction d'anisotropie

Effet de l'âge sur la cognition et l'intégrité de la SB

Un effet de l'âge est observé uniquement pour le test TMT, qui évalue la vitesse de traitement. Contrairement aux résultats de la littérature (Bennett et al., 2017 ; Salat et al., 2005 ; Voineskos et al., 2012), notre étude ne révèle aucune corrélation significative entre l'âge et les mesures de SB. Cette absence de corrélation peut s'expliquer par plusieurs facteurs.

Tout d'abord, notre échantillon couvre une tranche d'âge relativement limitée, se concentrant sur une période de dix ans (82 à 93 ans), avec une majorité de participants âgés de 82 à 88 ans.

Cela contraste avec les études antérieures, telles que celles de Wiggins et al. (2019), qui incluent des participants âgés de 60 à 85 ans, de Sullivan et al. (2004), qui s'étendent de 20 à 85 ans, et de Lebel et al. (2012), dont les âges des participants varient de 5 à 83 ans. Une population comprenant un âge plus avancé (90 ans et plus) pourrait potentiellement mettre en évidence un effet de l'âge, comme l'indique l'étude de Bennett et Madden (2017).

Cette limitation réduit la variabilité de l'âge et atténue ainsi les effets de l'âge sur la microstructure de la SB. De plus, cette tranche d'âge avancée est peu étudiée en imagerie par DTI, compliquant les comparaisons directes avec des études portant sur des populations plus jeunes ou plus diversifiées en termes d'âge (Madden et al., 2012).

Liens entre SB et cognition

Aucune corrélation significative n'a été identifiée entre les mesures comportementales et les faisceaux tels que l'AF, le FAT, le fornix, l'IFOF, le MdLF, le SLF et l'UF. Globalement, seules trois associations entre l'intégrité de la substance blanche et les fonctions cognitives ont été mises en évidence (voir Tableau 17).

Les résultats montrent des corrélations significatives entre la mémoire épisodique verbale et la MD dans le cingulum droit, ainsi qu'entre la mémoire visuo-spatiale et l'ILF droit, indiquant que des performances mnésiques élevées sont associées à une MD plus importante dans ces faisceaux. Ce résultat peut sembler contre-intuitif, car une MD élevée est habituellement perçue comme un signe de dégradation microstructurale de la substance blanche (Lebel et al., 2012).

Ces résultats peuvent être discutés au regard des modèles explicatifs du vieillissement. Le modèle PASA (Davis et al., 2008) propose que le vieillissement se traduit par un déplacement de l'activité cérébrale des régions postérieures vers les régions antérieures. La corrélation positive observée entre la vitesse de traitement et l'intégrité du forceps mineur du corps calleux (CC), une structure antérieure, semble illustrer cette hypothèse en montrant l'importance de la substance blanche antérieure pour maintenir des capacités de traitement de l'information.

Nos résultats montrent une association positive entre la vitesse de traitement et l'intégrité de la SB (mesurée par la FA) dans le forceps mineur du CC. Davis et al. (2012) et Fling et al. (2011) avaient observé des résultats similaires, ce qui suggère que l'efficacité de la communication interhémisphérique joue un rôle clé dans la rapidité de traitement de l'information chez les personnes âgées de notre étude, en accord avec le modèle HAROLD (Cabeza, 2002). Toutefois, certaines observations ne concordent pas totalement avec ce modèle. Par exemple, l'intégrité de l'ILF, corrélée aux performances en mémoire visuo-spatiale uniquement dans l'hémisphère

droit, indique une persistance de la latéralisation des processus visuo-spatiaux à droite chez cette population âgée, ce qui ne va pas dans le sens d'une réduction de l'asymétrie hémisphérique postulée par HAROLD.

D'après le modèle STAC (Park & Reuter-Lorenz, 2009*)*, la plasticité cérébrale compense la dégradation neuronale par une réorganisation des réseaux, permettant de maintenir les performances cognitives. La corrélation observée entre la mémoire épisodique verbale et la MD dans le cingulum parahippocampo-pariétal droit est en accord avec ce modèle, soulignant l'importance de l'intégrité de cette voie pour le maintien des performances mnésiques. Le modèle révisé STAC-r (Reuter-Lorenz & Park, 2014) renforce cette idée en suggérant que même en présence de dégradations de la substance blanche, comme l'indique une augmentation de la MD, certains individus conservent de bonnes capacités mnésiques grâce à des mécanismes compensatoires. Certains auteurs avancent l'hypothèse de l'intervention de la réserve cognitive pour expliquer ce phénomène (Brickman et al., 2012 ; Anatürk et al., 2021 ; Li et al., 2023), suggérant que des facteurs comme le niveau d'éducation, la participation à des activités sociales et physiques pourraient contribuer à atténuer les effets de la dégradation de la substance blanche sur les performances cognitives.

Enfin, en ce qui concerne les fonctions exécutives, bien que les corrélations avec l'intégrité du MdLF droit n'aient pas atteint un seuil de signification statistique, des tendances suggèrent un lien potentiel qui mériterait une exploration plus approfondie dans de futures études dotées d'une plus grande puissance statistique.

Un autre point important mis en lumière par notre étude est la grande variabilité des lésions de SB mesurée par la LA dans les faisceaux analysés. En effet, il a été observé que le fornix gauche, ou le cingulum fronto-parahippocampal gauche avaient les taux les plus faibles de LA (respectivement 0,17 ± 0,13 et 0,17 ± 0,11), tandis que les faisceaux longitudinaux moyens droit et gauche montraient les taux les plus élevés de LA (respectivement 0,48 ± 0,17 et 0,45 ± 0,17). Les écarts-types élevés par rapport aux taux moyens observait suggère des différences interindividuelles. De plus, le taux moyen de LA dans chaque faisceau peut ne pas être représentatif de la répartition de la LA au sein même du faisceau. Cette variabilité complique l'établissement de corrélation entre l'intégrité de la SB et les performances cognitives et pourrait expliquer pourquoi certaines corrélations ne sont pas systématiquement retrouvées dans tous les faisceaux. Il serait donc pertinent d'examiner plus en détail la répartition de la

LA dans chaque faisceau, afin de mieux comprendre sa distribution interne et d'évaluer son impact potentiel sur les corrélations avec les performances cognitives.

La très faible proportion de fornix reconstruits (23 faisceaux à gauche et 15 à droite) mérite également d'être soulignée. Le fornix est une structure importante dans les circuits mnésiques, reliant l'hippocampe à d'autres régions cérébrales, mais sa reconstruction a été particulièrement difficile dans cette étude. Cette difficulté pourrait être liée à la faible anisotropie du fornix dans notre échantillon, qui rend plus difficile la détection de la direction principale de diffusion par l'algorithme déterminé, ainsi qu'à sa morphologie fine et courbée, qui complique le suivi des fibres. Des études (Panesar et al., 2018 ; Yeh et al., 2013) ont montré l'intérêt de mesurer l'anisotropie quantitative (QA), dérivée d'une modalité de tractographie non tensorielle (*Generalized Q-Sampling imaging* ou GQI), comme alternative à la mesure de FA, mesure standard dérivée de la DTI. Contrairement à la FA, qui ne donne qu'une indication globale de l'anisotropie dans un voxel donné, l'AQ est considérée comme plus performante pour évaluer la distribution des orientations des fibres au sein d'une structure, en particulier dans les zones à configuration complexes (Panesar et al., 2018 ; Yeh et al., 2013). L'utilisation de la GQI et de l'AQ pourrait améliorer la reconstruction du fornix.

Conclusion

En conclusion, cette étude apporte des données nouvelles concernant les relations entre l'intégrité de la SB et les performances cognitives chez les personnes très âgées. Dans notre échantillon, comprenant des participants âgés de 82 à 93 ans, nous n'avons observé que peu de liens directs entre l'intégrité de la SB et les fonctions cognitives, en accord avec la théorie de la réserve cognitive, suggérant que les individus peuvent maintenir des performances cognitives élevées malgré des dégradations structurelles.

Par ailleurs, notre recherche n'a pas confirmé les associations rapportées dans la littérature entre des performances cognitives élevées et une MD élevée. Toutefois, il est important de reconnaître les limites méthodologiques de cette étude, notamment la taille réduite de notre échantillon, par rapport au nombre de faisceaux et de mesures cognitives étudiées.

Malgré ces limitations, nos résultats soulignent l'importance de l'intégrité de certains faisceaux frontaux et parahippocampaux dans le maintien des capacités cognitives.

DISCUSSION GENERALE

Le principal objectif de ce travail de recherche était d'étudier le fonctionnement cognitif dans le très grand âge, chez des personnes âgées de plus de 80 ans, et de comprendre les relations entre l'intégrité de la SB et les performances cognitives dans cette population, en se basant sur des données neuropsychologiques et des techniques avancées de tractographie. Ce travail s'appuie sur une cohorte multicentrique prospective de sujets âgés sains, la cohorte FIBRATLAS, dont la principale force est l'association chez les mêmes sujets, de tests neuropsychologiques standardisés exhaustifs, et de données d'imageries, notamment en IRM de diffusion, répondant à des normes et un contrôle qualité assurant la pertinence des analyses.

L'étude 1 visait à contribuer à l'établissement de normes neuropsychologiques adaptées à la population très âgée en utilisant des tests couramment employés en pratique clinique. L'analyse des performances nous a permis d'identifier des subtests pertinents pour évaluer dans l'Etude 2 les liens entre performances cognitives et intégrité de la SB dans cette même population.

Synthèse des résultats principaux

Dans la première étude, les résultats ont confirmé des modifications cognitives associées au vieillissement, en accord avec la littérature existante, notamment un déclin dans des domaines tels que la vitesse de traitement, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives (Goh et al., 2012 ; Park et al., 2002 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009).

L'étude a également souligné l'effet de facteurs individuels comme le genre ou le niveau d'éducation sur certaines performances cognitives. En effet, les participants ayant un niveau d'éducation inférieur ont obtenu des scores plus faibles ou ont réalisé les tests plus lentement, notamment ceux évaluant les fonctions exécutives (TMT et fluence verbale). De plus, des différences de genre ont été observées dans des domaines tels que la mémoire épisodique verbale, où les femmes ont obtenu de meilleures performances, et dans les tâches visuo-constructives, mieux réussies par les hommes. Ces résultats suggèrent que ces facteurs influencent la manière dont le vieillissement affecte les fonctions cognitives, en particulier les fonctions exécutives et la mémoire.

Une des contributions importantes de cette première étude réside dans l'établissement de nouvelles normes neuropsychologiques pour une population très âgée, de plus de 82 ans. Ces normes diffèrent de celles établies pour les personnes âgées plus jeunes, soulignant l'importance d'utiliser des données normatives adaptées à l'âge. Ces nouvelles normes

fournissent ainsi des repères utiles pour la clinique et la recherche dans ce domaine, notamment dans l'évaluation des personnes âgées sans troubles cognitifs majeurs.

L'étude 2, portant sur les relations entre performances cognitives et mesures de l'intégrité des faisceaux de SB, n'a pas révélé de corrélations significatives entre les fonctions cognitives et une grande majorité des faisceaux étudiés (AF, FAT, fornix, IFOF, MdLF, SLF et UF). Il a en revanche été mis en évidence des corrélations significatives entre un des scores de mémoire épisodique verbale et la MD dans le cingulum fronto-parahippocampal droit, ainsi qu'entre un des scores de mémoire visuo-spatiale et la MD de l'ILF droit, indiquant que des performances mnésiques élevées sont associées à une MD plus élevée dans ces faisceaux. Ce résultat peut sembler contre-intuitif, car une MD élevée est habituellement perçue comme un signe de dégradation microstructurale de la substance blanche (Lebel et al., 2012). A notre connaissance, cette relation entre MD élevée et performances cognitives élevée n'est pas retrouvée dans la littérature, dans le vieillissement normal. Enfin, une corrélation positive entre la vitesse de traitement et l'intégrité de la SB, mesurée par la FA a été observée, dans la partie antérieure du CC.

