

Université de Montréal

Hétérogénéité cognitive dans le vieillissement normal  
*Implications des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer*

*Par*

Marie Maxime Lavallée

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (PhD.) en psychologie –  
recherche et intervention option neuropsychologie clinique

Novembre, 2020

© Marie Maxime Lavallée, 2020



Université de Montréal

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Hétérogénéité cognitive dans le vieillissement normal**  
***Implications des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer***

*Présenté par*

**Marie Maxime Lavallée**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Arnaud Saj**

Président-rapporteur

**Sven Joubert**

Directeur de recherche

**Guillaume Vallet**

Codirecteur

**Frédéric Banville**

Membre du jury

**Pascal Hot**

Examineur externe



## Résumé

Le vieillissement normal est caractérisé par un déclin cognitif subtil. Ce vieillissement cognitif est hétérogène : il existe des différences inter- et intra-individuelles dans la nature et l'étendue du déclin cognitif. L'hétérogénéité inter-individuelle se manifesterait par la présence de plusieurs profils cognitifs distincts parmi les personnes âgées normales (PAN). L'hétérogénéité cognitive peut également s'observer de manière intra-individuelle par une plus grande variabilité, soit une plus forte dispersion, dans les performances cognitives lors d'un contexte d'évaluation neuropsychologique chez un individu. Chez les PAN, certains profils cognitifs et mesures de dispersion ont été associés à un risque de développer une démence. Par ailleurs, la présence de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (MA) est retrouvée chez une proportion significative de PAN et ces biomarqueurs auraient un impact délétère sur le fonctionnement cognitif dans le vieillissement normal. Ainsi, l'objectif de cette thèse est de mieux comprendre l'impact de différents biomarqueurs de la MA sur le fonctionnement cognitif des PAN, plus spécifiquement sur l'hétérogénéité cognitive que l'on retrouve au sein du vieillissement normal. Dans le cadre de cette thèse, composée de deux articles, 104 PAN ont réalisé une évaluation neuropsychologique approfondie, un examen de tomographie par émission de positons (PIB-TEP) permettant de quantifier la présence cérébrale du peptide bêta-amyloïde ( $\beta$ A), ainsi qu'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant de mesurer les hyperintensités de la substance blanche (HSB) ainsi que l'épaisseur corticale.

Le premier article de cette thèse porte sur l'hétérogénéité cognitive inter-individuelle. Les objectifs étaient : (1) de caractériser les différents profils cognitifs présents au sein du groupe PAN et (2) d'évaluer s'il existait des liens entre ces profils et les biomarqueurs de la MA. Trois profils cognitifs ont été identifiés : un profil où les performances cognitives sont globalement supérieures à la moyenne de l'échantillon, un profil où les performances sont généralement dans la moyenne et un dernier profil, minoritaire, où la majorité des performances se situent sous la moyenne. Uniquement ce dernier profil était associé à une charge amyloïde accrue et la présence plus importante d'HSB. Ces résultats suggèrent qu'au sein du vieillissement normal, un sous-

groupe de participants présente un fonctionnement cognitif sous-optimal qui est en lien avec la présence de biomarqueurs de la MA.

Le deuxième article porte sur l'hétérogénéité intra-individuelle et avait pour objectif de déterminer si la dispersion cognitive était associée à la présence des biomarqueurs de la MA. Les résultats montrent que, globalement, la dispersion n'est pas significativement associée à la présence de biomarqueurs de la MA. Seuls les scores de dispersion pour les domaines de la mémoire épisodique et en fonctionnement exécutif étaient associés aux HSB. Ces résultats suggèrent que la dispersion dans le vieillissement cognitif normal n'est pas directement associée à la pathologie Alzheimer. Cependant, certains éléments de cette dispersion pourraient être en lien avec une santé cérébrovasculaire sous-optimale.

En conclusion, les résultats de cette thèse sont discutés à la lumière des connaissances actuelles. Les implications théoriques et cliniques de ces résultats sont abordées et différentes pistes de recherches futures sont évoquées.

**Mots-clés** : Neuropsychologie, vieillissement normal, cognition, hétérogénéité cognitive, maladie d'Alzheimer, charge amyloïde, hyperintensités de la substance blanche, épaisseur corticale

## Abstract

Normal aging is characterized by subtle cognitive decline. This cognitive decline is heterogeneous: there are interindividual and intraindividual differences in the nature and extent of cognitive decline. Interindividual heterogeneity is thought to be manifested by the presence of several distinct cognitive profiles among normal older adults. Cognitive heterogeneity can also be observed in an intraindividual fashion through greater variability, or greater dispersion, in cognitive performance, in the context of an individual's neuropsychological assessment. In normal aging, certain cognitive profiles and measures of dispersion have been associated with a risk of developing dementia. Additionally, the presence of Alzheimer's disease (AD) biomarkers is found in a significant proportion of normal older adults and these biomarkers have a deleterious impact on cognitive functioning in normal aging. Thus, the objective of this thesis is to better understand the impact of different AD biomarkers on the cognitive functioning of normal older adults, more specifically, on the cognitive heterogeneity that is found in normal aging. As part of this thesis, composed of two articles, 104 normal older adults carried out an in-depth neuropsychological evaluation and cerebral imaging scan, a positron emission tomography (PIB-PET) examination and a magnetic resonance imaging (MRI) exam, to measure cerebral beta-amyloid peptides, white matter hyperintensities (WMH) and cortical thinning.

The first article of this thesis deals with interindividual cognitive heterogeneity. The objectives were: (1) to characterize the different cognitive profiles present within the normal older adult group and (2) to assess whether there are links between these profiles and AD biomarkers. Three cognitive profiles have been identified: a profile where cognitive performance is overall higher than the sample average, a profile where performance is generally average and a final profile, where the majority of performance is below the average. This last profile was the only one associated with a greater amyloid load and an increased presence of WMH. These results suggest that within normal aging, a subgroup of participants exhibits suboptimal cognitive functioning and that this cognitive functioning is related to a greater AD biomarkers presence.

The second article examines intraindividual heterogeneity and aimed to determine whether or not cognitive dispersion is associated with the presence of AD biomarkers. The results show that overall, dispersion is not significantly associated with the presence of AD biomarkers. Only dispersion scores for the domains of episodic memory and executive functioning were associated with WMH. These results suggest that dispersion in normal cognitive aging is not directly associated with AD biomarkers. However, some elements of cognitive dispersion could be linked to suboptimal cerebrovascular health.

In conclusion, the results of this thesis are discussed in light of current knowledge. The theoretical and clinical implications of these results are explored and various avenues for future research are proposed.

**Keywords:** Neuropsychology, normal aging, cognitive heterogeneity, dispersion, cognitive profile, Alzheimer's disease, amyloid load, white matter hyperintensities, cortical thickness



# Table des matières

Résumé.....	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures.....	13
Liste des sigles et abréviations.....	15
Remerciements.....	19
Chapitre 1 – INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	21
Vieillessement cognitif normal.....	24
Hétérogénéité cognitive dans le vieillissement normal.....	27
Trajectoires cognitives du vieillissement.....	27
Hétérogénéité inter-individuelle : les profils cognitifs.....	29
Hétérogénéité intra-individuelle : la dispersion cognitive.....	31
Hétérogénéité cognitive du vieillissement normal et lien avec les démences.....	33
Biomarqueurs du vieillissement normal et de la maladie d’Alzheimer.....	35
La charge amyloïde.....	35
Hyperintensités de la substance blanche.....	38
Épaisseur corticale.....	41
Hétérogénéité cognitive du vieillissement normal et biomarqueurs.....	43
Objectifs et hypothèses.....	45
Premier article.....	45
Deuxième article.....	46

Chapitre 2 – ARTICLE 1 .....	49
Lower Cognitive Performance in Normal Cognitive Aging is Associated with Alzheimer’s Disease Biomarkers .....	49
Chapitre 3 – ARTICLE 2 .....	76
The impact of biomarkers on cognitive dispersion in normal aging.....	76
Chapitre 4 – DISCUSSION GÉNÉRALE .....	100
Rappel des objectifs et synthèse des résultats .....	100
Synthèse des résultats du premier article .....	101
Synthèse des résultats du deuxième article .....	102
Implications théoriques.....	104
Hétérogénéités cognitives : différentes implications des biomarqueurs .....	104
Frontière entre vieillissement cognitif normal et pathologique.....	106
Implications cliniques.....	109
Limites méthodologiques et pistes futures.....	112
Conclusion .....	114
Références bibliographiques.....	115

## Liste des tableaux

### **CHAPITRE 2 – Article 1: Lower Cognitive Performance in Normal Cognitive Aging is Associated with Alzheimer’s Disease Biomarkers**

<b>Table 1</b> Demographic description of profiles.....	58
<b>Table 2</b> Biomarkers differences between profiles .....	61
<b>Table 3</b> Appendix : Composition of Cognitive Composite Scores .....	75

### **CHAPITRE 3 – ARTICLE 2: The impact of biomarkers on cognitive dispersion in normal aging**

<b>Table 1</b> Participants Characteristics .....	81
<b>Table 2</b> Appendix: Composition of cognitive composite scores and dispersion scores .....	99



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> Profiles difference in cognitive domains.....	59
---	----