Les résultats des analyses de corrélation entre l'intégrité de la SB et les performances cognitives ont révélé certaines associations, principalement avec la MD, les valeurs de FA étant souvent faibles. Cependant, la variabilité des résultats a soulevé des questionnements, notamment sur la difficulté d'établir des liens linéaires simples entre cognition et réseaux cérébraux dans le grand âge, en raison de la grande variabilité interindividuelle observée.

La réserve cognitive : un médiateur des liens entre substance blanche et cognition ?

D'après le modèle STAC (Park & Reuter-Lorenz, 2009), la plasticité cérébrale compense la dégradation neuronale par une réorganisation des réseaux, permettant de préserver les performances cognitives. Le modèle STAC-r (Reuter-Lorenz & Park, 2014), qui intègre les concepts de réserve cognitive et de plasticité cérébrale, se révèle particulièrement pertinent pour expliquer les mécanismes de compensation chez les personnes âgées. Ce modèle suggère que, même face à une dégradation de la substance blanche, indiquée par une augmentation de la diffusivité moyenne, certains individus conservent de bonnes capacités cognitives grâce à des mécanismes compensatoires. Comme l'ont proposé plusieurs auteurs (Brickman et al., 2012 ; Anatürk et al., 2021 ; Li et al., 2023), la réserve cognitive pourrait expliquer l'absence de corrélation directe entre la cognition et certaines structures cérébrales, atténuant ainsi les effets de la dégradation de la substance blanche sur les performances cognitives. Il serait

intéressant d'évaluer l'effet de cette réserve, en prenant en compte un plus grand nombre de facteurs liés au mode de vie (Nogueira et al., 2022).

Influence de l'âge, du genre et de l'éducation dans le vieillissement cognitif

Les résultats de notre étude confirment les tendances observées dans la littérature sur le vieillissement cognitif. L'effet de l'âge, les différences de genre, ainsi que l'influence du niveau d'éducation sont des facteurs clés à prendre en compte dans l'analyse des performances cognitives des personnes âgées. Ainsi, notre étude montre des performances cognitives moindres dans plusieurs domaines lorsqu'on compare notre population âgée aux normes existantes issues des tests cognitifs, dans des populations âgées plus larges. Les domaines les plus impactés concernent les fonctions exécutives, la vitesse de traitement et la mémoire épisodique. Ces résultats sont en accord avec la littérature, qui souligne les impacts du vieillissement dans ces domaines (Park et al., 2002 ; Park & Reuter-Lorenz, 2009 ; Salthouse, 2019).

L'effet de l'âge est particulièrement observé sur la vitesse de traitement, notamment lorsque celle-ci est associée à une composante motrice comme le TMT dans notre étude. Toutefois, notre étude présente une faible variation d'âge dans notre population, qui se concentre entre 82 et 87 ans. Cette observation limite notre capacité à généraliser les résultats à des populations plus âgées, en particulier les nonagénaires. Comme l'ont souligné Miller et al. (2015), des différences significatives existent entre octogénaires et nonagénaires, particulièrement dans les domaines de la mémoire, de la perception visuo-spatiale et des fonctions exécutives.

Les travaux de Melikyan et al. (2019) et Fällman et al. (2019) ont montré l'importance de prendre en compte les variables démographiques telles que le niveau d'éducation et le sexe. Notre étude s'inscrit dans cette logique en démontrant des différences significatives selon le genre, mais surtout en soulignant le rôle protecteur de l'éducation sur les performances cognitives. Concernant le genre, nous retrouvons des résultats comparables à ceux d'études antérieures (Munro et al., 2012 ; McCarrey et al., 2016 ; Proust-Lima et al., 2008), avec des performances meilleures pour les femmes dans les domaines verbaux et de meilleures performances dans les domaines visuo-spatiaux et praxiques pour les hommes. Concernant l'effet d'éducation, nos résultats sont cohérents avec les travaux de Ferreira et al. (2010) et Giulioli et al. (2016), qui souligne la nécessité de distinguer plusieurs catégories d'âge au sein de la population âgée et d'inclure le niveau d'éducation dans l'analyse des performances cognitives. Un niveau d'éducation plus élevé est associé à de meilleures performances

cognitives, comme démontré dans notre première étude et dans celles de Fletcher et al. (2021), Grasset et al. (2018) et Opdebeeck et al. (2015).

Bien que notre étude n'ait pas exploré les différences de genre concernant le volume de la substance blanche, cela pourrait être une piste pertinente pour des recherches futures. De Leeuw et al. (2001) ont montré que les femmes ont tendance à présenter des volumes de SB différents des hommes, facteur qui mérite d'être pris en compte dans les études ultérieures.

Analyse des résultats concernant le vieillissement cérébral en regard de la littérature

Intégrité de la substance blanche et déclin cognitif

Bien qu'il n'existe pas de valeurs de référence précises pour notre population, nous avons observé une intégrité réduite de la SB, avec des valeurs de FA plus basses dans les régions frontales, ce qui est partiellement en accord avec la revue de Gunning-Dixon et al. (2009). Dans notre étude, les valeurs de FA sont majoritairement autour de 0,32 à 0,34, quel que soit le faisceau étudié, ce qui suggère une dégénérescence progressive de la SB avec l'âge.

Notre échantillon se concentre sur une tranche d'âge restreinte (82 à 93 ans, principalement 82 à 88 ans), contrairement aux études antérieures qui couvrent des âges plus larges (Lebel et al., 2012 ; Sullivan et al., 2004, Wiggins et al., 2019). Cette limite réduit la variabilité liée à l'âge et minimise ainsi son effet sur la microstructure de la substance blanche. Par ailleurs, les études en imagerie par DTI chez cette population âgée sont rares, rendant les comparaisons avec des groupes plus jeunes ou d'âges variés difficiles (Madden et al., 2012).

Charge de leucoaraïose et vieillissement cérébral

Dans notre étude, bien que nous n'ayons pas évalué la charge globale de LA, les résultats suggèrent une charge assez élevée (entre 17 et 48 %) dans les faisceaux examinés. Cela contraste avec les observations de Wiggins et al. (2019), qui ont rapporté que 71% de leurs participants âgés de 60 à 85 ans présentaient une charge de LA inférieure à 1% de leur substance blanche totale. Nos résultats suggèrent que notre population pourrait dépasser ces valeurs, il faut toutefois rester prudent dans notre interprétation, les conditions de l'étude n'étant pas comparables.

En revanche, Statsenko et al. (2022) ont avancé que la présence de LA pourrait davantage être un indicateur de processus pathologiques que de vieillissement normal, ce que nos résultats ne corroborent pas entièrement. Bien que notre étude soit transversale, nous observons une prévalence de LA importante sans nécessairement indiquer de déficit cognitif.

Méthodes d'exploration de la substance blanche et limitations techniques

La question de la fiabilité des algorithmes de reconstruction automatique des faisceaux dans les populations âgées reste ouverte. Des chercheurs comme Maier-Hein et al. (2017) et Schilling et al. (2021) ont déjà soulevé ce point. Dans notre étude, l'exemple du fornix démontre que ces algorithmes, initialement conçus pour des populations plus jeunes, pourraient nécessiter des adaptations pour refléter fidèlement les caractéristiques des cerveaux âgés.

De plus, notre analyse de la microstructure de la SB n'a pas révélé de liens clairs entre les faisceaux examinés et les fonctions cognitives, ce qui pose la question de savoir si cela est dû à la méthode d'imagerie utilisée ou à l'avancée en âge de notre population. Ce manque de corrélations contraste avec les études sur des populations pathologiques, où des liens entre les déficits cognitifs et la SB sont plus fréquemment établis. Il est ainsi possible, a contrario, de proposer que l'absence de corrélations observée dans notre étude soit la confirmation que la population étudiée est effectivement une population saine, indemne de pathologie.

Limites de notre étude

Notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, la grande variabilité interindividuelle, alors même qu'il s'agissait d'une population globalement homogène en âge, a peut-être rendu difficile l'établissement de corrélations robustes entre intégrité de la SB et cognition. Cela souligne l'importance de la réserve cognitive, qui module l'impact du vieillissement cérébral sur les fonctions cognitives. Deuxièmement, une population plus large permettrait de mieux saisir les différences entre les individus présentant une forte réserve cognitive (déterminée par exemple par un niveau d'éducation et/ou un niveau socio-économique élevé, une bonne hygiène de vie et des activités physiques et sociales) et ceux ayant une réserve plus faible. Troisièmement, l'absence de valeurs de référence concernant les mesures morphométriques de SB, comme la FA, la MD ou la charge de LA, dans le grand âge, limite l'interprétation des résultats. Enfin, les difficultés rencontrées dans la reconstruction de faisceaux jouant un rôle important dans les fonctions cognitives vulnérables au vieillissement, et en particulier le fornix, associé probablement à un manque de spécificité des algorithmes actuels de tractographie pour reconstruire des faisceaux d'une population avancée en âge, soulignent la nécessité d'améliorer les méthodes utilisées pour une meilleure compréhension de la morphologie des faisceaux dans cette population.

Perspectives de recherche

Plusieurs perspectives de recherche émergent à l'issue de ce travail de recherche.

Il serait pertinent de poursuivre le suivi de cette cohorte en proposant une étude longitudinale afin de suivre l'évolution de l'intégrité de la SB et des performances cognitives. Cela permettrait de mieux comprendre les mécanismes de compensation et de réorganisation cérébrale avec le vieillissement. Comparer les résultats obtenus avec une population plus jeune en bonne santé, ou atteinte de troubles cognitifs permettrait de mieux cerner les spécificités du vieillissement cognitif normal et pathologique.

Concernant l'étude de la SB dans le très grand âge, il serait intéressant d'analyser plus finement les caractéristiques morphologiques des faisceaux de SB, comme la longueur, la surface ou encore la courbure, à l'aide d'outils de tractographie plus performants. L'amélioration des algorithmes de tractographie pourrait permettre de mieux saisir l'impact de la LA par exemple sur l'intégrité des faisceaux dans le très grand âge.

Enfin, intégrer des facteurs comme le niveau d'éducation, les activités physiques et sociales, ainsi que les symptômes dépressifs dans les analyses futures permettrait de mieux comprendre l'impact de la réserve cognitive sur les performances cognitives dans le très grand âge. Sur le plan clinique, les résultats de cette thèse ouvrent la voie à des interventions visant à maintenir ou améliorer la connectivité cérébrale. Des programmes d'entraînement cognitif ou de stimulation cérébrale pourrait être développés pour prévenir le déclin cognitif et soutenir les mécanismes de compensation cérébrale.

CONCLUSION

En conclusion, ce travail de recherche a permis de mieux comprendre les liens complexes entre SB et performances cognitives dans le très grand âge. Bien que des corrélations aient été trouvées, la variabilité interindividuelle et la réserve cognitive rend complexe l'établissement et la modélisation des relations entre structure cérébrale et cognition.

Cette étude se distingue par son focus sur une population très âgée, rarement étudiée dans les recherches sur la SB et la cognition. Elle apporte des normes cognitives spécifiques au très grand âge, offrant ainsi des références précieuses pour la pratique clinique courante. Sur le plan de l'imagerie de la substance blanche, nos travaux ouvrent des pistes de travail intéressantes notamment sur le cingulum et l'ILF droit, ainsi que sur le fornix, mais également sur l'impact

que devraient avoir les modèles de réorganisation de la charge cognitive sur la méthodologie des analyses d'imagerie.