## Liste des sigles et abréviations

### Abréviations utilisées en français

$\beta$ A – Bêta-amyloïde

CHIPS – Cholinergic Pathways HyperIntensities Scale

DNF – Dégénérescences neurofibrillaires

DTA – Démence de type Alzheimer

HSB – Hyperintensités de la substance blanche

IRM – Imagerie par résonance magnétique

MA – Maladie d'Alzheimer

PAN – Personnes âgées normale

PIB – Pittsburgh B Compound

TCL – Trouble cognitif léger

TEP – Tomographie par émissions de positrons

### Abréviations utilisées en anglais

A $\beta$  – Amyloid-beta

AD – Alzheimer's disease

AP+ – Above average profile

AP- – Below average profile

AP – Average profile

ANOVA – Analyses of variances

BNT – Boston Naming Test

CHIPS – Cholinergic Pathways HyperIntensities Scale

CPT-II – Conners' Continuous Performance Test 2nd Edition

CRIUGM – Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal

CT – Cortical thinning

D-KEFS – Delis-Kaplan Executive Function System

F – Female

GDS – Geriatric Depression Scale  
HE – Healthy elderly  
ISD – Individual standard deviation  
ISD-At – Individual standard deviation for attention  
ISD-EF – Individual standard deviation for executive functioning  
ISD-EM – Individual standard deviation for episodic memory  
ISD-G – Individual standard deviation for global cognitive performance  
ISD-La – Individual standard deviation for language  
ISD-Ps – Individual standard deviation for processing speed  
ISD-Va – Individual standard deviation for visuospatial abilities  
ISD-WM – Individual standard deviation for working memory  
JOLO – Benton Judgment of Line Orientation.  
M – Male  
MANOVA – Multivariate analysis of variance  
MCI – Mild cognitive impairment  
MNI – Montréal Neurologic Institute  
MOCA – Montréal Cognitive Assessment  
MRI – Magnetic resonance imaging  
NFT – Neurofibrillary tangles  
PET – Positron emission tomography  
PIB – Pittsburgh B Compound  
RAVLT – Rey Auditory Learning Test,  
RT – Response time  
SD – Standard deviation  
SUVR - Standardized uptake value ratio  
UNF – Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle  
VIF – Variance inflation factor  
WAIS-IV – Wechsler Adult Intelligence Scale 4th Edition  
WCST – Wisconsin Card Sorting Test  
WMH – White matter hyperintensities  
WMS-III – Wechsler Memory Scale 3rd Edition



*À la réforme scolaire, à la grève étudiante de 2012, au boycott des stages, à la pandémie mondiale, à la cyberattaque;*

*Malgré vous, je gradue.*



## Remerciements

Une thèse est un projet d'équipe. Je n'aurais jamais pu achever ce projet sans la présence mon directeur, Sven Joubert. Merci pour ta guidance, ton support et ta présence. Au cours de nos rencontres au centre de recherche, j'ai pu bénéficier de ton expertise de chercheur et de clinicien, cela ayant suscité des réflexions qui me portent encore aujourd'hui. Merci aussi d'avoir cru en moi et de m'avoir aiguillé en recherche, mais aussi en enseignement. Cela a fait de mon doctorat une aventure des plus enrichissantes.

Merci également à Guillaume T. Vallet, mon co-directeur. Merci pour ton écoute et tes conseils. Merci d'avoir créé un espace de réflexion où il m'a été possible de tester mes idées et de me permettre d'avoir une vision de la recherche plus large et de mieux comprendre le contexte scientifique et social dans lequel elle s'ancre.

Je ne pourrais pas non plus passer à côté du support que j'ai reçu de la part des membres du laboratoire, particulièrement de Maude Joannette et Pénélope Sevigny-Dupont. Merci pour nos discussions dans l'air froid de notre bureau du CRIUGM, merci pour votre travail acharné qui a jeté les bases de mon propre projet. Merci pour votre accueil, votre solidarité et vos conseils.

Je tiens aussi à remercier les femmes ayant contribué à ma formation clinique : Alessandra Schiavetto qui m'a encadrée dans la constructions des bases solides de ma pratique, Héjar El-Khatib qui m'a appris à avoir confiance en mon rôle de neuropsychologue, à Janik Robidoux qui m'a fait voir la beauté et la pertinence de cette profession et à Valérie Lecluse, ainsi que Tiffany Bukacheski, qui m'ont fait comprendre que la neuropsychologie est un domaine vaste où l'imagination et la créativité sont essentielles.

Merci aussi au Groupe d'Intérêt en Neuropsychologie (GIN), cette secte qui a bravé les horaires chargés, le manque de motivation, la nécessité de se faire un lunch pour souper, la COVID-19, le froid du parc Laurier à l'automne, la pluie, les écureuils, et j'en passe, afin de se retrouver et de parler de neuropsychologie et de boules au thon. Merci de votre rigueur, de votre amitié, de votre amour pour les jeux de mots douteux et de votre formidable manque de maturité. Un merci

particulier à Emma Campbell qui m'a aussi apporté son soutien, sous forme de melons d'eau, de cours de conduite et de road trip, tout au long de mon parcours doctoral. Je remercie également mes deux nouveaux voisins, Patricia Laniel et Olivier Girard Joyal, pour leurs encouragements, leurs sentiments revendicateurs et les séances de jardinage digital. C'était juste ben le fun.

Je voudrais également remercier ma famille qui m'a appuyée dans les moments heureux et plus difficiles, à ma mère qui a si souvent tenté de comprendre mon sujet de thèse et à mon père qui me suit compétitivement sur Research Gate. Merci de m'avoir donné tous les outils pour me permettre d'arriver où je suis aujourd'hui et de continuer de me nourrir de votre amour inconditionnel, peu importe les obstacles.

Un grand merci à mon frère qui est toujours au rendez-vous pour rectifier mes fautes de grammaire et mes états d'âme. Un énorme merci également à Gabrielle McNicoll, sœur virtuelle, cheerleader personnelle et amie précieuse. Je suis heureuse de vous dire que, grâce à vous, je vois enfin le sommet de la montagne. C'est beau.

Merci finalement à Greg, qui a aussi hâte que moi que cette thèse se termine! Merci pour ta patience et ta douceur, pour ta foi en moi, pour tes encouragements et ton humour. Merci de me permettre de vivre un présent léger et doux et d'envisager un futur rempli de joie et d'amour. Je t'aime.

## Chapitre 1 – INTRODUCTION GÉNÉRALE

La proportion d'individus âgés est en augmentation partout dans le monde (He, Goodkind, & Kowal, 2016) et constitue un pourcentage important de la population mondiale. Au Québec, en 2018, les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 19% de la population totale et il est prévu que cette proportion passe à 25% en 2030 (Gouvernement du Québec, 2018). Cette augmentation de la portion de personnes âgées aura des conséquences significatives à l'égard de l'économie, des enjeux sociaux et des soins de santé (Rheault & Poirier, 2012).

Le vieillissement est un phénomène affectant plusieurs sphères de vie chez un individu. La personne vieillissante changera souvent de rôle social, passant par exemple d'un statut de travailleur à un statut de retraité ou vivra une diminution de ses responsabilités en tant que parent pour endosser l'identité de grands-parents. Sur le plan de la biologie, toutes les personnes âgées vont subir, à divers degrés, un effet de sénescence, c'est-à-dire une lente dégradation physiologique du fonctionnement cellulaire. La sénescence représente un processus normal où le corps perd graduellement de son efficacité. Ainsi, plusieurs personnes âgées subiront, entre autres, des pertes sensorielles telles une diminution de la sensibilité des champs visuels (Wood, Black, & Correction, 2017) ou une baisse de l'audition (Huang & Tang, 2010) et une altération de leurs capacités motrices, comme une diminution de la masse musculaire (Vandervoort, 2002) ou une réduction de la flexibilité (Holland, Tanaka, Shigematsu, & Nakagaichi, 2002). De la même manière, l'intégrité de certains tissus nécessaires au bon fonctionnement des organes est diminuée (Robert & Labat-Robert, 2000) et le système immunitaire devient moins efficace plus l'âge avance (Gubbels Bupp, 2015).

Le cerveau est également touché par le phénomène de sénescence. De ce fait, les performances cognitives des personnes âgées vont généralement décliner subtilement au cours du vieillissement (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013). Cette détérioration touche particulièrement certaines facultés cognitives telles les capacités d'apprentissages, les habiletés de prises de décision, la flexibilité mentale ainsi que la vitesse d'exécution des tâches cognitives.

Le déclin cognitif est donc présent chez des personnes âgées normales (PAN) et constitue l'un des changements attendus qui caractérisent le vieillissement normal. Néanmoins, un déclin cognitif plus important, ou particulièrement rapide, chez des individus âgés pourrait être un signe d'une maladie d'Alzheimer (MA) en installation (Cloutier, Chertkow, Kergoat, Gauthier, & Belleville, 2015).

La MA est la démence la plus fréquente (American Psychiatric Association, 2013). C'est une maladie d'installation insidieuse et d'aggravation progressive marquée par un lent, mais important, déclin des facultés intellectuelles et cognitives. Cette maladie aboutie inexorablement par une perte majeure de l'autonomie et, pour l'instant, aucun traitement n'existe. Le plus grand facteur de risque au développement de la MA est l'âge : plus une personne est âgée et plus elle est à risque de développer la maladie (Hebert, Scherr, Bienias, Bennett, & Evans, 2003). Par conséquent, le vieillissement démographique est fortement associé à l'augmentation du nombre de personnes touchées par la MA. Ainsi, au Québec, plus de 100 000 Québécois étaient atteints de la MA en 2008 et il est estimé que ce nombre augmentera à près de 180 000 en 2030 (Ministère de la Santé et des Services Sociaux, 2017).

La MA est caractérisée par une très longue évolution pouvant s'étendre sur des décennies (Beason-Held et al., 2013; Burnham et al., 2016; Frisoni, 2012; Preische et al., 2019). Cette évolution débute notamment par la survenue de différentes neuropathologies agissant comme des marqueurs biologiques de la progression de la MA. Durant cette phase de début, les signes cliniques de la MA, tels qu'une dégradation de la cognition ou un changement du comportement, ne sont que peu visibles. Les biomarqueurs de la MA incluent la pathologie cérébrovasculaire, pouvant être mesurée par les lésions de la matière blanche ou le dysfonctionnement vasculaire (p. ex., arterial spin labelling) tel que captés par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Iturria-Medina, Sotero, Toussaint, Mateos-Pérez, & Evans, 2016), une accumulation accrue du peptide bêta-amyloïde ( $\beta$ A) responsable de la formation des plaques séniles ainsi que la survenue des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) causée par l'agrégation de la protéine tau (Lee et al., 2016; Mawuenyega et al., 2010; O'Neill et al., 2001). Ces DNF sont associées au dysfonctionnement synaptique et, éventuellement, à la mort neuronale, ce qui contribue à l'amincissement de l'épaisseur corticale.