Les perspectives de recherche devraient se concentrer sur une approche plus fine des mécanismes de compensation et de réorganisation cérébrale, avec des études longitudinales et l'inclusion de facteurs individuels pour mieux cerner l'impact du vieillissement sur la SB et les performances cognitives.

BIBLIOGRAPHIE

Almairac, F., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., De Champfleur, N. M., & Duffau, H. (2015). The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: A multilevel lesion study. *Brain Structure and Function*, *220*(4), 1983-1995. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0773-1

Amieva, H. (2018). Prévention des troubles cognitifs liés au vieillissement : l'apport de l'épidémiologie. *Revue de Neuropsychologie*, *10*(1), 65. https://doi.org/10.3917/rne.101.0065

Amieva, H., Carcaillon, L., Rouze L'Alzit-Schuermans, P., Millet, X., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (2007). Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items : Normes en population générale chez des sujets âgés issues de l'étude des 3 Cités. *Revue Neurologique*, *163*(2), 205-221. https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)90392-6

Anatürk, M., Kaufmann, T., Cole, J. H., Suri, S., Griffanti, L., Zsoldos, E., Filippini, N., Singh-Manoux, A., Kivimäki, M., Westlye, L. T., Ebmeier, K. P., & Lange, A. G. (2021). Prediction of brain age and cognitive age: Quantifying brain and cognitive maintenance in aging. *Human Brain Mapping*, *42*(6), 1626-1640. https://doi.org/10.1002/hbm.25316

Angel, L., & Isingrini, M. (2015). Le vieillissement neurocognitif : Entre pertes et compensation. *L'Année psychologique*, *115*(02), 289-324. https://doi.org/10.4074/S0003503314000104

Barbeau, E., Didic, M., Tramoni, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M., Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. Neurology, 62(8), 1317–1322. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000120548.24298.DB

Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, *44*(4), 625-632. https://doi.org/10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O

Baumann, P. S., Hagmann, P., Marquet, P., & Conus, P. (2010). De l'eau et des neurones... IRM de diffusion, cartographie cérébrale et brèves perspectives psychiatriques. *L'information psychiatrique*, *86*(6), 493. https://doi.org/10.3917/inpsy.8606.0493

Beker, N., Sikkes, S. A., Hulsman, M., Schmand, B., Scheltens, P., & Holstege, H. (2018). Neuropsychological Test Performance of Cognitively Healthy Centenarians: Normative

Data From the Dutch 100-Plus Study. *Journal Of The American Geriatrics Society*, *67*(4), 759-767. https://doi.org/10.1111/jgs.15729

Bells, S., Cercignani, M., Deoni, S., Assaf, Y., Pasternak, O., Evans, C. J., Leemans, A., & Jones, D. K. (2011). *"Tractometry" – Comprehensive Multi-modal Quantitative Assessment of White Matter Along Specific Tracts*. 19th Annual Meeting & Exhibition ISMRM, Montréal. https://archive.ismrm.org/2011/0678.html

Benear, S. L., Ngo, C. T., & Olson, I. R. (2020). Dissecting the Fornix in Basic Memory Processes and Neuropsychiatric Disease: A Review. *Brain Connectivity*, *10*(7), 331-354. https://doi.org/10.1089/brain.2020.0749

Bennett, I. J., Greenia, D. E., Maillard, P., Sajjadi, S. A., DeCarli, C., Corrada, M. M., & Kawas, C. H. (2017). Age-related white matter integrity differences in oldest-old without dementia. *Neurobiology of Aging*, *56*, 108-114. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.013

Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, *276*, 187-205. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.026

Bernard, F., Zemmoura, I., Ter Minassian, A., Lemée, J.-M., & Menei, P. (2019). Anatomical variability of the arcuate fasciculus: A systematical review. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *41*(8), 889-900. https://doi.org/10.1007/s00276-019-02244-5

Bookheimer, S. Y., Salat, D. H., Terpstra, M., Ances, B. M., Barch, D. M., Buckner, R. L., Burgess, G. C., Curtiss, S. W., Diaz-Santos, M., Elam, J. S., Fischl, B., Greve, D. N., Hagy, H. A., Harms, M. P., Hatch, O. M., Hedden, T., Hodge, C., Japardi, K. C., Kuhn, T. P., … Yacoub, E. (2019). The Lifespan Human Connectome Project in Aging: An overview. *NeuroImage*, *185*, 335-348. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.009

Braver, T. S., & West, R. (2008). Working memory, executive control, and aging. Dans F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), The handbook of aging and cognition (pp. 331–398). New York: Psychology Press. https://doi.org/10.4324/9780203837665.ch7

Brickman, A. M., Meier, I. B., Korgaonkar, M. S., Provenzano, F. A., Grieve, S. M., Siedlecki, K. L., Wasserman, B. T., Williams, L. M., & Zimmerman, M. E. (2012). Testing the white matter retrogenesis hypothesis of cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, *33*(8), 1699-1715. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.001

Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C., & Aggleton, J. P. (2018). The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *92*, 104-127. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008

Bullock, D. N., Hayday, E. A., Grier, M. D., Tang, W., Pestilli, F., & Heilbronner, S. R. (2022). A taxonomy of the brain's white matter: Twenty-one major tracts for the 21st century. *Cerebral Cortex*, *32*(20), 4524-4548. https://doi.org/10.1093/cercor/bhab500

Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85-100. https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.85

Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: The cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 701-710. https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2

Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. C. Eds (2016). Cognitive neuroscience of aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199372935.001.0001

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (s. d.). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurologica Belgica*, *90*(4), 207-217.

Catani, M., Allin, M. P. G., Husain, M., Pugliese, L., Mesulam, M. M., Murray, R. M., & Jones, D. K. (2007). Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(43), 17163-17168. https://doi.org/10.1073/pnas.0702116104

Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., Valabregue, R., & Thiebaut De Schotten, M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, *48*(2), 273-291. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.12.001

Catani, M., & Ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, *128*(10), 2224-2239. https://doi.org/10.1093/brain/awh622

Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., & Jones, D. K. (2002). Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. *NeuroImage*, *17*(1), 77-94. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1136

Catani, M., & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex*, *44*(8), 953-961. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.04.002

Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, *44*(8), 1105-1132. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004

Connelly, S. L., Hasher, L., & Zacks, R. T. (1991). Age and reading: The impact of distraction. *Psychology And Aging*, *6*(4), 533-541. https://doi.org/10.1037/0882-7974.6.4.533

Cottier, J.-P., Barantin, L., Destrieux, C., Wang, R., Domengie, F., Herbreteau, D., & Halgren, E. (2005). Imagerie cérébrale en tenseur de diffusion et tractographie de la substance blanche : Principes et limites actuelles. *Feuillets de Radiologie*, *45*(3), 191-199. https://doi.org/10.1016/S0181-9801(05)80586-X

Craik, F. I. M., & Bialystok, E. (2006). Cognition through the lifespan: Mechanisms of change. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(3), 131-138. https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.007

Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982b). Aging and Cognitive Deficits. Dans *Springer eBooks* (p. 191-211). https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9_11

Dartigues, J. F., Gagnon, M., Michel, P., Letenneur, L., Commenges, D., Barberger-Gateau, P., Auriacombe, S., Rigal, B., Bedry, R., & Alpérovitch, A. (1991). [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results]. *PubMed*, *147*(3), 225-230. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2063070

Davis, S. W., Dennis, N. A., Buchler, N. G., White, L. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2009). Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *NeuroImage*, *46*(2), 530-541. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.068

Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201-1209. https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155

Davis, S. W., Kragel, J. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2012). The Architecture of Cross-Hemispheric Communication in the Aging Brain: Linking Behavior to Functional and Structural Connectivity. *Cerebral Cortex*, *22*(1), 232-242. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr123

Déjerine, J., & Déjerine-Klumpke, A. (1895). *Anatomie des centres nerveux*. Rueff et Cie.

De Leeuw, F. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal Of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, *70*(1), 9-14. https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9

De Witt Hamer, P. C., Moritz-Gasser, S., Gatignol, P., & Duffau, H. (2011). Is the human left middle longitudinal fascicle essential for language? A brain electrostimulation study. *Human Brain Mapping*, *32*(6), 962-973. https://doi.org/10.1002/hbm.21082

Deloche, G., Hannequin, D., Dordain, M., Perrier, D., Pichard, B., Quint, S., Metz-Lutz, M.-N., Kremin, H., & Cardebat, D. (1996). Picture Confrontation Oral Naming: Performance Differences between Aphasics and Normals. *Brain and Language*, *53*(1), 105-120. https://doi.org/10.1006/brln.1996.0039

Delvenne, J.-F., Scally, B., Bunce, D., & Burke, M. R. (2021). Splenium tracts of the corpus callosum degrade in old age. *Neuroscience Letters*, *742*, 135549. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135549

Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of Healthy Cognitive Aging. Dans *The Handbook of Aging and Cognition* (3e éd.). Psychology Press. https://doi.org/10.4324/9780203837665-1

Edgar, J. M., & Griffiths, I. R. (2009). White Matter Structure. Dans Johansen-Berg & Behrens (Ed.), *Diffusion MRI*. Elsevier eBooks (p. 74-103). https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374709-9.00005-5

Eurostat. Population by age group [Data file] (2022). https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/TPS00010/bookmark/table?lang=en&bookmark Id=3c9ab56f-8582-462c-bbdd-a0ccceb3aeac.

Fällman, K., Lundgren, L., Wressle, E., Marcusson, J., & Classon, E. (2019). Normative data for the oldest old: Trail Making Test A, Symbol Digit Modalities Test, Victoria Stroop Test and Parallel Serial Mental Operations. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 1-14. https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1648747

Farokhian, F., Yang, C., Beheshti, I., Matsuda, H., & Wu, S. (2017). Age-Related Gray and White Matter Changes in Normal Adult Brains. *Aging and Disease*, *8*(6), 899. https://doi.org/10.14336/AD.2017.0502

Fastenau, P. S., Denburg, N. L., & Hufford, B. J. (1999). Adult Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for Supplemental Recognition and Matching Trials from the Extended Complex Figure Test. *The Clinical Neuropsychologist*, *13*(1), 30-47. https://doi.org/10.1076/clin.13.1.30.1976

Ferguson, H. J., Brunsdon, V. E. A., & Bradford, E. E. F. (2021). The developmental trajectories of executive function from adolescence to old age. *Scientific Reports*, *11*(1), 1382. https://doi.org/10.1038/s41598-020-80866-1

Fernández-Miranda, J. C., Wang, Y., Pathak, S., Stefaneau, L., Verstynen, T., & Yeh, F. (2014). Asymmetry, connectivity, and segmentation of the arcuate fascicle in the human brain. *Brain Structure And Function*, *220*(3), 1665-1680. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0751-7

Ferreira, S., Vanholsbeeck, G., Chopard, G., Pitard, A., Tio, G., Vandel, P., Galmiche, J., & Rumbach, L. (2010). Normes comparatives de la batterie de tests neuropsychologiques RAPID pour les sujets âgés de 50 à 89 ans. *Revue Neurologique*, *166*(6-7), 606-614. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.12.005

Ferris, J., Greeley, B., Yeganeh, N. M., Rinat, S., Ramirez, J., Black, S., & Boyd, L. (2022). Exploring biomarkers of processing speed and executive function: The role of the anterior thalamic radiations. *NeuroImage: Clinical*, *36*, 103174. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103174

Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural Brain Changes in Aging: Courses, Causes and Cognitive Consequences. *Reviews in the Neurosciences*, *21*(3). https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187

Fletcher, J., Topping, M., Zheng, F., & Lu, Q. (2021). The effects of education on cognition in older age: Evidence from genotyped Siblings. *Social Science & Medicine*, *280*, 114044. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114044

Fling, B. W., Chapekis, M., Reuter-Lorenz, P. A., Anguera, J., Bo, J., Langan, J., Welsh, R. C., & Seidler, R. D. (2011). Age differences in callosal contributions to cognitive processes. *Neuropsychologia*, *49*(9), 2564-2569. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.05.004

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

Garfein, A. J., & Herzog, A. R. (1995). Robust Aging among the Young-Old, Old-Old, and Oldest-Old. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *50B*(2), S77-S87. https://doi.org/10.1093/geronb/50B.2.S77

Garnier-Crussard, A., Desestret, V., Cotton, F., Chételat, G., & Krolak-Salmon, P. (2020). Hypersignaux de la substance blanche chez la personne âgée : Physiopathologie, troubles cognitifs associés et pistes de prévention. *La Revue de Médecine Interne*, *41*(7), 475-484. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.02.009

Ge, Y., Grossman, R. I., Babb, J. S., Rabin, M. L., Mannon, L. J., & Kolson, D. L. (2002). Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *PubMed*, *23*(8), 1327-1333. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12223373

Gil, R. (2018). Neuropsychologie (7e éd). Elsevier Masson.