La présence des biomarqueurs de la MA a également été observée chez des PAN. À titre d'exemple, environ un tiers des PAN seraient porteur d'une charge amyloïde significative pouvant parfois être équivalente à celle d'individus présentant les symptômes cliniques de la MA (Jansen et al., 2015). Plusieurs études ont montré que ces biomarqueurs auraient des effets subtils, mais significatifs, sur le fonctionnement cognitif des PAN (Hedden, Oh, Younger, & Patel, 2013; Kloppenborg, Nederkoorn, Geerlings, & van den Berg, 2014; Yuan & Raz, 2014). Ainsi, la relation entre ces biomarqueurs et les performances cognitives des PAN commence à être comprise, mais doit néanmoins être mieux caractérisée.

L'un des aspects les moins étudiés du fonctionnement cognitif des PAN est l'hétérogénéité cognitive. En effet, le vieillissement cognitif normal est très hétérogène entre les individus (hétérogénéité inter-individuelle) et au sein des différentes fonctions cognitives chez un même individu (hétérogénéité intra-individuelle) (Ardila, 2007; Buczyłowska & Petermann, 2016; Rabbitt, 2011; Tanner-Eggen, Balzer, Perrig, & Gutbrod, 2015; Wisdom, Mignogna, & Collins, 2012). Actuellement, il n'est pas clair si cette hétérogénéité cognitive accrue est simplement une caractéristique du phénomène de sénescence, donc du vieillissement normal, ou si l'hétérogénéité cognitive pourrait être un marqueur d'une trajectoire de vieillissement pathologique puisque certaines études ont montré un lien entre l'hétérogénéité cognitive et la démence (Holtzer, Verghese, Wang, Hall, & Lipton, 2008; Zammit, Muniz-Terrera, et al., 2019). Dans ce contexte, il est possible que les biomarqueurs aient un impact sur l'hétérogénéité cognitive des PAN, dans la mesure où ces biomarqueurs altéreraient l'intégrité du fonctionnement cognitif dans le vieillissement normal.

L'objectif principal de cette thèse est donc d'explorer l'impact des biomarqueurs de la MA, notamment de la charge amyloïde, des lésions de la matière blanche et de l'épaisseur corticale, sur le fonctionnement cognitif de personnes âgées en bonne santé. Les résultats de cette thèse permettront de mieux comprendre dans quelle mesure les biomarqueurs de la MA pourraient contribuer à l'hétérogénéité cognitive caractéristique du vieillissement cognitif normal. De plus, ils permettront de mieux distinguer le vieillissement normal du vieillissement pathologique et donc de mieux cibler les individus qui sont les plus à risque de développer une démence. Considérant que les démences engendrent des coûts de plusieurs milliards de dollars, que

l'impact économique de ces troubles est en augmentation (Wimo et al., 2017) et qu'il est estimé que plus de 135 millions de Canadiens souffriront d'une démence en 2050 (Chang, Patel, & Schulz, 2015), les études visant à mieux distinguer le vieillissement cognitif normal du vieillissement cognitif pathologique nous apparaissent capitales.

## **Vieillessement cognitif normal**

Le vieillissement cognitif normal est un terme qui désigne les particularités cognitives typiques d'un vieillissement en santé. Dans le vieillissement normal, il est possible d'observer une diminution de certaines performances cognitives en comparaison au fonctionnement antérieur (Schaie, 1994). En d'autres termes, l'âge a un effet subtil mais négatif sur plusieurs fonctions cognitives (Park & Gutchess, 2006; Park et al., 2002). Il existe toutefois certaines fonctions cognitives globalement épargnées par l'effet de l'âge. L'impact du vieillissement sur certaines des fonctions cognitives les plus étudiées est décrit dans les paragraphes suivants.

En ce qui concerne les domaines cognitifs altérés au cours du vieillissement, l'une des fonctions où les changements sont les plus importants est la vitesse de traitement de l'information (Salthouse, 1996), soit la rapidité à laquelle un individu réalise des activités cognitives (Lezak, Howieson, & Loring, 2012). Il est possible de remarquer une dégradation des performances en vitesse de traitement dès l'âge adulte et ce déclin se poursuit tout au long de la vie (Harada et al., 2013; Salthouse, 2010). Par exemple, dans une tâche où les individus doivent relier des points le plus rapidement possible, le temps d'exécution augmente linéairement avec l'âge chez les adultes en santé (Tombaugh, 2004).

L'effet de l'âge sur les capacités attentionnelles, habiletés qui permettent de se concentrer sur un stimulus ou une tâche, semble relativement minime pour les tâches simples, mais devient plus important au fur et à mesure que les tâches deviennent plus complexes (Lezak et al., 2012). Par exemple, l'attention simple auditive, une capacité cognitive permettant de capter de l'information auditive dans le but d'une répétition immédiate, n'est que peu affectée par l'âge (Harada et al., 2013; Lezak et al., 2012). Par contre, la performance lors de tâches d'attention sélective, nécessitant la détection d'une cible parmi des distracteurs, et d'attention divisée, où un individu doit allouer ses ressources attentionnelles sur plusieurs sources d'information à la



fois, est plus fortement diminuée avec l'âge (Carlson, Hasher, Connelly, & Zacks, 1995; Salthouse, Fristoe, Lineweaver, & Coon, 1995). Une autre faculté attentionnelle, la mémoire de travail, qui est définie comme la capacité nécessaire au maintien et à la manipulation mentale de l'information sur une courte période, est plus diminuée chez les PAN en comparaison à des adultes plus jeunes (Salthouse, Mitchell, Skovronek, & Babcock, 1989).

L'effet de l'âge est aussi présent sur le plan des fonctions exécutives. Ce terme désigne l'ensemble des capacités impliquées afin de s'engager dans un comportement choisi et motivé de résolution de problème (Lezak et al., 2012). Les fonctions exécutives regroupent, entre autres, les habiletés de raisonnement, de planification, de prise de décision, d'inhibition et de flexibilité mentale. De manière générale, l'âge semble avoir un effet perturbateur sur l'ensemble des fonctions exécutives (Harada et al., 2013). Par exemple, dans une tâche de Stroop où des noms de couleurs sont écrits dans une encre de couleur différente (p. ex., le mot vert est écrit à l'encre rouge), l'âge est associé à une plus forte difficulté à inhiber la lecture du nom de la couleur afin de nommer la couleur de l'encre (Troyer, Leach, & Strauss, 2006). Cette faiblesse en inhibition cognitive se traduit alors par des réponses plus lentes et moins précises chez les PAN que chez les adultes plus jeunes. De la même manière, l'âge affecte négativement la flexibilité mentale, soit la capacité à alterner entre deux processus, ou consigne, au cours d'une tâche (Wecker, Kramer, Hallam, & Delis, 2005).

La mémoire épisodique, qui est la capacité à enregistrer, à consolider et à se remémorer des informations ayant un contexte spatio-temporel, comme un souvenir ou une liste de mots qui vient tout juste d'être apprise, est également affectée par l'âge (Lezak et al., 2012). Il est possible de diviser les habiletés de mémoire épisodique en trois composantes : l'encodage, la consolidation et la récupération (Guichart-Gomez & Hahn, 2016). L'encodage, soit la capacité à enregistrer de l'information, et la récupération, l'habileté cognitive qui permet la recherche active de l'information stockée en mémoire à long terme, sont diminués chez les PAN ( Craik & Rose, 2012). En comparaison, la consolidation, qui permet de créer une trace mnésique résistante à l'effet du temps, est relativement préservée dans le vieillissement normal (Danckert & Craik, 2013).

Finalement, il est possible d'observer un léger déclin des habiletés visuospatiales, soit la capacité de traiter des stimuli visuels dans un environnement spatial, chez les PAN (Harada et al., 2013; Lezak et al., 2012). Toutefois, l'effet de l'âge semble relativement minime. Par exemple, dans une tâche où un individu doit comparer visuellement des lignes selon différentes orientations, des performances plus faibles que celles des jeunes adultes étaient uniquement apparentes vers l'âge de 80 ans (Benton, Eslinger, & Damasio, 1981).

Du côté des fonctions peu ou pas affectées par le vieillissement normal se retrouvent les fonctions langagières et la mémoire sémantique. Les fonctions langagières englobent les capacités nécessaires pour percevoir, comprendre et émettre des réponses langagières et sont relativement préservées dans le vieillissement (Burke & Shafto, 2011). Par contre, si les tâches langagières sont plus complexes, nécessitent un traitement exécutif ou un effort particulier, notamment lors de tâches de fluence verbale où un individu doit trouver rapidement des mots selon différentes contraintes, la performance des PAN sera diminuée par rapport à celle des jeunes adultes (McDowd et al., 2011).

La mémoire sémantique, quant à elle, comprend l'ensemble des connaissances encyclopédiques qu'un individu possède sur le monde qui l'entoure (Tulving, 1972). Il est plausible que les performances des individus âgés excèdent celles des plus jeunes, reflétant l'accumulation des nouveaux apprentissages au fil de la vie (Anstey & Low, 2004; Harada et al., 2013). Ainsi, le stock d'informations apprises augmente avec l'âge, ce qui se traduirait par de meilleures capacités de mémoire sémantique chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes.

En somme, plusieurs fonctions cognitives déclinent avec le vieillissement normal alors que d'autres restent stables. Il est donc possible de regrouper l'ensemble des fonctions cognitives affectées et préservées afin de créer un profil type de vieillissement cognitif, c'est-à-dire un ensemble de performances cognitives qui représente les capacités attendues des PAN. De manière générale, l'âge affecte négativement les habiletés de résolution de problèmes nouveaux qui ne peuvent pas être solutionnés en se basant sur les connaissances antérieures et qui nécessitent un traitement actif de l'information (Anstey & Low, 2004; Cattell, 1963; Harada et al., 2013). Cet ensemble de facultés est regroupé sous le nom d'intelligence fluide. Ce type

d'intelligence est souvent mis en opposition, ou en complément, à l'intelligence cristallisée. Cette forme d'intelligence se base plutôt sur les connaissances surappries, familières et pratiquées telles que les connaissances liées au langage et à la mémoire sémantique (Cattell, 1963). Ainsi, contrairement à l'intelligence fluide qui décline avec l'âge, l'intelligence cristallisée semble rester stable à travers le temps, voire s'améliorer tel que mentionné plus haut (Anstey & Low, 2004; Harada et al., 2013). Cette dissociation entre un léger déclin en intelligence fluide et la stabilité de l'intelligence cristallisée est considérée comme le profil type du vieillissement cognitif normal (Anstey & Low, 2004; Harada et al., 2013).