Giulioli, C., & Amieva, H. (2016). Évaluation neuropsychologique des sujets très âgés ou *oldest old* : Problématiques et enjeux. *Revue de neuropsychologie*, *8*(3), 158. https://doi.org/10.3917/rne.083.0158

Giulioli, C., Meillon, C., Gonzalez-Colaço Harmand, M., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2016). Normative Scores for Standard Neuropsychological Tests in the Oldest Old From the French Population-Based PAQUID Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *31*(1), 58-65. https://doi.org/10.1093/arclin/acv055

Goh, J. O., An, Y., & Resnick, S. M. (2012). Differential trajectories of age-related changes in components of executive and memory processes. *Psychology and Aging*, *27*(3), 707-719. https://doi.org/10.1037/a0026715

Gold, B. T., Powell, D. K., Xuan, L., Jicha, G. A., & Smith, C. D. (2010). Age-related slowing of task switching is associated with decreased integrity of frontoparietal white matter. *Neurobiology of Aging*, *31*(3), 512-522. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.005

Gombart, S. (2021). Connaissances et contrôle exécutif : Deux facteurs cognitifs de protection contre le vieillissement de la mémoire épisodique ? *Psychologie française*, *66*(2), 127-139. https://doi.org/10.1016/j.psfr.2017.03.001.

Gombart, S., Fay, S., & Isingrini, M. (2018). Connaissances et contrôle exécutif : deux facteurs de protection du vieillissement cognitif ? *L'Année psychologique*, *118*(1), 59-92. https://doi.org/10.3917/anpsy1.181.0059

Grasset, L., Jacqmin-Gadda, H., Proust-Lima, C., Pérès, K., Amieva, H., Dartigues, J.-F., & Helmer, C. (2018). Temporal Trends in the Level and Decline of Cognition and Disability in an Elderly Population. *American Journal of Epidemiology*, *187*(10), 2168-2176. https://doi.org/10.1093/aje/kwy118

Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(2), 109-117. https://doi.org/10.1002/gps.2087

Hamon, M., Coskun, O., Courthéoux, P., Théron, J., & Leclerc, X. (2005). IRM de diffusion du système nerveux central : Applications cliniques. *Journal de Radiologie*, *86*(4), 369-385. https://doi.org/10.1016/S0221-0363(05)81368-X

Hartley, A., Angel, L., Castel, A., Didierjean, A., Geraci, L., Hartley, J., Hazeltine, E., Lemaire, P., Maquestiaux, F., Ruthruff, E., Taconnat, L., Thevenot, C., & Touron, D. (2018). Successful aging: The role of cognitive gerontology. *Experimental Aging Research*, *44*(1), 82-93. https://doi.org/10.1080/0361073X.2017.1398849

Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J., Williams, L., Akbudak, E., Conturo, T., McAvoy, M., Morris, J., & Snyder, A. (2004). Differential Vulnerability of Anterior White Matter in Nondemented Aging with Minimal Acceleration in Dementia of the Alzheimer Type: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Cerebral Cortex*, *14*(4), 410-423. https://doi.org/10.1093/cercor/bhh003

Helmer, C., Pérès, K., Pariente, A., Pasquier, F., Auriacombe, S., Poncet, M., Portet, F., Rouaud, O., Ritchie, K., Tzourio, C., & Dartigues, J.-F. (2008). Primary and Secondary Care Consultations in Elderly Demented Individuals in France. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *26*(5), 407-415. https://doi.org/10.1159/000164692

Herbet, G., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2017). Direct evidence for the contributive role of the right inferior fronto-occipital fasciculus in non-verbal semantic cognition. *Brain Structure and Function*, *222*(4), 1597-1610. https://doi.org/10.1007/s00429-016-1294-x

Herbet, G., Zemmoura, I., & Duffau, H. (2018). Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. *Frontiers in Neuroanatomy*, *12*, 77. https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00077

Hoagey, D. A., Rieck, J. R., Rodrigue, K. M., & Kennedy, K. M. (2019). Joint contributions of cortical morphometry and white matter microstructure in healthy brain aging: A partial least squares correlation analysis. *Human Brain Mapping*, *40*(18), 5315-5329. https://doi.org/10.1002/hbm.24774

Hodgetts, C. J., Stefani, M., Williams, A. N., Kolarik, B. S., Yonelinas, A. P., Ekstrom, A. D., Lawrence, A. D., Zhang, J., & Graham, K. S. (2020). The role of the fornix in human navigational learning. *Cortex*, *124*, 97-110. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.10.017

Janelle, F., Iorio-Morin, C., D'amour, S., & Fortin, D. (2022). Superior Longitudinal Fasciculus: A Review of the Anatomical Descriptions With Functional Correlates. *Frontiers in Neurology*, *13*, 794618. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.794618

Jauny, G., Mijalkov, M., Canal-Garcia, A., Volpe, G., Pereira, J., Eustache, F., & Hinault, T. (2024). Linking structural and functional changes during aging using multilayer brain network analysis. *Communications Biology*, *7*(1), 239. https://doi.org/10.1038/s42003-024-05927-x

Jones, D. (2008). Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*, *44*(8), 936-952. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.002

Kachouri, H., Fay, S., Angel, L., & Isingrini, M. (2022). Influence of current physical exercise on the relationship between aging and episodic memory and fluid intelligence. *Acta Psychologica*, *227*, 103609. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2022.103609

Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRÉCO. [French standardization and range for the GRECO version of the « Mini Mental State » (MMS).]. *Revue de Neuropsychologie*, *13*(2), 209-236.

Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J.-M., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, *30*(1), 112-124. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019

Kierońska, S., Sokal, P., Dura, M., Jabłońska, M., Rudaś, M., & Jabłońska, R. (2020). Tractography-Based Analysis of Morphological and Anatomical Characteristics of the Uncinate Fasciculus in Human Brains. *Brain Sciences*, *10*(10), Article 10. https://doi.org/10.3390/brainsci10100709

Kinoshita, M., De Champfleur, N. M., Deverdun, J., Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2015). Role of fronto-striatal tract and frontal aslant tract in movement and speech: An axonal mapping study. *Brain Structure and Function*, *220*(6), 3399-3412. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0863-0

Kivipelto, M., Solomon, A., Ahtiluoto, S., Ngandu, T., Lehtisalo, J., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Nissinen, A., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., … Soininen, H. (2013). The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(6), 657-665. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.012

Koo, Y. W., Kõlves, K., & De Leo, D. (2017). Suicide in older adults: Differences between the young-old, middle-old, and oldest old. *International Psychogeriatrics*, *29*(8), 1297-1306. https://doi.org/10.1017/S1041610217000618

Koten, J. W., Koschutnig, K., & Wood, G. (2023). An attempt to model the causal structure behind white matter aging and cognitive decline. *Scientific Reports*, *13*(1), 10883. https://doi.org/10.1038/s41598-023-37925-0

La Corte, E., Eldahaby, D., Greco, E., Aquino, D., Bertolini, G., Levi, V., Ottenhausen, M., Demichelis, G., Romito, L. M., Acerbi, F., Broggi, M., Schiariti, M. P., Ferroli, P.,

Bruzzone, M. G., & Serrao, G. (2021). The Frontal Aslant Tract: A Systematic Review for Neurosurgical Applications. *Frontiers in Neurology*, *12*, 641586. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.641586

Lalive d'Épinay, C., & Spini, D. (2007). Le grand âge : Un domaine de recherche récent : *Gérontologie et société, 30 / n° 123*(4), 31-54. https://doi.org/10.3917/gs.123.0031

Latini, F., Mårtensson, J., Larsson, E.-M., Fredrikson, M., Åhs, F., Hjortberg, M., Aldskogius, H., & Ryttlefors, M. (2017). Segmentation of the inferior longitudinal fasciculus in the human brain: A white matter dissection and diffusion tensor tractography study. *Brain Research*, *1675*, 102-115. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.005

Lavrador, J. P., Ferreira, V., Lourenço, M., Alexandre, I., Rocha, M., Oliveira, E., Kailaya-Vasan, A., & Neto, L. (2019). White-matter commissures: A clinically focused anatomical review. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *41*(6), 613-624. https://doi.org/10.1007/s00276-019-02218-7

Le Bihan, D., Mangin, J., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *13*(4), 534-546. https://doi.org/10.1002/jmri.1076

Le minor, J., & Dillenseger, J.-P. (s. d.). *Neuroanatomie descriptive : Cours, atlas pratique et clés pour l'imagerie médicale* (2019e éd.).

Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., & Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage*, *60*(1), 340-352. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.094

Lee, A. T. C., Richards, M., Chan, W. C., Chiu, H. F. K., Lee, R. S. Y., & Lam, L. C. W. (2018). Association of Daily Intellectual Activities With Lower Risk of Incident Dementia Among Older Chinese Adults. *JAMA Psychiatry*, *75*(7), 697. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0657

Lee, B. H., Richard, J. E., De Leon, R. G., Yagi, S., & Galea, L. A. M. (2022). Sex Differences in Cognition Across Aging. *Current Topics In Behavioral Neurosciences*, 235-284. https://doi.org/10.1007/7854_2022_309

Lee, S. B., Oh, J. H., Park, J. H., Choi, S. P., & Wee, J. H. (2018). Differences in youngest-old, middle-old, and oldest-old patients who visit the emergency department. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, *5*(4), 249-255. https://doi.org/10.15441/ceem.17.261

Levine, D. A., Gross, A. L., Briceño, E. M., Tilton, N., Giordani, B. J., Sussman, J. B., Hayward, R. A., Burke, J. F., Hingtgen, S., Elkind, M. S. V., Manly, J. J., Gottesman, R. F., Gaskin,

D. J., Sidney, S., Sacco, R. L., Tom, S. E., Wright, C. B., Yaffe, K., & Galecki, A. T. (2021). Sex Differences in Cognitive Decline Among US Adults. *JAMA Network Open*, *4*(2), e210169. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0169

Li, Y., Wang, M., Cong, L., Hou, T., Song, L., Wang, X., … Qiu, C. (2023). Lifelong cognitive reserve, imaging markers of brain aging, and cognitive function in dementia-free rural older adults: A population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *92*(1), 261-272. https://doi.org/10.3233/JAD-220864

Liu, H., Wang, L., Geng, Z., Zhu, Q., Song, Z., Chang, R., & Lv, H. (2016). A voxel-based morphometric study of age- and sex-related changes in white matter volume in the normal aging brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 453. https://doi.org/10.2147/NDT.S90674

Lövdén, M., Fratiglioni, L., Glymour, M. M., Lindenberger, U., & Tucker-Drob, E. M. (2020). Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychological Science in the Public Interest*, *21*(1), 6-41. https://doi.org/10.1177/1529100620920576

Lu, H., & Liu, P. (2017). MRI measures of aging: Methodological issues. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (2nd ed., pp. 9–34). Oxford University Press.