Par contre, ce profil type représente une tendance et n'est pas nécessairement retrouvé chez l'ensemble des PAN puisque le vieillissement cognitif est hétérogène (Ardila, 2007; Buczyłowska & Petermann, 2016; Rabbitt, 2011; Wisdom et al., 2012). En effet, contrairement aux adultes plus jeunes, il semblerait y avoir de plus grandes différences inter-individuelles et intra-individuelles chez les PAN quant à leurs performances cognitives. Dans un contexte de vieillissement de la population où les PAN seront de plus en plus amenées à utiliser les services offerts à la population, il semble primordial de mieux comprendre la réalité cognitive particulière de cette tranche de la population.

## **Hétérogénéité cognitive dans le vieillissement normal**

### **Trajectoires cognitives du vieillissement**

De manière générale, nous conceptualisons théoriquement le vieillissement selon trois trajectoires de santé : le vieillissement typique, le bien-vieillir et le vieillissement pathologique (Rowe & Kahn, 1997). La majorité des individus âgés présenterait un vieillissement typique qui se caractérise par la présence d'un déclin léger dans différentes sphères de vie, mais sans que cela ait un impact significatif sur les activités de la vie quotidienne. Sur le plan de la cognition, le vieillissement typique serait associé à une diminution des capacités cognitives, mais cette perte de facultés ne serait pas assez importante pour avoir un impact significatif sur le niveau d'autonomie de l'individu. Ce déclin cognitif serait le résultat du phénomène normal de sénescence et du style de vie sans que cela soit associé aux effets d'une maladie. Le bien-vieillir,

quant à lui, connu aussi sous le nom de *successful aging* ou *optimal aging*, représente une trajectoire de vieillissement où un individu ne présente que très peu de facteurs de risque de maladie ou de handicap tout en présentant un haut niveau de fonctionnement quotidien, de bonnes capacités cognitives et physiques ainsi qu'un engagement actif dans sa vie. En matière de trajectoire cognitive, le bien-vieillir serait associé à un niveau assez stable de performances cognitives tout au long de la vie adulte. Le bien-vieillir serait, entre autres, la conséquence de l'effet bénéfique de plusieurs facteurs de protection, tels une protection génétique contre certaines maladies, un niveau socio-économique élevé ou de saines habitudes de vie (Rowe & Kahn, 1997, 2015). La troisième trajectoire, le vieillissement pathologique, est la trajectoire que vivront les individus atteints de troubles cognitifs et de maladies affectant la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne. Le vieillissement pathologique cognitif englobe donc les maladies qui entraîneront un déclin important des capacités cognitives et qui provoqueront des pertes d'autonomie. Les trajectoires de vieillissement pathologique cognitif se solderont souvent par un diagnostic de démence.

Cette conceptualisation des trois trajectoires de vieillissement cognitif est appuyée par plusieurs études empiriques chez les PAN (Han, Gill, Jones, & Allore, 2016; Hayden et al., 2011; Hu et al., 2019; Terrera, Brayne, & Matthews, 2010). Par exemple, une étude longitudinale ayant suivi plus de 700 PAN durant une période d'environ neuf ans a détecté cinq trajectoires de déclin cognitif global : sans déclin cognitif (32.5% de l'échantillon), déclin cognitif minimal (40.6% de l'échantillon), déclin cognitif modeste (15.6% de l'échantillon), déclin cognitif progressif (8.4% de l'échantillon) et déclin cognitif rapide (2.8% de l'échantillon) (Han et al., 2016). La trajectoire sans déclin était associée à une plus grande autonomie au quotidien. Les individus présentant une trajectoire de déclin cognitif progressif ou rapide avaient un plus haut taux de mortalité et de risque de développer une démence. Les chercheurs en ont conclu que ces trajectoires empiriques du vieillissement pouvaient possiblement être associées aux trajectoires théoriques : la trajectoire sans déclin représenterait le bien-vieillir, les déclins minimal et modeste correspondraient au vieillissement typique et les déclins progressif et rapide équivaldraient au vieillissement pathologique. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études (Hayden et al., 2011; Hu et al., 2019; Terrera et al., 2010). Cependant, ces études longitudinales

n'ont utilisé qu'une mesure de cognition globale. De plus, les différentes trajectoires ne permettent de capturer qu'une partie de l'hétérogénéité cognitive. Une caractérisation plus fine des différents domaines cognitifs sur la base d'une évaluation neuropsychologique approfondie contribuerait à mieux identifier cette variabilité importante qui serait retrouvée dans le vieillissement normal.

### **Hétérogénéité inter-individuelle : les profils cognitifs**

La caractérisation des profils cognitifs des PAN peut s'effectuer à l'aide d'analyses statistiques de regroupement (*cluster analysis* en anglais) sur les performances cognitives. Cet algorithme statistique permet à la fois de créer des groupes distincts composés d'individus ayant des résultats similaires aux tests psychométriques et favorise la différence entre ces groupes (Allen & Goldstein, 2013). Ainsi, chacun de ces groupes correspond à un profil spécifique de performances cognitives. Les études utilisant les analyses de regroupement pour caractériser les profils cognitifs du vieillissement normal ont rapporté trois types de profils : des profils où les performances cognitives sont globalement dans la moyenne de performance de l'échantillon, des profils globalement au-dessus de la moyenne et des profils globalement sous la moyenne (Costa et al., 2007; Foss, Formigheri, & Speciali, 2009; Hilborn, Strauss, Hultsch, & Hunter, 2009; Mitrushina, Uchiyama, & Satz, 1995; Paulo et al., 2011; Ritchie, Leibovici, Ledésert, & Touchon, 1996; Thaler, Scott, Duff, Mold, & Adams, 2013; Valdois, Joannette, Poissant, Ska, & Dehaut, 1990; Ylikoski et al., 1999). De manière générale, la majorité des PAN présenterait des profils dans la moyenne et des sous-groupes minoritaires présenteraient des profils au-dessus de la moyenne ou sous la moyenne. Par exemple, dans l'étude de Thaler et al., (2013), environ 57% de l'échantillon avaient globalement des performances cognitives dans la moyenne du groupe, 22% avaient des performances supérieures à la moyenne et 21% avaient des performances sous la moyenne.

Dans l'état actuel des connaissances, le lien entre ces trois types de profils et les trois trajectoires conceptuelles du vieillissement (typique, bien-vieillir et pathologique) n'est pas encore clairement démontré puisqu'il existe très peu d'études longitudinales sur le sujet. Le fait que les profils cognitifs généralement supérieurs à la moyenne sont souvent associés à plus de facteurs de protection de santé (p. ex. : un plus haut niveau de scolarité, meilleur niveau socio-

économique, etc.) (Foss et al., 2009; Hilborn et al., 2009; Thaler et al., 2013; Ylikoski et al., 1999) pourrait suggérer que ce profil cognitif est représentatif du bien-vieillir. À l'inverse, les profils cognitifs sous la moyenne pourraient être caractéristiques d'un début de trajectoire de vieillissement pathologique, notamment un début de démence. D'autres études sont toutefois nécessaires pour mieux comprendre le lien entre ces profils et les trajectoires de vieillissement.

Par ailleurs, il existe certaines différences entre les études quant aux domaines cognitifs étudiés, et par conséquent aux profils caractérisés. Par exemple, Thaler et al., (2013) ont évalué la performance cognitive de 699 PAN sur le plan des habiletés visuospatiales/visuoconstructives, des habiletés langagières, de l'attention et de la mémoire épisodique, ce qui a permis d'identifier quatre profils cognitifs distincts. En plus de trouver trois profils similaires à ceux rapportés dans les études précédentes (c.-à-d. au-dessus de la moyenne, dans la moyenne et sous la moyenne de l'échantillon), ils ont également isolé un profil de performance généralement dans la moyenne, mais avec une faiblesse relative en mémoire épisodique. Les auteurs considèrent qu'il est possible que le profil ayant une faiblesse en mémoire épisodique représente des individus à risque de développer une MA, la mémoire épisodique étant la fonction cognitive la plus atteinte dans la MA (Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012). Cependant, ce profil, où la mémoire épisodique est atteinte de manière isolée, n'est pas retrouvé dans la majorité des autres études visant à caractériser les profils cognitifs du vieillissement normal. Il est possible que ces différences retrouvées entre les études quant aux profils cognitifs observés reflètent en partie le choix des domaines cognitifs inclus dans les analyses. Par exemple, si toutes ces études incluent des mesures de mémoire épisodique, plusieurs n'ont pas évalué les capacités attentionnelles, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire de travail, les capacités visuospatiales ou les fonctions exécutives. Ainsi, si un domaine cognitif n'est pas inclus, cela peut avoir un impact important sur les profils retrouvés. Par exemple, si la mémoire épisodique n'avait pas été prise en compte dans l'étude de Thaler et al. (2013), il est probable que seuls trois profils auraient émergé de leur analyse. De plus, une inclusion plus exhaustive des domaines cognitifs permet une caractérisation plus fidèle de l'ensemble du fonctionnement cognitif des PAN. Il est donc primordial que la caractérisation des profils cognitifs du vieillissement normal se base sur une évaluation cognitive exhaustive.