Madden, D.J., Parks, E.L. (2017). Age Differences in Structural Connectivity. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (2nd ed., pp. 71–126). Oxford University Press.

Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N., & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 386-400. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.003

Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009). Cerebral White Matter Integrity and Cognitive Aging: Contributions from Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 415-435. https://doi.org/10.1007/s11065-009-9113-2

Madden, D. J., Spaniol, J., Costello, M. C., Bucur, B., White, L. E., Cabeza, R., Davis, S. W., Dennis, N. A., Provenzale, J. M., & Huettel, S. A. (2009). Cerebral White Matter Integrity Mediates Adult Age Differences in Cognitive Performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(2), 289-302. https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21047

Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., & Moroni, C. (2009). Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320

patients atteints d'une démence. *Revue Neurologique*, *165*(6-7), 560-567. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.11.016

Maier-Hein, K. H., Neher, P. F., Houde, J.-C., Côté, M.-A., Garyfallidis, E., Zhong, J., Chamberland, M., Yeh, F.-C., Lin, Y.-C., Ji, Q., Reddick, W. E., Glass, J. O., Chen, D. Q., Feng, Y., Gao, C., Wu, Y., Ma, J., He, R., Li, Q., … Descoteaux, M. (2017). The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature Communications*, *8*(1), 1349. https://doi.org/10.1038/s41467-017-01285-x

Makris, N., Papadimitriou, G. M., Kaiser, J. R., Sorg, S., Kennedy, D. N., & Pandya, D. N. (2009). Delineation of the Middle Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study. *Cerebral Cortex*, *19*(4), 777-785. https://doi.org/10.1093/cercor/bhn124

Makris, N., Preti, M. G., Wassermann, D., Rathi, Y., Papadimitriou, G. M., Yergatian, C., Dickerson, B. C., Shenton, M. E., & Kubicki, M. R. (2013). Human middle longitudinal fascicle: segregation and behavioral-clinical implications of two distinct fiber connections linking temporal pole and superior temporal gyrus with the angular gyrus or superior parietal lobule using multi-tensor tractography. *Brain Imaging And Behavior*, *7*(3), 335-352. https://doi.org/10.1007/s11682-013-9235-2

Maldonado, I. L., De Champfleur, N. M., Velut, S., Destrieux, C., Zemmoura, I., & Duffau, H. (2013). Evidence of a middle longitudinal fasciculus in the human brain from fiber dissection. *Journal of Anatomy*, *223*(1), 38-45. https://doi.org/10.1111/joa.12055

Maldonado, I. L., & Destrieux, C. (2019). *Characterization of limbic system connectivity through fiber dissection and diffusion imaging techniques*. https://doi.org/10.34846/LE-STUDIUM.170.02.FR.01-2019

Maldonado, I. L., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2011). Does the left superior longitudinal fascicle subserve language semantics? A brain electrostimulation study. *Brain Structure and Function*, *216*(3), 263-274. https://doi.org/10.1007/s00429-011-0309-x

Maldonado, I. L., Parente de Matos, V., Castro Cuesta, T. A., Herbet, G., & Destrieux, C. (2020). The human cingulum: From the limbic tract to the connectionist paradigm. *Neuropsychologia*, *144*, 107487. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107487

Mandonnet, E., Sarubbo, S., & Petit, L. (2018). The Nomenclature of Human White Matter Association Pathways: Proposal for a Systematic Taxonomic Anatomical Classification. *Frontiers in Neuroanatomy*, *12*, 94. https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00094

Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., … Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *356*(1412), 1293-1322. https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0915

McCarrey, A. C., An, Y., Kitner-Triolo, M. H., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2016). Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychology and Aging*, *31*(2), 166-175. https://doi.org/10.1037/pag0000070

McDonough, I. M., Nolin, S. A., & Visscher, K. M. (2022). 25 years of neurocognitive aging theories: What have we learned? *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 1002096. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1002096

Melikyan, Z. A., Corrada, M. M., Dick, M. B., Whittle, C., Paganini-Hill, A., & Kawas, C. H. (2019). Neuropsychological Test Norms in Cognitively Intact Oldest-Old. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *25*(05), 530-545. https://doi.org/10.1017/S1355617719000122

Menjot de Champfleur, N., Lima Maldonado, I., Moritz-Gasser, S., Machi, P., Le Bars, E., Bonafé, A., & Duffau, H. (2013). Middle longitudinal fasciculus delineation within language pathways: A diffusion tensor imaging study in human. *European Journal of Radiology*, *82*(1), 151-157. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.05.034

Meulemans, T. (2008). La batterie GREFEX : Présentation générale. Dans O. Godefroy, & GREFEX (Eds.), Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques (pp. 217-229). Solal.

Migeot, J., Calivar, M., Granchetti, H., Ibáñez, A., & Fittipaldi, S. (2022). Socioeconomic status impacts cognitive and socioemotional processes in healthy ageing. *Scientific Reports*, *12*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-022-09580-4

Miller, I. N., Himali, J. J., Beiser, A. S., Murabito, J. M., Seshadri, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2015). Normative Data for the Cognitively Intact Oldest-Old: The Framingham Heart Study. *Experimental Aging Research*, *41*(4), 386-409. https://doi.org/10.1080/0361073X.2015.1053755

Miller, L. S., Mitchell, M. B., Woodard, J. L., Davey, A., Martin, P., Poon, L. W., & For The Georgia Centenarian Study. (2010). Cognitive Performance in Centenarians and the Oldest

Old: Norms from the Georgia Centenarian Study. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *17*(5), 575-590. https://doi.org/10.1080/13825585.2010.481355

Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. The British Journal of Psychiatry, 134(4), 382–389. https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382

Morand, A., Segobin, S., Viader, F., Eustache, F., Rauchs, G., & Desgranges, B. (2018). Impact des altérations de la substance blanche liées à l'âge sur les performances cognitives : Études en imagerie par tenseur de diffusion. *Revue de neuropsychologie*, *10*(2), 139. https://doi.org/10.3917/rne.102.0139

Mori, S., & Van Zijl, P. C. M. (2002). Fiber tracking: Principles and strategies – a technical review. *NMR in Biomedicine*, *15*(7-8), 468-480. https://doi.org/10.1002/nbm.781

Moritz-Gasser, S. (2018). Chapitre 6. Réseaux anatomiques et fonctionnels impliqués dans le bégaiement. In *Neuropsychologie du bégaiement* (p. 89-98). Mardaga ; Cairn.info. https://doi.org/10.3917/mard.piera.2010.01.0089

Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2013). Mapping the connectivity underlying multimodal (verbal and non-verbal) semantic processing: A brain electrostimulation study. *Neuropsychologia*, *51*(10), 1814-1822. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.007

Motta, M., Ferlito, L., Magnolfi, S. U., Petruzzi, E., Pinzani, P., Malentacchi, F., Petruzzi, I., Bennati, E., & Malaguarnera, M. (2008). Cognitive and functional status in the extreme longevity. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *46*(2), 245-252. https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.04.004

Moutoussamy, I., Taconnat, L., Angel, L., Pothier, K., Toussaint, L., & Fay, S. (2024). Protective effects of physical activity on episodic memory during aging are explained by executive functioning. *European Review of Aging And Physical Activity*, *21*(1). https://doi.org/10.1186/s11556-024-00341-y

Moutoussamy, I., Taconnat, L., Pothier, K., Toussaint, L., & Fay, S. (2022). Episodic memory and aging: Benefits of physical activity depend on the executive resources required for the task. *PLoS ONE*, *17*(2), e0263919. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263919

Munro, C. A., Winicki, J. M., Schretlen, D. J., Gower, E. W., Turano, K. A., Muñoz, B., Keay, L., Bandeen-Roche, K., & West, S. K. (2012). Sex differences in cognition in healthy elderly individuals. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *19*(6), 759-768. https://doi.org/10.1080/13825585.2012.690366

Murre, J. M. J., Janssen, S. M. J., Rouw, R., & Meeter, M. (2013). The rise and fall of immediate and delayed memory for verbal and visuospatial information from late childhood to late adulthood. *Acta Psychologica*, *142*(1), 96-107. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2012.10.005

Nogueira, J., Gerardo, B., Santana, I., Simões, M. R., & Freitas, S. (2022). The Assessment of Cognitive Reserve: A Systematic Review of the Most Used Quantitative Measurement Methods of Cognitive Reserve for Aging. *Frontiers in Psychology*, *13*, 847186. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.847186

Nozais, V., Forkel, S. J., Foulon, C., Petit, L., & Thiebaut De Schotten, M. (2021). Functionnectome as a framework to analyse the contribution of brain circuits to fMRI. *Communications Biology*, *4*(1), 1035. https://doi.org/10.1038/s42003-021-02530-2

Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: A meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *23*(1), 40-60. https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450

Oppenheim, C., Ducreux, D., Rodrigo, S., Hodel, J., Tourdias, T., Charbonneau, F., Pierrefitte, S., & Meder, J. F. (2007). Imagerie en tenseur de diffusion et tractographie de l'encéphale et de la moelle. *Journal de Radiologie*, *88*(3), 510-520. https://doi.org/10.1016/S0221-0363(07)89850-7

Panesar, S. S., Yeh, F.-C., Jacquesson, T., Hula, W., & Fernandez-Miranda, J. C. (2018). A Quantitative Tractography Study Into the Connectivity, Segmentation and Laterality of the Human Inferior Longitudinal Fasciculus. *Frontiers in Neuroanatomy*, *12*, 47. https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00047

Pantoni, L., & Garcia, J. H. (1997). Pathogenesis of Leukoaraiosis: A Review. *Stroke*, *28*(3), 652-659. https://doi.org/10.1161/01.STR.28.3.652

Papon, S. (2024). *Bilan démographique 2023*. https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004?sommaire=7746197

Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, *17*(2), 299-320. https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.2.299

Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*(1), 173-196. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656

Pérès, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., Bergua, V., Bourdel-Marchasson, I., Delcourt, C., Foubert-Samier, A., Fourrier-Réglat, A., Gaimard,

M., Laberon, S., Maubaret, C., Postal, A., Chantal, C., Rainfray, M., Rascle, N., & Dartigues, J.-F. (2012). Health and aging in elderly farmers: The AMI cohort. *BMC Public Health*, *12*, 558. https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-558

Proust-Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J.-M., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J.-F. (2008). Gender and education impact on brain aging: A general cognitive factor approach. *Psychology and Aging*, *23*(3), 608-620. https://doi.org/10.1037/a0012838

Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676-1689. https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044

Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177-182. https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x

Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). Human Neuroscience and the Aging Mind: A New Look at Old Problems. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *65B* (4), 405-415. https://doi.org/10.1093/geronb/gbq035

Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, *24*(3), 355-370. https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9

Rizvi, B., Lao, P. J., Colón, J., Hale, C., Igwe, K. C., Narkhede, A., Budge, M., Manly, J. J., Schupf, N., & Brickman, A. M. (2020). Tract-defined regional white matter hyperintensities and memory. *NeuroImage: Clinical*, *25*, 102143. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102143

Rodrigue, K. M., & Raz, N. (2004). Shrinkage of the Entorhinal Cortex over Five Years Predicts Memory Performance in Healthy Adults. *Journal Of Neuroscience*, *24*(4), 956-963. https://doi.org/10.1523/jneurosci.4166-03.2004

Rosen, A. C., Prull, M. W., Gabrieli, J. D. E., Stoub, T., O'Hara, R., Friedman, L., Yesavage, J. A., & deToledo-Morrell, L. (2003). Differential Associations Between Entorhinal and Hippocampal Volumes and Memory Performance in Older Adults. *Behavioral Neuroscience*, *117*(6), 1150-1160. https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.6.1150

Roussel, M., & Godefroy, O. (2008). La batterie GREFEX : données normatives. Dans O.Godefroy & GREFEX (Eds.), Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques (pp. 231252). Solal.