Un autre élément qui contribue à expliquer la faible convergence qualitative des profils cognitifs est que les tests neuropsychologiques utilisés pour évaluer chacun des domaines cognitifs sont très variables d'une étude à l'autre. Afin de pallier cette faiblesse, il pourrait être pertinent d'utiliser des scores composites pour chacune des fonctions cognitives. Les scores composites sont des mesures reflétant la combinaison des résultats de plusieurs tests évaluant le même construit psychométrique. Les scores composites sont particulièrement utiles puisqu'ils diminuent l'importance des erreurs aléatoires associées à chaque test et facilitent l'interprétation des résultats (Crane et al., 2012; Jonaitis et al., 2019). Par exemple, dans l'étude de Thaler et al., (2013), les scores composites permettent une lecture plus claire des forces et faiblesses de chacun des profils alors que l'interprétation des profils sur la base des résultats de chaque test spécifique est moins précise, car moins cohérente. C'est notamment avec les scores composites que les chercheurs ont pu conclure que l'un des profils présentait une faiblesse relative en mémoire épisodique alors que, si la performance à chacun des tests est considérée, il est possible d'observer que ce profil est également légèrement plus faible dans une seule des mesures de langage. Ce résultat isolé pourrait porter à confusion s'il était surinterprété. Aussi, le fait de ne considérer que les résultats des scores composites permet une interprétation plus conservatrice et robuste des profils.

En résumé, pour ce qui est de l'hétérogénéité inter-individuelle dans le vieillissement normal, il semble exister, au moins, trois types de profils cognitifs dans le vieillissement normal : un profil au-dessus de la moyenne, un autre dans la moyenne et un troisième en dessous de la moyenne. Le lien entre ces profils et les différentes trajectoires de vieillissement évoquées précédemment n'est pas bien compris à ce jour. De plus, des différences méthodologiques entre les études ont empêché une caractérisation claire des différents profils. Une évaluation cognitive plus exhaustive et l'utilisation de scores composites pourraient aider à diminuer les faiblesses méthodologiques de ces études.

### **Hétérogénéité intra-individuelle : la dispersion cognitive**

Outre une hétérogénéité inter-individuelle, le vieillissement cognitif est également marqué par une augmentation de l'hétérogénéité intra-individuelle chez les PAN en comparaison à des

adultes plus jeunes (Rabbitt, 2011; Tanner-Eggen et al., 2015). Cette hétérogénéité intra-individuelle, qui est caractérisée notamment par le phénomène de dispersion, s'exprime par la variation du niveau de performance à travers diverses tâches cognitives pour une même personne et lors d'une seule évaluation. Par exemple, un individu qui a un niveau de performance similaire à travers toutes les épreuves psychométriques aura un faible niveau de dispersion, alors qu'une personne ayant des performances très fluctuantes aura un haut niveau de dispersion.

Il existe plusieurs manières de calculer un score de dispersion (Kliegel & Sliwinski, 2004; Koscik et al., 2016; Salthouse & Soubelet, 2014). L'une des plus populaires est d'utiliser l'écart-type individuel, c'est-à-dire, la variation moyenne à la moyenne individuelle pour chacun des scores cognitifs. Généralement, la dispersion est mesurée de manière inter-domaine, c'est-à-dire à travers plusieurs fonctions cognitives, en comparant la variation de performance sur des tests évaluant des aspects distincts de la cognition (Holtzer et al., 2008; Salthouse & Soubelet, 2014; Tanner-Eggen et al., 2015). Cette dispersion inter-domaine est alors une mesure de l'écart entre les forces et les faiblesses relatives à travers l'ensemble du profil cognitif. La dispersion peut également être évaluée à l'intérieur d'un même domaine, de manière intra-domaine, en comparant la performance de tâches mesurant toutes un même domaine cognitif (Buczyłowska & Petermann, 2018; Kälin et al., 2014; Mella, Fagot, & de Ribaupierre, 2016). La dispersion intra-domaine sera alors une mesure de la fluctuation, ou d'une fragilité, dans le déploiement des ressources cognitives lors du recrutement d'une fonction cognitive précise.

La signification clinique de cette dispersion est encore mal comprise. D'une part, la variabilité peut être normale et simplement témoigner du vécu de l'individu ou des caractéristiques particulières des tâches ou du contexte fluctuant de l'évaluation cognitive (Binder, Iverson, & Brooks, 2009). Par exemple, la crainte d'avoir une démence pourrait diminuer le rendement des PAN lors de l'évaluation des fonctions exécutives (Caughie et al., 2020). Par contre, une haute variabilité intra-individuelle pourrait également être un indice d'une perturbation de l'intégrité du fonctionnement cognitif. En ce sens, un haut niveau de dispersion pourrait refléter l'un des premiers signes cognitifs d'une démence (Costa, Dogan, Schulz, & Reetz, 2019). Cette hypothèse se base sur le fait que la dispersion cognitive est accrue chez les individus atteints de la MA en



comparaison avec des PAN et qu'elle serait un prédicteur de la démence (Holtzer et al., 2008; Kälin et al., 2014).

En somme, le vieillissement cognitif normal se caractérise par des changements légers dans différents domaines cognitifs et par une plus forte hétérogénéité inter-individuelle et intra-individuelle. Cette hétérogénéité accrue chez les PAN est encore peu étudiée et les mécanismes sous-jacents à la présence de différents profils cognitifs et d'une plus grande dispersion sont mal définis. L'hypothèse la plus courante pour expliquer cette hétérogénéité cognitive est qu'elle serait associée aux processus neuropathologiques des démences telles la MA (Holtzer et al., 2008; Thaler et al., 2013). En d'autres mots, certains types de profils cognitifs et un haut niveau de dispersion seraient possiblement associés à une trajectoire de vieillissement pathologique.

### **Hétérogénéité cognitive du vieillissement normal et lien avec les démences**

La MA est la démence la plus prévalente au monde (World Health Organization, 2017). Cette maladie cognitive atteint de manière prédominante la mémoire épisodique, mais a aussi des effets sur d'autres domaines cognitifs telles les fonctions exécutives, les capacités visuospatiales et les habiletés langagières (McKhann et al., 2011). Une revue de la littérature souligne l'importance d'évaluer l'ensemble du profil cognitif puisque le meilleur prédicteur neuropsychologique des individus qui vont ultérieurement développer une MA serait une combinaison des performances sur plusieurs domaines cognitifs et non la mesure unique d'un seul domaine tel que la mémoire épisodique (Bastin & Salmon, 2014). Ainsi, tout comme dans le vieillissement normal, une évaluation neuropsychologique exhaustive est primordiale afin de mieux comprendre le vieillissement pathologique.

L'étude de l'hétérogénéité cognitive inter-individuelle permet d'identifier les différents profils cognitifs se retrouvant dans une population et s'avère donc un outil de choix pour mieux caractériser le vieillissement cognitif. L'étude des profils cognitifs chez les PAN a d'ailleurs permis d'établir un lien entre certains profils cognitifs et le risque de développer une démence. Dans une population de PAN, un profil présentant des performances cognitives faibles sur la majorité des fonctions cognitives étudiées était associé à un risque accru de développer une démence dans les trois années suivant l'évaluation cognitive initiale (Ritchie et al., 1996). Une autre étude

longitudinale ayant caractérisé les profils cognitifs dans une population composée d'individus ayant un trouble cognitif léger (TCL), c'est-à-dire une perte objectivable des capacités cognitives sans atteintes significatives au quotidien, a montré qu'un profil ayant des difficultés spécifiquement en mémoire épisodique était plus à risque de développer la MA, alors qu'un profil montrant des capacités mnésiques préservées en combinaison avec des faiblesses relatives en vitesse de traitement de l'information, en attention et en fonctions exécutives était associé à un risque élevé de conversion vers une démence autre que la MA (Peters, Graf, Hayden, & Feldman, 2005). Ce lien entre certains profils cognitifs et un risque élevé de développer une démence a également été répliqué dans d'autres études utilisant des analyses de structure latente, une autre technique statistique permettant la caractérisation des profils cognitifs (Zammit et al., 2018; Zammit, Muniz-Terrera, et al., 2019). Ces études ont montré que les profils cognitifs présentant des faiblesses dans plusieurs fonctions cognitives ou les profils avec une faiblesse relative uniquement en mémoire épisodique seraient plus à risque de développer une démence dans les quatre années suivant la première évaluation cognitive, alors que les profils ayant une faiblesse relative des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information auraient plus de chance de développer une démence après ces quatre premières années (Zammit et al., 2018; Zammit, Muniz-Terrera, et al., 2019). Dans ces deux études, la majorité des individus convertissaient vers la MA. Ainsi l'appartenance à certains profils cognitifs semble être un facteur de risque au développement d'une démence.

L'hétérogénéité cognitive intra-individuelle dans le vieillissement normal représenterait aussi un facteur de risque de développer une démence (Holtzer et al., 2008; Kosciak et al., 2016; Vaughan et al., 2013). Une étude longitudinale sur près de 900 PAN a montré que la dispersion inter-domaine était un prédicteur indépendant au développement d'une démence, et ce, au-delà de l'âge, du sexe, de l'éducation et du niveau de performance aux tests neuropsychologiques (Holtzer et al., 2008). Une autre étude a montré que la dispersion inter-domaine permettait de faire la distinction entre des individus présentant un TCL et des individus atteints de la MA, alors que le niveau de dispersion parmi les tests évaluant les fonctions exécutives permettait de différencier les PAN des individus ayant un TCL (Kälin et al., 2014).

L'hétérogénéité cognitive, inter-individuelle et intra-individuelle, pourrait donc, en théorie, être un marqueur précoce de démences. Par contre, le lien entre l'hétérogénéité cognitive du vieillissement normal et le développement d'une démence est encore mal compris.

Puisque le déclin cognitif de la MA est le résultat de modifications neuropathologiques qui se développent plusieurs années, voire décennies, avant qu'un diagnostic de démence ne puisse être établi (Beason-Held et al., 2013; Burnham et al., 2016; Frisoni, 2012; Preische et al., 2019), plusieurs PAN présenteront des biomarqueurs de la MA sans avoir une présentation clinique de celle-ci (Jack et al., 2017; Jansen et al., 2015). Ces biomarqueurs sont connus pour avoir un effet subtil, mais négatif, sur le fonctionnement cognitif. Ainsi, il est possible qu'une partie de l'hétérogénéité cognitive du vieillissement normal soit associée à la présence de ces biomarqueurs. Toutefois, à ce jour, aucune étude n'a spécifiquement étudié, de manière *in vivo*, le lien entre les biomarqueurs de la MA et l'hétérogénéité cognitive inter-individuelle et intra-individuelle dans le vieillissement normal. Une description de trois des biomarqueurs les plus précoces de la MA, soit les plaques bêta-amyloïdes ( $\beta$ A), les hyperintensités de la substance blanche (HSB) et l'amincissement cortical, ainsi que leur impact sur la cognition des PAN, sera présentée dans la prochaine section.

## **Biomarqueurs du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer**

### **La charge amyloïde**

Les protéines  $\beta$ A se retrouvent naturellement dans le cerveau, mais leurs utilités sont encore méconnues (Brothers, Gosztyla, & Robinson, 2018; Murpy & LeVine III, 2010). Les protéines  $\beta$ A sont créées lors du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde et se retrouvent à l'extérieur des neurones. Normalement, celles-ci sont alors dégradées par certaines enzymes ou évacuées de l'espace neuronal par la barrière hématoencéphalique dont l'un des rôles est d'évacuer les déchets cérébraux. Dans un contexte de MA, la création de protéine  $\beta$ A ne semble pas perturbée ou augmentée. Cependant, les enzymes de dégradation et les mécanismes d'évacuation des protéines  $\beta$ A seraient compromis (Murpy & LeVine III, 2010). Cela aurait pour effet de créer une agglomération extracellulaire des protéines  $\beta$ A qui, au fil du temps, formerait les plaques  $\beta$ A

caractéristiques de la MA. Ces plaques auraient alors des effets néfastes sur le fonctionnement synaptique, la connectivité neuronale et seraient aussi associées à la mort neuronale (Murphy & Levine III, 2010; Zhao, Long, Mu, & Chew, 2012).

Selon une conceptualisation très populaire de la MA, l'hypothèse de la cascade amyloïde, les plaques  $\beta$ A seraient l'élément déclencheur de la MA (Hardy & Higgins, 1992). Cette hypothèse propose, sur la base d'un argumentaire génétique, que l'accumulation des plaques  $\beta$ A entraînerait les autres changements cérébraux retrouvés dans la MA tels que la neurodégénérescence ou les dommages vasculaires (Hardy & Higgins, 1992). Par exemple, les auteurs de cette hypothèse ont souligné que les plaques  $\beta$ A causeraient la formation de DNF en déséquilibrant la concentration intra-neuronale de calcium, un élément favorisant l'apparition de ces dégénérescences. Néanmoins, cette hypothèse causale du lien entre les protéines  $\beta$ A et la MA est de plus en plus remise en question puisque des recherches plus récentes ont identifié des éléments qui ne concordent pas avec une vision amyloïdocentrique de la MA (Herrup, 2015; Ricciarelli & Fedele, 2017). Par exemple, la présence des plaques  $\beta$ A et la neurodégénérescence ne sont que peu corrélées et la relation entre le déclin cognitif et les plaques  $\beta$ A est plus faible qu'avec d'autres biomarqueurs (p. ex., les protéines tau). Plusieurs indices semblent aussi suggérer que la protéine tau peut se développer de manière indépendante des plaques  $\beta$ A et, à ce jour, après plus de 25 années de recherches basées sur cette hypothèse, aucun essai clinique visant à arrêter la progression de la MA ne s'est montré concluant dans le traitement de la MA (Ricciarelli & Fedele, 2017).

Les plaques  $\beta$ A demeurent néanmoins un marqueur relativement spécifique à la MA puisque celles-ci ne se retrouvent que dans un nombre très restreint d'autres pathologies. Par exemple, l'accumulation de plaques  $\beta$ A est plus élevée dans la MA que dans d'autres démences telles les démences à corps de Lewy ou fronto-temporale (Rowe et al., 2007). Également, la présence de plaques  $\beta$ A est nécessaire pour un diagnostic post-mortem de la MA (Thal & Braak, 2005). Cela en fait donc un biomarqueur incontournable dans l'étude du lien entre le vieillissement cognitif normal et la MA.

La présence de plaques  $\beta$ A est assez courante chez les PAN, plusieurs individus présentent même une quantité de plaques similaire à celle retrouvée dans la MA. La proportion des individus ayant une charge amyloïde significative augmente avec l'âge, celle-ci étant d'environ 10% chez les personnes de 50 ans, 20% vers 65 ans et 30% à l'âge de 80 ans (Jansen et al., 2015). Cette prévalence est d'une importance clinique puisque la présence d'une forte accumulation de plaques  $\beta$ A a été associée à un risque accru de développer la MA (Seo, Park, & Choo, 2017). En revanche, ce ne sont pas toutes les PAN avec une charge  $\beta$ A élevée qui développeront la MA; certains individus n'en développeront jamais les symptômes cliniques (Stern, 2012). Par conséquent, la relation entre la charge amyloïde et le risque de développer une MA n'est pas systématique et demeure encore relativement mal comprise dans le contexte du vieillissement normal.

La charge amyloïde chez les PAN a été associée à une subtile détérioration de la cognition. Deux méta-analyses portant sur le lien entre la charge  $\beta$ A et la cognition des PAN (Baker et al., 2017; Hedden et al., 2013) ont démontré un lien systématique, mais faible, entre la performance dans différents domaines cognitifs et les plaques  $\beta$ A.

Tout d'abord, il semblerait exister une relation privilégiée entre la mémoire épisodique et les plaques  $\beta$ A (Hedden et al., 2013), tel qu'évalué notamment par la tomographie par émission de positrons (TEP), en utilisant le Pittsburgh compound B (PIB) (Baker et al., 2017), un radiotracteur se liant spécifiquement aux protéines  $\beta$ A (Klunk et al., 2004). En effet, contrairement à la mesure des plaques  $\beta$ A dans le liquide céphalo-rachidien, où la quantité se stabilise rapidement, le PIB permettrait de détecter les subtiles augmentations de plaques  $\beta$ A même dans des stades plus avancés de la MA (Xiong et al., 2016) ce qui permettrait une meilleure détection statistique du lien entre les plaques  $\beta$ A et la cognition.

Par contre, ce lien préférentiel entre les plaques  $\beta$ A et la mémoire épisodique n'a pas été systématiquement retrouvé (Baker et al., 2017). Il est possible que cela s'explique par la variabilité dans les tests utilisés pour évaluer la mémoire épisodique. En effet, dans la méta-analyse de Baker et al., (2017), c'est la mémoire épisodique qui avait été mesurée avec le plus de tests différents (p. ex., 15 tests de mémoire épisodique vs 5 tests pour les habiletés

visuospatiales). Comme les différents tests mesurent parfois la mémoire de manière différente, cela peut expliquer l'absence de relation systématique retrouvée. L'une des manières de pallier à ce type de problème est d'utiliser un score composite de mémoire épisodique. Un tel score permettrait de diminuer l'impact possible des particularités de chaque test et représenterait de manière plus valide les mécanismes de la mémoire épisodique (Dupont et al., 2020; Jonaitis et al., 2019). De plus, il existerait également un lien significatif, mais au demeurant plus faible, entre d'autres domaines cognitifs et la charge  $\beta$ A. C'est le cas par exemple des fonctions exécutives, de la vitesse de traitement et des habiletés visuospatiales (Baker et al., 2017; Dupont et al., 2020; Hedden et al., 2013).

### **Hyperintensités de la substance blanche**

Avec l'âge, le système vasculaire commence à se détériorer. Par exemple, l'aorte se rigidifie et l'endothélium vasculaire est altéré ce qui nuit à son fonctionnement (Paneni, Cañestro, Libby, Lüscher, & Camici, 2017). L'un des marqueurs cérébraux de ce dysfonctionnement vasculaire systémique est les HSB (Wardlaw, Smith, & Dichgans, 2019). Les HSB sont des artéfacts pouvant être détectés à l'imagerie cérébrale par résonance magnétique. Elles sont considérées comme la résultante d'anomalie dans la perforation microscopique des artérioles, des capillaires et des veinules cérébrales (Wardlaw et al., 2019).

Chez les PAN, la présence des HSB augmente plus les individus présentent des facteurs de risques vasculaires (p. ex., tabagisme, hypertension, etc.) et plus l'âge est avancé : en effet, plus de 95% des PAN de plus de 80 ans présenteraient quelques HSB (Zhuang, Chen, He, & Cai, 2018) et environ 30% des PAN de plus de 65 ans en présenteraient en quantité jugée de modérée à sévère (Rosano et al., 2005). Ainsi, la présence des HSB n'est pas un indice spécifique d'une démence, mais plutôt un indice général d'une santé cérébrovasculaire sous optimale.

Les HSB, en tant que mesure de la santé cérébrovasculaire, pourraient toutefois avoir un rôle important dans le développement de la MA. L'une des hypothèses alternatives à la cascade amyloïde est l'hypothèse vasculaire de la MA. Celle-ci propose qu'un dysfonctionnement cérébrovasculaire engendrait les processus neurodégénératifs de la MA (De la Torre, 2002). De nombreux arguments sous-tendent cette hypothèse : plusieurs des facteurs de risque au

développement de la MA altèrent la santé vasculaire (p. ex. : le tabagisme, la haute tension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, etc.), des indices de dysfonctionnement vasculaires seraient présents précocement dans la trajectoire évolutive de la MA, une quantité importante d'atteintes cérébrales vasculaires a été associée à une forte sévérité des symptômes de la MA et il y a des données suggérant que le dysfonctionnement vasculaire pourrait entraîner les autres changements neuropathologiques de la MA (De la Torre, 2002).

Le dysfonctionnement cérébrovasculaire est donc associé à la fois au vieillissement normal et au vieillissement pathologique. Dans la MA, la quantité d'HSB est cependant plus élevée que chez les PAN (Yoshita et al., 2006). Il est aussi possible de retrouver les HSB en grande quantité dans d'autres démences, notamment dans la démence vasculaire où les atteintes cognitives surviennent généralement à la suite d'accidents vasculaires cérébraux (Gootjes et al., 2004). L'origine de ce dysfonctionnement ne semblerait cependant pas être la même entre ces deux démences.