Rullier, L., Matharan, F., Barbeau, E.J., Mokri, H., Dartigues, J.-F., Pérès, K., & Amieva, H. (2014). Test du DMS-48 : Normes chez les sujets âgés et propriétés de détection de la maladie d'Alzheimer dans la cohorte AMI. Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement, 12(3), 321–330. https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0486

Sachdev, P. S., Levitan, C., Crawford, J., Sidhu, M., Slavin, M., Richmond, R., Kochan, N., Brodaty, H., Wen, W., Kang, K., Mather, K. A., & the Sydney Centenarian Study Team. (2013). The Sydney Centenarian Study: Methodology and profile of centenarians and near-centenarians. *International Psychogeriatrics*, *25*(6), 993-1005. https://doi.org/10.1017/S1041610213000197

Salat, D. H., Touch, D.S., Hevelone, N.D., Fischl, B., Corkin, S., Rosas, H.D. & Dale, A.M. (2005). Age-Related Changes in Prefrontal White Matter Measured by Diffusion Tensor Imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1064*(1), 37-49. https://doi.org/10.1196/annals.1340.009

Salthouse, T. A. (1996). *The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition*. https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403

Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, *34*(1), 17-24. https://doi.org/10.1037/pag0000288

Sarubbo, S., Tate, M., De Benedictis, A., Merler, S., Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2020). Mapping critical cortical hubs and white matter pathways by direct electrical stimulation: An original functional atlas of the human brain. *NeuroImage*, *205*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116237

Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2003). A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Neurology*, *60*(7), 989. https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.989

Schilling, K. G., Rheault, F., Petit, L., Hansen, C. B., Nath, V., Yeh, F.-C., Girard, G., Barakovic, M., Rafael-Patino, J., Yu, T., Fischi-Gomez, E., Pizzolato, M., Ocampo-Pineda, M., Schiavi, S., Canales-Rodríguez, E. J., Daducci, A., Granziera, C., Innocenti, G., Thiran, J.-P., … Descoteaux, M. (2021). Tractography dissection variability: What happens when 42 groups dissect 14 white matter bundles on the same dataset? *NeuroImage*, *243*, 118502. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118502

Scholz, J., Tomassini, V., & Johansen-Berg, H. (2014). Individual Differences in White Matter Microstructure in the Healthy Brain. Dans Johansen-Berg & Behrens (Ed.), *Diffusion MRI* (pp. 301-316). Elsevier eBooks. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-396460-1.00014-7

Seblova, D., Berggren, R., & Lövdén, M. (2020). Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*, *58*, 101005. https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.101005

Senova, S., Fomenko, A., Gondard, E., & Lozano, A. M. (2020). Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. *Journal Of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, *91*(5), 547-559. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322375

Shaffer, J. (2021). Centenarians, Supercentenarians: We Must Develop New Measurements Suitable for Our Oldest Old. *Frontiers in Psychology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.655497

Sizaret, E., Brachet, M., Launay, A., Destrieux, C., Zemmoura, I., Angel, L., & the FIBRATLAS Consortium. (2024). Norms for neuropsychological tests in cognitively healthy French oldest old adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1-15. https://doi.org/10.1017/S1355617724000390

Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, *6*(3), 309-315. https://doi.org/10.1038/nn1008

Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Computational Biology*, *1*(4), e42. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042

Statsenko, Y., Habuza, T., Smetanina, D., Simiyu, G. L., Uzianbaeva, L., Neidl-Van Gorkom, K., Zaki, N., Charykova, I., Al Koteesh, J., Almansoori, T. M., Belghali, M., & Ljubisavljevic, M. (2022). Brain Morphometry and Cognitive Performance in Normal Brain Aging: Age- and Sex-Related Structural and Functional Changes. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 713680. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.713680

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. Journal of the International Neuropsychological Society, 8(3), 448–460. https://doi.org/10.1017/S1355617702813248

Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. Neuropsychologia, 47(10), 2015–2028. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia 2009.

Stern, Y., Albert, M., Barnes, C. A., Cabeza, R., Pascual-Leone, A., & Rapp, P. R. (2023). A framework for concepts of reserve and resilience in aging. *Neurobiology of Aging*, *124*, 100-103. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015

Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas,

N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., Arenaza Urquiljo, E. M., Bartrés-Faz, D., … Vuoksimaa, E. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, S1552526018334915. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219

Stern, Y., Chételat, G., Habeck, C., Arenaza-Urquijo, E. M., Vemuri, P., Estanga, A., Bartrés-Faz, D., Cantillon, M., Clouston, S. A. P., Elman, J. A., Gold, B. T., Jones, R., Kempermann, G., Lim, Y. Y., Van Loenhoud, A., Martínez-Lage, P., Morbelli, S., Okonkwo, O., Ossenkoppele, R., … Vuoksimaa, E. (2019). Mechanisms underlying resilience in ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(4), 246-246. https://doi.org/10.1038/s41583-019-0138-0

Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 749-761. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.002

Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L., & Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiology of Aging*, *25*(2), 185-192. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00044-7

The 3C Study Group. (2003). Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. *Neuroepidemiology*, *22*(6), 316-325. https://doi.org/10.1159/000072920

Thiebaut de Schotten, M., & Forkel, S. J. (2022). The emergent properties of the connected brain. *Science*, *378*(6619), 505-510. https://doi.org/10.1126/science.abq2591

Thiebaut de Schotten, M., Urbanski, M., Batrancourt, B., Levy, R., Dubois, B., Cerliani, L., & Volle, E. (2016). Rostro-caudal Architecture of the Frontal Lobes in Humans. *Cerebral Cortex*, cercor;bhw215v1. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw215

Torta, D. M., & Cauda, F. (2011). Different functions in the cingulate cortex, a meta-analytic connectivity modeling study. *NeuroImage*, *56*(4), 2157-2172. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.066

Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Adam, S., :::, les membres du GREMEM (2004). L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Dans M. Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset Mouly et les membres du GREMEM (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire* (pp. 25–47). Solal.

Van Der Linden, M., Coyette, F., Thomas-Antérion, C., Sellal, F., Poitrenaud, J., Gély-Nargeot, M., Van Der Linden, A. J., Kalafat, M., Ergis, A., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly,

C., Bardet, F., Desgranges, B., & Deweer, B. (2004). *L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. De Boeck Supérieur.

Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., & Ugurbil, K. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. NeuroImage, 80, 62-79. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041

Voineskos, A. N., O'Donnell, L. J., Lobaugh, N. J., Markant, D., Ameis, S. H., Niethammer, M., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Kennedy, J. L., Westin, C. F., & Shenton, M. E. (2009). Quantitative examination of a novel clustering method using magnetic resonance diffusion tensor tractography. *NeuroImage*, *45*(2), 370-376. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.028

Voineskos, A. N., Rajji, T. K., Lobaugh, N. J., Miranda, D., Shenton, M. E., Kennedy, J. L., Pollock, B. G., & Mulsant, B. H. (2012). Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiology of Aging*, *33*(1), 21-34. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.009

Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: Disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*, *136*(6), 1692-1707. https://doi.org/10.1093/brain/awt094

Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., Van Zijl, P. C. M., & Mori, S. (2004). Fiber Tract–based Atlas of Human White Matter Anatomy. *Radiology*, *230*(1), 77-87. https://doi.org/10.1148/radiol.2301021640

Wang, X., Pathak, S., Stefaneanu, L., Yeh, F.-C., Li, S., & Fernandez-Miranda, J. C. (2016). Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain. *Brain Structure and Function*, *221*(4), 2075-2092. https://doi.org/10.1007/s00429-015-1028-5

Wang, Y., Fernández-Miranda, J. C., Verstynen, T., Pathak, S., Schneider, W., & Yeh, F.-C. (2013). Rethinking the Role of the Middle Longitudinal Fascicle in Language and Auditory Pathways. *Cerebral Cortex*, *23*(10), 2347-2356. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs225

Wechsler, D. (2011). WAIS-IV - Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes —4ème édition. ECPA par Pearson.

Whittle, C., Corrada, M. M., Dick, M., Ziegler, R., Kahle-Wrobleski, K., Paganini-Hill, A., & Kawas, C. (2007). Neuropsychological data in nondemented oldest old: The 90+

Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *29*(3), 290-299. https://doi.org/10.1080/13803390600678038

Wiggins, M. E., Tanner, J., Schwab, N., Crowley, S. J., Schmalfuss, I., Brumback, B., Libon, D. J., Heilman, K., & Price, C. C. (2019). Regional leukoaraiosis and cognition in non-demented older adults. *Brain Imaging and Behavior*, *13*(5), 1246-1254. https://doi.org/10.1007/s11682-018-9938-5

Wu, Y., Sun, D., Wang, Y., Wang, Y., & Ou, S. (2016). Segmentation of the Cingulum Bundle in the Human Brain: A New Perspective Based on DSI Tractography and Fiber Dissection Study. *Frontiers in Neuroanatomy*, *10*. https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00084

Ye, K. X., Sun, L., Wang, L., Khoo, A. L. Y., Lim, K. X., Lu, G., Yu, L., Li, C., Maier, A. B., & Feng, L. (2023). The role of lifestyle factors in cognitive health and dementia in oldest-old: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *152*, 105286. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105286

Yeatman, J. D., Weiner, K. S., Pestilli, F., Rokem, A., Mezer, A., & Wandell, B. A. (2014). The vertical occipital fasciculus: A century of controversy resolved by in vivo measurements. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(48). https://doi.org/10.1073/pnas.1418503111

Yeh, C., Jones, D. K., Liang, X., Descoteaux, M., & Connelly, A. (2021). Mapping Structural Connectivity Using Diffusion MRI: Challenges and Opportunities. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *53*(6), 1666-1682. https://doi.org/10.1002/jmri.27188

Yeh, F.-C. (s. d.). *How to analyze dMRI*. DSI Studio. Consulté le 30 septembre 2024, à l'adresse https://dsi-studio.labsolver.org/doc/how_to_analyze_dmri.html

Yeh, F.-C. (2020). Shape analysis of the human association pathways. *NeuroImage*, *223*, 117329. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117329

Yeh, F.-C. (2022). Population-based tract-to-region connectome of the human brain and its hierarchical topology. *Nature Communications*, *13*(1), 4933. https://doi.org/10.1038/s41467-022-32595-4

Yeh, F.-C., Badre, D., & Verstynen, T. (2016). Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *NeuroImage*, *125*, 162-171. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.053

Yeh, F.-C., Irimia, A., Bastos, D. C. D. A., & Golby, A. J. (2021). Tractography methods and findings in brain tumors and traumatic brain injury. *NeuroImage*, *245*, 118651. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118651