Selon une autre hypothèse, l'hypothèse vasculaire cholinergique de la MA, le dysfonctionnement cérébrovasculaire observé dans la MA pourrait en partie être associé aux atteintes du système cholinergique, un réseau cérébral de neurotransmetteurs (Van Beek & Claassen, 2011). Alors que des atteintes du système cholinergique sont observées dans l'étude post-mortem des cerveaux d'individus ayant la MA, le système cholinergique semble relativement préservé dans la démence vasculaire, en faisant donc une particularité plus spécifique à la MA qu'à la démence vasculaire (Bella et al., 2016; Perry, Ziabreva, Perry, Aarsland, & Ballard, 2005). Par contre, bien qu'elle s'en rapproche, la mesure des HSB dans les régions cholinergiques n'est pas une mesure parfaitement spécifique à la MA. En effet, une étude a montré que la quantité d'HSB dans les régions cholinergiques était similaire entre des individus atteints de la MA, de la démence parkinsonienne et de la démence à corps de Lewy (Park et al., 2015). Ainsi, pour l'instant, bien que la santé cérébrale vasculaire semble jouer un rôle important dans la MA, il n'existe aucun marqueur vasculaire spécifique à cette maladie. L'utilisation des HSB dans les régions cholinergiques est donc un bon compromis afin de mieux comprendre l'impact spécifique des biomarqueurs de la MA sur le vieillissement cognitif.

Une mesure des HSB dans les régions cholinergiques a d'ailleurs déjà été utilisée dans une étude s'intéressant au lien entre les HSB et les atteintes cognitives dans la MA (Bocti et al., 2005). Elle a montré que les HSB dans la voie cholinergique, mesurées grâce à l'échelle des Hyperintensités dans la voie cholinergique (*Cholinergic Pathways HyperIntensities Scale* – CHIPS), étaient associées négativement à la performance cognitive des patients ayant la MA (Bocti et al., 2005). Cette relation n'était cependant pas retrouvée lorsque la présence des HSB était évaluée de manière plus globale dans des régions cérébrales. Ainsi, la quantité des HSB dans les régions cérébrales du système cholinergique serait davantage représentative du dysfonctionnement vasculaire et serait reliée aux performances cognitives des individus atteints de la MA.

Chez les PAN, les HSB, peu importe leurs localisations, auraient un effet négatif sur les performances cognitives. Une méta-analyse sur les HSB et la cognition chez les PAN (Kloppenborg et al., 2014) s'est intéressée à l'impact des HSB sur l'intelligence générale, la mémoire épisodique, la vitesse de traitement, l'attention, les fonctions exécutives, les habiletés visuospatiales et le langage. De manière transversale, cette méta-analyse a révélé qu'il y a un effet robuste, bien que faible, des HSB sur la cognition, sans qu'il semble y avoir un effet préférentiel des HSB sur un domaine cognitif particulier. Dans cette même méta-analyse, de manière longitudinale, les HSB au premier temps de mesure étaient associés à un déclin subséquent plus important pour les fonctions exécutives et attentionnelles, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire épisodique ; la taille d'effet étant la plus importante pour les fonctions exécutives et attentionnelles. Néanmoins, il est à noter que les tailles d'effets étaient toutes considérées comme faibles. Puisque les études étaient très hétérogènes quant à la localisation des HSB étudiées, les auteurs n'ont pas pu analyser l'impact de la localisation des HSB sur la cognition des PAN.

Considérant que les HSB dans la voie cholinergique apparaissent comme un biomarqueur pertinent de la MA (Bocti et al., 2005), une étude s'est intéressée au lien entre les HSB dans ses régions cérébrales et la cognition d'individus en santé (Qi et al., 2019). Les résultats indiquent que les HSB dans la voie cholinergique prédisaient une diminution des performances cognitives chez les personnes âgées sans démence, et ce, en contrôlant pour l'âge, la scolarité, le sexe et d'autres facteurs de risque ayant un impact sur la santé vasculaire et cognitive. L'étude n'a néanmoins pas



pu évaluer l'effet spécifique des HSB dans la voie cholinergique sur un domaine cognitif particulier puisque seule la cognition globale a été mesurée.

Ainsi, les HSB sont associées à la cognition et seraient plus fortement reliées au déclin des fonctions exécutives et attentionnelles. Les HSB de la voie cholinergique seraient également un prédicteur du déclin cognitif chez les individus sans démence.

### **Épaisseur corticale**

L'amincissement cortical se traduit par une diminution de l'épaisseur de la matière grise du cerveau. Cet amincissement est présent dans le vieillissement normal et augmente avec l'âge (Fjell et al., 2009). Dans le vieillissement normal, l'amincissement cortical serait une conséquence, entre autres, d'une perturbation du mécanisme d'alimentation des neurones, ce qui entraînerait une altération de la structure neuronale et des dendrites (Fjell & Walhovd, 2010). Cette altération des neurones serait favorisée par des facteurs individuels comme certaines prédispositions génétiques ou une santé vasculaire altérée (Fjell et al., 2015; Fjell & Walhovd, 2010).

En comparaison avec le vieillissement normal, l'amincissement cortical est plus important dans la MA et s'accélère plus la maladie avance en sévérité (Im et al., 2008; Singh et al., 2006). La présence de plaques  $\beta$ A et d'un fonctionnement cérébrovasculaire pourrait contribuer à cette réduction de l'épaisseur corticale (Parker et al., 2020; Villeneuve et al., 2014). De ce fait, ce changement structurel est conceptualisé comme survenant plus tardivement dans l'évolution de la MA que la charge amyloïde ou les HSB (Jack et al., 2013). De plus, dans la MA, il est fort probable que l'amincissement cortical soit également expliqué par la présence de DNF. Cela serait relié au fait que les dégénérescences vont entraver le fonctionnement des neurones et entraîner leur mort, ce qui se traduirait par une réduction de l'épaisseur de la matière grise (Cras et al., 1995). Ainsi, bien que l'amincissement cortical ne soit pas une mesure directe de la présence des DNF, ce biomarqueur est tout de même un indicateur pertinent de la neurodégénérescence.

Dans la MA, l'amincissement cortical est retrouvé de manière prédominante dans le gyrus temporal inférieur, le pôle temporal, le gyrus angulaire, le gyrus frontal supérieur et inférieur, le lobe pariétal supérieur, le gyrus supramarginal, le précunéus, le cortex cingulaire antérieur, le gyrus parahippocampique et le gyrus temporal médian (Dickerson et al., 2009). La diminution de

l'épaisseur corticale dans ces régions cérébrales clés correspond à la signature corticale de la MA (Dickerson et al., 2009). Ainsi, la localisation de l'amincissement cortical permet d'en faire un biomarqueur plus spécifique à la MA.

Dans le vieillissement normal, la présence d'amincissement cortical, peu importe sa localisation, a souvent été associée à des altérations subtiles du fonctionnement exécutif (Cheng et al., 2018; Tuladhar et al., 2015; Vonk et al., 2019; Yuan & Raz, 2014). Cet amincissement semble également avoir un impact négatif sur la mémoire épisodique, la vitesse de traitement de l'information et l'attention (Fleischman et al., 2014; Tuladhar et al., 2015), mais ces relations sont moins documentées que celles pour les fonctions exécutives. Ainsi, de manière générale, chez les PAN, l'amincissement cortical pourrait produire un effet délétère sur la performance cognitive, et ce, particulièrement au niveau des fonctions exécutives.

L'amincissement cortical dans les régions clés de la MA (« *AD signature regions* ») prédit, de manière transversale, de moins bonnes performances en mémoire épisodique chez les adultes (de 21 à 78 ans) en santé (Busovaca et al., 2016). Par contre, cette étude n'avait inclus aucune mesure de fonctionnement exécutif, qui est typiquement le domaine le plus touché par l'amincissement cortical. Une autre étude menée auprès de PAN a montré, de manière transversale, que plus les individus présentaient un niveau d'amincissement important dans les régions clés de la MA, plus les performances exécutives étaient diminuées (Dickerson & Wolk, 2012). Dans la portion longitudinale de cette même étude, l'amincissement cortical de ces régions au premier temps de mesure était associé au déclin subséquent en mémoire épisodique et pour les fonctions exécutives. Ainsi, chez les PAN, les fonctions exécutives, mesurées de manière transversale, semblent particulièrement sensibles à l'amincissement cortical des régions signature de la MA, mais il pourrait également exister un lien avec le déclin en mémoire épisodique.

En résumé, une proportion significative de PAN présente des biomarqueurs de la MA, soit les plaques  $\beta$ A, les HSB et l'amincissement cortical. La présence précoce de ces biomarqueurs est liée à des effets négatifs sur la cognition de cette population saine. Bien que des études longitudinales soient nécessaires pour répondre à cette question, il n'est pas exclu que certains

individus âgés présentant ces biomarqueurs en quantité importante soient dans une phase préclinique (asymptomatique) de la MA (Sperling, Karlawish, & Johnson, 2013). Considérant le fait que l'hétérogénéité cognitive soit plus grande chez des PAN que chez de jeunes adultes (Ardila, 2007; Buczyłowska & Petermann, 2016; Rabbitt, 2011; Tanner-Eggen et al., 2015; Wisdom et al., 2012), il est plausible que certains profils cognitifs ou qu'un haut niveau de dispersion chez les PAN soient reliés à la présence de ces biomarqueurs.