Yeh, F.-C., Panesar, S., Fernandes, D., Meola, A., Yoshino, M., Fernandez-Miranda, J. C., Vettel, J. M., & Verstynen, T. (2018). Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *NeuroImage*, *178*, 57-68. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.027

Yeh, F.-C., Verstynen, T. D., Wang, Y., Fernández-Miranda, J. C., & Tseng, W.-Y. I. (2013). Deterministic Diffusion Fiber Tracking Improved by Quantitative Anisotropy. *PLoS ONE*, *8*(11), e80713. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080713

Yeh, F.-C., Zaydan, I. M., Suski, V. R., Lacomis, D., Richardson, R. M., Maroon, J. C., & Barrios-Martinez, J. (2019). Differential tractography as a track-based biomarker for neuronal injury. *NeuroImage*, *202*, 116131. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116131

Zamudio-Rodríguez, A., Dartigues, J.-F., Amieva, H., Pérès, K. (2020). A Literature Review of Healthy Aging Trajectories through Quantitative and Qualitative Studies: A Psycho-epidemiological Approach on Community-dwelling Older Adults. *The Journal of Frailty and Aging 10*(3), 259-271, http://dx.doi.org/10.14283/jfa.2020.62

Zemmoura, I., Serres, B., Andersson, F., Barantin, L., Tauber, C., Filipiak, I., Cottier, J.-P., Venturini, G., & Destrieux, C. (2014). FIBRASCAN: A novel method for 3D white matter tract reconstruction in MR space from cadaveric dissection. *NeuroImage*, *103*, 106-118. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.016

Zhang, F., Daducci, A., He, Y., Schiavi, S., Seguin, C., Smith, R. E., Yeh, C.-H., Zhao, T., & O'Donnell, L. J. (2022). Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review. *NeuroImage*, *249*, 118870. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118870

ANNEXES

Consignes utilisées pour l'évaluation neuropsychologique

Langage

DO 80

La consigne est de fournir le nom de l'image présentée, sans contrainte stricte de temps, en demandant de ne dire qu'un seul mot afin d'être le plus précis possible et d'essayer d'être bref.

Les autocorrections ne sont admises que si elles sont spontanées. La cotation stricte est utilisée : seule la réponse attendue est admise. Les réponses non dominantes répertoriées dans le manuel ne sont pas acceptées et comptabilisées comme des erreurs.

Mémoire

RL-RI 16 items (Van Der Linden et al., 2004)

1) RAPPEL IMMÉDIAT

Présenter au sujet une fiche à la fois. Pour chaque fiche de 4 items, demander de montrer et de lire à voix haute l'item correspondant à l'indice fourni. « Je vais vous présenter des fiches ; sur chaque fiche sont inscrits 4 mots ; je vous demande de mémoriser tous les mots inscrits sur les fiches. Voici la première: parmi ces 4 mots, dites-moi quel est le poisson ? (réponse) Quel est le vêtement ? (réponse), etc. » Quand les quatre items d'une fiche ont été correctement identifiés, l'examinateur retire la fiche et fournit les indices catégoriels. Le sujet doit rappeler les items correspondants. «Maintenant, je reprends la fiche et vous allez me dire quel était le poisson? (réponse) Quel était le vêtement ? (réponse), ... » Pas de limite de temps. Si certains mots ne sont pas récupérés au premier essai, recommencer l'encodage pour les items non rappelés, jusqu'à un troisième et dernier encodage sélectif avec rappel indicé immédiat. Appliquer la même procédure pour les trois autres fiches. Les intrusions sont notées.

2) TACHE DISTRACTRICE

Après la présentation et le rappel indicé immédiat réussi de la quatrième fiche, le sujet est soumis à une tâche distractrice de 20 secondes (par exemple un comptage à rebours à partir de 374).

3) PHASE DE 3 RAPPELS LIBRES ET 3 RAPPELS INDICES

« Je vous demande de rappeler le plus grand nombre de mots qui vous ont été présentés précédemment sur les fiches, dans n'importe quel ordre. Vous disposez de deux minutes ». Cette phase est suivie d'une phase de rappel indicé uniquement pour les items non évoqués en rappel libre, ou pour les erreurs. « Vous n'avez pas pu rappeler certains mots (et/ou certains n'étaient pas corrects), je vous propose d'essayer de les retrouver. Sur les fiches que je vous ai présentées précédemment, quel(le) était le (la)… (nom de la catégorie) ». Le sujet dispose de 10 secondes par item pour le rappel indicé. Fournir la réponse correcte au terme des 10 secondes ou en cas d'erreur. Procéder ensuite à 2 autres essais. Chaque rappel indicé est suivi d'une tâche de comptage à rebours de 20 secondes. Attention, lors du troisième rappel indicé, l'examinateur ne fournit plus aucune réponse au sujet, y compris en cas d'erreur ou de non-réponse.

4) RECONNAISSANCE

Immédiatement après le comptage à rebours qui suit le troisième essai, un test de reconnaissance oui/non est proposé dans lequel le sujet doit reconnaître les 16 items cibles mélangés à 16 distracteurs sémantiques (pour la liste de base) et à 16 distracteurs neutres.

5) RAPPEL DIFFÉRÉ

« Je vous demande de rappeler le plus grand nombre de mots qui vous ont été présentés précédemment sur les fiches. Vous disposez de deux minutes ». Cette phase est suivie d'un rappel indicé uniquement pour les items non évoqués en rappel libre, ou pour les items pour lesquels la personne a produit une erreur. Énoncer la catégorie sémantique correspondant aux items non récupérés ou incorrects : « Vous n'avez pas pu rappeler certains mots (et/ou certains n'étaient pas corrects), je vous propose d'essayer de les retrouver. Sur les fiches que je vous ai présentées précédemment, quel(le) était le (la)… (nom de la catégorie) ». Le sujet dispose de 10 secondes.

DMS-48

ENCODAGE

Avant de présenter les 48 images une à une, dire : « Vous allez voir différentes images. Dites moi pour chaque image si celle-ci contient plus ou moins de trois couleurs. » Dès la première image, démarrer le chronomètre. Pas de temps limite mais il faut s'assurer que le sujet ne finisse pas le test trop rapidement ou qu'il prenne trop de temps. Un délai de 3 minutes doit être

respecté avant d'administrer la première phase de reconnaissance, pendant laquelle une tâche interférente de nature verbale est administrée (Fluence P).

RECONNAISSANCE A 3 MINUTES (SET 1)

Le set 1 est présenté environ 3 minutes après la fin de la phase d'encodage. Montrer l'une après l'autre les paires d'images et dire : «Je vais maintenant vous montrer des paires d'images. Il y a une des deux images que vous avez déjà vue et l'autre que vous n'avez jamais vue. Montrez-moi celle que vous avez déjà vue. » Dès la première image, démarrer le chronomètre. L'examinateur ne corrige pas les erreurs. Les consignes peuvent être rappelées et le sujet encouragé : «Prenez votre temps et regardez bien les deux images avant de répondre. » Le sujet doit donner une réponse, se besoin en choix forcé : « Selon vous, que choisiriez-vous ? Plutôt A, plutôt B ? Quelle image choisiriez-vous si vous deviez choisir au hasard ? » Le sujet n'est pas informé qu'il y a une deuxième phase, une heure plus tard.

RECONNAISSANCE DIFFEREE (SET 2)

Le set 2 est présenté environ 1 heure après la fin de set 1. Montrer l'une après l'autre les paires d'images et dire : « Je vais maintenant vous montrer des paires d'images. Il y a une des deux images que vous avez déjà vue et l'autre que vous n'avez jamais vue. Montrez-moi celle que vous avez déjà vue. » Dès la première image, démarrer le chronomètre.

L'examinateur ne corrige pas les erreurs. Les consignes peuvent être rappelées et le sujet encouragé : « Prenez votre temps et regardez bien les deux images avant de répondre. » Le sujet doit donner une réponse, se besoin en choix forcé : « Selon vous, que choisiriez-vous ? Plutôt A, plutôt B ? Quelle image choisiriez-vous si vous deviez choisir au hasard ?

Capacités visuospatiales

FIGURE DE REY

Le participant est d'abord invité à copier la figure aussi précisément que possible. Immédiatement après avoir terminé la copie, il est invité à dessiner la figure de mémoire aussi précisément que possible. L'examinateur ne dit pas qu'il lui sera ensuite demandé de reproduire la figure de mémoire.

Vingt minutes après le rappel immédiat, l'examinateur demande au participant de dessiner à nouveau la figure de mémoire.

Attention et fonctions exécutives

FLUENCE FORMELLE « P »

« En deux minutes, vous allez me dire un maximum de mots qui commencent par la lettre que je vais vous donner. Par exemple, avec la lettre M vous pouvez me dire : manger, maison, maçon. Attention vous ne produirez aucun nom propre et aucun mot dérivé : par exemple, avec la lettre M, si vous dites maçon, vous ne pouvez plus dire maçonner, maçonnerie, maçonnage. Vous ne pouvez pas non plus répéter un mot que vous avez déjà donné… Avez-vous bien compris ? » S'assurer de la bonne compréhension de la consigne avant de commencer, et dire : « Dites-moi le plus de noms français possible commençant par la lettre P. » Déclenchez ensuite le chronomètre. *Durée : 2 minutes*

En cas de rupture de règle (par ex., le sujet donne des mots commençant par une autre lettre), rappeler la consigne : «Attention, vous ne pouvez dire que des mots commençant par la lettre P. »

STROOP

1) DÉNOMINATION DES COULEURS

La planche avec les 100 rectangles de couleur est posée devant le sujet. « Sur cette feuille se trouvent des petits rectangles de trois couleurs différentes : rouge, vert ou bleu. Vous allez devoir me dire le plus rapidement possible la couleur de chaque rectangle, en travaillant par ligne ». Montrer la ligne d'essai : «Commençons par cette première ligne d'essai ». L'examinateur corrige le sujet en cas d'erreur. « Maintenant, vous allez faire la même chose pour l'ensemble de la feuille. Vous devez dire les noms de couleur le plus rapidement possible, en travaillant ligne par ligne, de gauche à droite, sans vous arrêter. Prêt? ». Déclencher le chronomètre.

2) LECTURE DE NOMS DE COULEURS

On présente la planche comportant les 100 noms de couleurs écrits en noir : « Sur cette feuille se trouvent les noms de trois couleurs : rouge, vert ou bleu. Vous allez devoir me lire ces mots à haute voix le plus rapidement possible, en travaillant ligne par ligne ». Montrer la ligne d'essai : « Commençons par cette première ligne d'essai ». L'examinateur corrige le sujet en cas d'erreur. « Maintenant, vous allez faire la même chose pour l'ensemble de la feuille. Vous devez

lire les noms de couleur le plus rapidement possible, en travaillant ligne par ligne, de gauche à droite. Prêt? ». L'examinateur déclenche le chronomètre.

3) SITUATION D'INTERFÉRENCE

On présente la planche comportant les 100 noms de couleurs écrits en couleur : « Sur cette feuille se trouvent les noms de trois couleurs qui sont écrits dans une autre couleur : rouge, vert ou bleu. Vous ne devez pas lire les mots, mais vous devez me dire dans quelle couleur ils sont écrits, et ce le plus rapidement possible, en travaillant ligne par ligne ». Montrer la ligne d'essai : « Commençons par cette première ligne d'essai ». L'examinateur corrige le sujet en cas d'erreur. « Maintenant, vous allez faire la même chose pour l'ensemble de la feuille. Vous devez dire les couleurs que vous voyez le plus rapidement possible, sans lire ce qui est écrit, en travaillant ligne par ligne, de gauche à droite. Prêt? ». L'examinateur déclenche le chronomètre.

TMT

CONSIGNES

1) PARTIE A

- EXEMPLE : « Sur cette feuille, vous voyez des cercles dans lesquels sont inscrits les chiffres de 1 à 8. Avec ce crayon, je vous demande de réunir les cercles en respectant l'ordre croissant des chiffres, c'est-à-dire de 1 à 2, de 2 à 3, et ainsi de suite. Vous devez maintenir la pointe du crayon sur la feuille durant toute l'épreuve : vous ne pouvez pas le soulever. De plus, je vous demande de travailler le plus rapidement possible, mais sans vous tromper. Êtes-vous prêt ? Allez-y ! ».

Une fois que le sujet a parfaitement compris, passer au test.

- TEST : « Nous allons maintenant commencer le test. Sur cette feuille, vous voyez des nombres allant de 1 à 25.L'endroit où vous devez commencer l'épreuve est indiqué là, et voici l'endroit où le test se termine (montrer). Vous devrez de la même façon réunir les nombres entre eux en respectant leur ordre croissant et en maintenant le crayon sur la feuille. Travaillez le plus rapidement possible sans vous tromper. Êtes-vous prêt ? Allez-y ! ». L'examinateur déclenche le chronomètre.

Si le sujet fait une erreur, lui signaler immédiatement et lui demander de reprendre là où il s'est trompé, sans arrêter le chronomètre. Il n'y a pas de temps limite.

2) PARTIE B

- EXEMPLE : « Sur cette feuille, vous trouverez, comme précédemment, des chiffres, mais aussi des lettres de l'alphabet. Vous devez travailler ici également dans l'ordre croissant, mais en reliant alternativement un chiffre puis une lettre, puis le deuxième chiffre et la deuxième lettre, et ainsi de suite. Par exemple, sur cette feuille, vous devez réunir le premier chiffre, 1, à la première lettre, A, puis la première lettre, A, au deuxième chiffre, 2, le deuxième chiffre, 2, à la deuxième lettre, B, et ainsi de suite. Vous devez toujours garder la pointe du crayon posée sur la feuille et travailler le plus rapidement possible sans vous tromper. Êtes-vous prêt ? Allez-y ! ». Une fois que le sujet a parfaitement compris, passer au test.

- TEST : « Nous allons maintenant commencer le test. Comme sur la feuille précédente, il y a des nombres et des lettres. Les nombres vont de 1 à 13, et les lettres de A jusqu'à L. Le début et la fin (montrer) sont indiqués. Vous devez donc réunir alternativement les nombres et les lettres en respectant l'ordre croissant. Vous devez maintenir la pointe de votre crayon sur la feuille et travailler le plus rapidement possible sans vous tromper. Êtes-vous prêt ? Allez-y ! ».

L'examinateur déclenche le chronomètre. Si le sujet fait une erreur, lui signaler immédiatement et lui demander de reprendre là où il s'est trompé, sans arrêter le chronomètre. Il n'y a pas de temps limite.

Mémoire de chiffres

Ordre direct :

« Je vais vous dire quelques chiffres. Écoutez attentivement, je ne peux les dire qu'une seule fois. Quand j'aurai terminé, je veux que vous les répétiez exactement dans le même ordre. Dites-les comme je les ai dits».

Ordre inverse :

Essai 1

« Maintenant, je vais encore vous dire des chiffres, mais cette fois ci, quand j'aurai terminé, je veux que vous me les répétiez en ordre inverse. Par exemple, si je dis 7 1, que dites-vous ? ». Si le sujet répond correctement (1 7), dire : « C'est bien ». Administrer l'Essai 2.

Cependant si le sujet échoue, lui donner la bonne réponse en disant : « Non, ce n'est pas tout à fait ça. J'ai dit 7 1 donc pour les dire en ordre inverse, vous devez dire 1 7." Administrer ensuite l'Essai 2.

Essai 2

Dire : "Essayons avec ces chiffres. Rappelez-vous que vous devez les dire en ordre inverse : 3 4". Si le sujet répond correctement (4 3), dire : "C'est bien. Essayons avec d'autres chiffres". Administrer l'Essai 1 de l'Item 1. Si la réponse est incorrecte, dire : " Non, ce n'est pas tout à fait ça. J'ai dit 4 3 donc pour les dire en ordre inverse, vous devez dire 3 4. Essayons avec d'autres chiffres." Administrer l'Essai 1 de l'Item 1.

Ordre croissant :

Essai 1

Dire : "Maintenant, je vais encore vous dire des chiffres mais cette fois-ci quand j'aurai terminé, je veux que vous me le disiez dans l'ordre, en commençant par le plus petit. Par exemple, si je dis 2 3 1, que dites-vous ?" Si la réponse est correcte : "C'est bien". Administrer l'Essai 2

Si la réponse est incorrecte : "Ce n'est pas tout à fait ca. J'ai 2 3 1, donc pour les dire dans l'ordre, du plus petit au plus grand, vous devez dire 1 2 3". Administrer l'Essai 2.

Essai 2

Dire : "Essayons avec ces chiffres : 5 2 2"

Si la réponse est correcte : "C'est bien. Essayons avec d'autres chiffres". Administrer l'Essai 1 de l'Item 1.

Si la réponse est incorrecte : "Ce n'est pas tout à fait ca. J'ai dit 5 2 2, donc pour les dire dans l'ordre, du plus petit au plus grand, vous devez dire 2 2 5. Essayons avec d'autres chiffres." Administrer l'Essai 1 de l'Item 1.

Vitesse de traitement

Code (WAIS IV)

Pointer la ligne de code du haut de la page et dire : « Regardez ces cases : dans la partie du haut, il y a un chiffre, et dans la partie du bas, il y a un signe (montrer). A chaque chiffre correspond un signe particulier (pointer le 1 et son signe, le 2 et son signe). » Pointer les items de démonstration et dire : « Ici, il y des cases qui ont des chiffres dans la partie du haut, mais qui sont vides dans la partie du bas. Vous devez les remplir avec les signes qui devraient y être, comme cela.» Pointer le premier item de démonstration (6) et dire : « Ici, il y a un 6. Au 6 corresponde ce signe là (montrer dans la ligne de code), donc je dessine ce signe dans la case vide, comme cela. » Répéter pour le second et le troisième item de démonstration.

Donner le crayon au sujet et dire : « Maintenant, vous faites celles-là (balayer les items d'exemple). Arrêtez vous quand vous atteindrez cette ligne (montrer la séparation exemple / test).» Laisser le sujet travailler seul sur les items d'exemple restants. S'il est gaucher et masque partiellement la ligne de code, arrêter et placer une autre feuille de code à sa droite en veillant à ce que la ligne de code soit alignée avec celle qui est masquée. Si le sujet complète correctement les items d'exemple, l'encourager en disant « Oui ou Bien » et ensuite « Maintenant vous savez comment faire.» Si le sujet commet une erreur, la corriger immédiatement. Utiliser la case erronée pour revoir l'utilisation du code. Si nécessaire, continuer à aider le sujet jusqu'à la fin des items d'exemple. Utiliser des explications telles que : «Vous voyez, c'est un 9 ; le 9 correspond à ce signe. Alors je dessine ce signe dans la case.» Administrer les items de test uniquement si le sujet a compris la tâche. « Quand je vous dirai "allez-y", continuez en faisant la même chose. Commencez ici (pointer le premier item test), faites tout dans l'ordre, et n'en sautez pas. Travaillez aussi vite que vous pouvez, sans faire d'erreur, jusqu'à ce que je vous dise d'arrêter. Allez-y.» Répéter si nécessaire et déclencher le chronomètre. Si besoin, rappeler de remplir les cases dans l'ordre et de ne pas s'arrêter. Pas d'aide supplémentaire. Après 120 secondes, dire « Stop !»

Praxies gestuelles

Batterie de Mahieux-Laurent

Gestes symboliques : Le participant doit réaliser les 5 gestes symboliques suivants : faire un salut militaire, demander le silence, "chut !", montrer que ça sent mauvais, montrer que quelqu'un est fou, envoyer un baiser.

Mimes d'action : Le sujet doit imiter 5 actions : enfoncer un clou, déchirer une feuille de papier en deux, allumer une allumette, se coiffer, boire dans un verre.

Gestes dénués de sens : Le sujet doit reproduire la même série de 8 gestes dénués de sens que l'examinateur, en utilisant la même main que l'examinateur (voir description dans Mahieux-Laurent et al., 2009).

Eva SIZARET

Corrélations entre intégrité de la substance blanche et performances neuropsychologiques dans le très grand âge : Étude basée sur la cohorte Fibratlas

Résumé

Le vieillissement neurocognitif, particulièrement marqué après 80 ans, se manifeste par un déclin progressif des fonctions exécutives, de la mémoire épisodique et de la vitesse de traitement. Ce déclin s'accompagne d'une réduction de la connectivité cérébrale, se traduisant par des altérations de la substance blanche cérébrale. L'intégrité peut être évaluée par IRM de diffusion et tractographie, en utilisant des mesures comme la fraction d'anisotropie et la diffusivité moyenne. A ce jour, peu d'études ont exploré le lien entre substance blanche et cognition chez les personnes très âgées.

Cette thèse, menée dans le cadre de l'étude FIBRATLAS, vise à étudier le fonctionnement neurocognitif dans le très grand âge, en explorant plus particulièrement le lien entre l'intégrité de la substance blanche et les performances cognitives, au travers de deux études. La première étude confirme le déclin cognitif et analyse l'influence du genre et de l'éducation. La seconde étude révèle des corrélations limitées entre la microstructure de la substance blanche et la cognition, mais montre une association paradoxale entre diffusivité moyenne élevée, évocatrice d'une altération de la substance blanche, et meilleures performances cognitives.

En conclusion, cette thèse approfondit la compréhension du vieillissement neurocognitif chez les personnes de plus de 80 ans. Les résultats soulignent la complexité de la relation entre intégrité de la substance blanche et performances cognitives, suggérant que des mécanismes compensatoires, potentiellement liés à la réserve cognitive, peuvent contribuer au maintien de certaines capacités cognitives malgré les changements cérébraux liés à l'âge.

Mots clés : substance blanche, neuropsychologie, vieillissement cognitif, très grand âge, tractographie de diffusion

Summary

Neurocognitive aging, particularly pronounced after the age of 80, is characterized by a progressive decline in executive functions, episodic memory, and processing speed. This decline is accompanied by a reduction in brain connectivity, evident in changes to cerebral white matter. The integrity of white matter can be assessed using diffusion MRI and tractography, with metrics such as fractional anisotropy and mean diffusivity. To date, there has been limited exploration of the relationship between white matter and cognition among the oldest-old.

This thesis, conducted within the framework of the FIBRATLAS study, aims to investigate neurocognitive functioning in the oldest-old, specifically examining the relationship between white matter integrity and cognitive performance through two distinct studies. The first study confirms the presence of cognitive decline and investigates the influences of gender and education. The second study uncovers limited correlations between white matter microstructure and cognitive function, but reveals a paradoxical relationship between higher mean diffusivity, suggestive of white matter alteration, and better cognitive performance.

In conclusion, this thesis enhances our understanding of neurocognitive aging in individuals over 80. The results highlight the complex interplay between white matter integrity and cognitive performance, suggesting that compensatory mechanisms, potentially linked to cognitive reserve, may help maintain certain cognitive abilities despite age-related changes int the brain.

Keywords: white matter, neuropsychology, cognitive aging, very old age, diffusion tractography