### **Hétérogénéité cognitive du vieillissement normal et biomarqueurs**

Il existe peu d'études sur les mécanismes sous-jacents à l'hétérogénéité cognitive et encore moins sur la présence spécifique des biomarqueurs de la MA. En ce qui concerne l'hétérogénéité inter-individuelle, une seule étude a permis d'établir que certains profils cognitifs étaient associés à un risque accru de présenter des biomarqueurs de démence de manière post-mortem (Zammit, Hall, et al., 2019). Cette étude, grâce à des analyses de structure latente, a tout d'abord caractérisé les profils cognitifs présents dans un échantillon de 779 PAN, l'âge moyen des participants était de 82.6 ans. Ils ont identifié cinq profils : un profil où les performances cognitives étaient globalement supérieures à la moyenne de l'échantillon, un profil de performance globalement dans la moyenne, un profil présentant une faible performance dans la majorité des fonctions cognitives, un profil présentant une faiblesse relative spécifique à la mémoire épisodique et un dernier profil présentant une faiblesse relative des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information. La présence des biomarqueurs a été évaluée après la mort des participants, celle-ci survenant en moyenne sept ans après l'évaluation initiale de cet échantillon de personnes très âgées. Le profil relativement faible sur la majorité des fonctions cognitives et le profil présentant une faiblesse relative spécifiquement en mémoire épisodique étaient tous deux plus fortement associés à la présence post-mortem de plaques  $\beta$ A et de protéines tau en comparaison aux autres profils cognitifs. Les trois profils présentant des faiblesses cognitives (global, mémoire épisodique et fonctions exécutives/vitesse) étaient aussi reliés à une importante pathologie cérébrovasculaire, évaluée notamment par l'athérosclérose, l'artériosclérose cérébrale ainsi que par la présence d'infarctus cérébraux. Par contre, puisque cette étude s'intéressait aux biomarqueurs post-mortem, plusieurs participants avaient un diagnostic de

démence à leur décès, ne permettant pas d'établir un lien clair entre les biomarqueurs et l'hétérogénéité cognitive du vieillissement normal.

Pour ce qui est de l'hétérogénéité intra-individuelle, soit la dispersion, plusieurs auteurs supposent que celle-ci serait une indicatrice de la neuropathologie associée au vieillissement pathologique (Hultsch & MacDonald, 2004; Salthouse & Soubelet, 2014). Néanmoins, et à notre connaissance, une seule étude a directement testé cette hypothèse quant à la relation entre les biomarqueurs et la dispersion (Malek-Ahmadi et al., 2017). Les cerveaux de 249 individus âgés (123 PAN, 79 TCL et 47 MA) ont été examinés afin d'y effectuer des mesures post-mortem des plaques  $\beta$ A et des protéines tau. Cette étude a trouvé une relation significative et positive entre les protéines tau et la dispersion inter-domaines : plus la présence des protéines tau étaient forte, plus la dispersion cognitive était grande. Il y avait également une tendance positive, mais non significative, entre la dispersion et deux mesures post-mortem des plaques  $\beta$ A. Les auteurs ont conclu que la dispersion était associée à la protéine tau, mais pas aux plaques  $\beta$ A. Cette étude présente néanmoins quelques faiblesses. Considérant que les plaques  $\beta$ A atteignent rapidement un plateau, mais que la dispersion continue de croître avec l'avancée de la MA, il est possible que la relation entre les plaques  $\beta$ A et la dispersion ne soit détectable statistiquement que chez le groupe de PAN, car c'est le seul groupe où l'augmentation des plaques  $\beta$ A et de la dispersion se ferait de manière parallèle et où il serait le plus probable de déceler un lien statistique. Malheureusement, les analyses, bien qu'ayant été contrôlées pour le groupe clinique (PAN, TCL et AD), ont été faites sur l'ensemble de l'échantillon et non spécifiquement sur la population PAN, il n'est donc pas possible de statuer sur cette potentielle relation. De plus, cette étude ne s'est intéressée qu'à la dispersion inter-domaine. Il est possible que le lien entre les biomarqueurs et la dispersion soit plus fortement présent avec une mesure de dispersion intra-domaine, puisque certains biomarqueurs sont associés plus fortement à des domaines cognitifs particuliers (p. ex. : les plaques  $\beta$ A sont reliées de manière plus importante à la mémoire épisodique qu'aux fonctions exécutives (Hedden et al., 2013)). Une autre lacune de cette étude est qu'aucune mesure de dysfonctionnement vasculaire, comme les HSB, n'a été incluse dans les analyses. Par ailleurs, l'évaluation des biomarqueurs s'est faite de manière post-mortem, ces mesures ayant été recueillies en moyenne 9 mois après la dernière évaluation clinique. Ainsi, considérant le délai

entre l'évaluation cognitive et la mesure des biomarqueurs, des études in vivo sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes neuropathologiques associés à la dispersion cognitive dans le vieillissement normal.

En résumé, les connaissances concernant l'impact des biomarqueurs de la MA sur le fonctionnement cognitif dans le vieillissement normal sont encore limitées. Le lien entre les biomarqueurs et la performance cognitive par domaine spécifique est relativement bien documenté, mais il existe peu d'études sur les liens entre la présence de biomarqueurs de la MA et l'hétérogénéité cognitive, un aspect du vieillissement cognitif encore mal compris. Pourtant, certains aspects de l'hétérogénéité cognitive ont été associés à un risque accru de développer une démence, suggérant que certains profils cognitifs et un haut niveau de dispersion pourraient être en lien avec la neuropathologie de la MA. L'une des premières étapes pour appuyer cette hypothèse est d'évaluer s'il existe une relation entre les biomarqueurs de la MA et l'hétérogénéité cognitive chez des personnes âgées cognitivement normales. Mieux comprendre l'hétérogénéité cognitive pourrait contribuer à une meilleure conceptualisation du vieillissement cognitif normal et de son lien avec des facteurs de risques biologiques des démences.

## **Objectifs et hypothèses**

L'objectif principal de cette thèse est de mieux comprendre l'impact des biomarqueurs de la MA sur le fonctionnement cognitif de personnes âgées en bonne santé. Dans un premier temps, nous souhaitons mieux étudier et caractériser l'hétérogénéité cognitive chez un groupe de personnes âgées cognitivement normales et dans un deuxième temps, examiner si la présence de biomarqueurs de la MA est associée à cette hétérogénéité cognitive.

### **Premier article**

L'objectif du premier article est de caractériser les différents profils cognitifs retrouvés dans le vieillissement normal en lien avec des biomarqueurs de la MA. De manière plus spécifique, le but est de déterminer si : i) différents profils de participants âgés sains ressortent sur la base de leur performance à des tests neuropsychologiques dans différents domaines cognitifs, et ii) si

l'appartenance à ces profils cognitifs est associée à la présence de biomarqueurs de la MA, soit la charge amyloïde, les HSB et l'amincissement cortical.

En nous basant sur les études précédentes, il est attendu de retrouver un minimum de trois profils cognitifs qui se distingueront principalement par le niveau global de performance : il y aurait un profil où les performances cognitives seront globalement dans la moyenne de l'échantillon, l'un plutôt globalement au-dessus de la moyenne et un dernier en dessous de la moyenne. Considérant que les biomarqueurs de la MA contribueraient à affaiblir les performances cognitives des PAN, l'hypothèse est que les participants présentant le profil cognitif ayant les performances cognitives les plus faibles présenteront une présence accrue de charge amyloïde, d'HSB et d'amincissement cortical en comparaison aux autres profils cognitifs.

Si le lien entre un ou plusieurs profils cognitifs et les biomarqueurs de la MA est confirmé, cela pourrait nous aider à mieux comprendre de quelle façon la présence de la pathologie de type Alzheimer contribue à expliquer une partie de la variabilité de la performance que l'on retrouve au sein de la population âgée normale. Ces résultats pourraient aussi contribuer, en combinaison avec d'autres études longitudinales, à identifier si certains profils cognitifs sont plus à risque de développer la MA et, à plus long terme, à cibler les individus qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de programmes d'intervention adéquats et précoces.

## **Deuxième article**

L'objectif du second article est de déterminer dans quelle mesure les biomarqueurs précoces in vivo de la MA permettent de prédire l'hétérogénéité cognitive intra-individuelle que l'on retrouve dans le vieillissement normal. Plus précisément, cette étude vise à identifier si la présence élevée de charge amyloïde, d'HSB et d'amincissement cortical chez des PAN est associée à une plus grande dispersion cognitive inter et intra domaines.

Puisque la dispersion a été identifiée comme un facteur de risque au développement d'une démence, que celle-ci est plus élevée chez des individus souffrant de MA ou présentant un TCL que chez des PAN, et que les biomarqueurs de la MA ont un impact négatif sur l'intégrité cognitive des PAN, nous nous attendons à ce qu'un haut degré de dispersion soit associé à la présence accrue de plaques  $\beta$ A, d'HSB et de l'amincissement cortical chez les PAN.

Si notre hypothèse s'avère juste, la dispersion cognitive pourrait s'avérer être un élément du fonctionnement cognitif des personnes âgées qui est affecté par la présence de biomarqueurs de la MA. D'autres études, particulièrement à devis longitudinal, pourraient également permettre de déterminer si une dispersion cognitive élevée est associée à un déclin cognitif accéléré. La dispersion cognitive pourrait ainsi devenir un outil clinique précieux dans l'identification des individus à risque de développer la MA.





## Chapitre 2 – ARTICLE 1

### Lower Cognitive Performance in Normal Cognitive Aging is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers

Marie Maxime Lavallée <sup>a,b</sup>, Guillaume T. Vallet <sup>c</sup>, Christian Bocti <sup>d,e</sup>, Pénélope Sévigny Dupont <sup>a,b</sup>,  
Maude Joannette <sup>a,b</sup>, Jim Nikelsi <sup>f</sup>, Catherine Veilleux <sup>d,e</sup>, Howard Chertkow <sup>f,g</sup>,  
Sven Joubert <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Département de psychologie, Université de Montréal,

<sup>b</sup>Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM),

<sup>c</sup>Université Clermont Auvergne, CNRS UMR6024, Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive,  
France

<sup>d</sup>Université de Sherbrooke, Service de neurologie, Département of médecine,

<sup>e</sup>Research Center on Aging and Memory Clinic, CIUSS Estrie-CHUS,

<sup>f</sup>Lady David Institute for Medical Research, McGill University,

<sup>g</sup>Centre de recherche du CHU St-Justine

<sup>h</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University,

## Abstract

The objective of this study was to characterize cognitive profiles in normal aging and to associate them with Alzheimer's disease (AD) biomarkers. In total, 104 healthy individuals aged 65 years and older underwent a detailed cognitive evaluation assessing episodic memory, working memory, executive functions, language, attention, processing speed and visuospatial abilities. A $\beta$  load was assessed with PIB-PET imaging. White matter hyperintensities (WMH) and cortical thinning (CT) were quantified using MRI. A cluster analysis based on cognitive performance identified three distinct cognitive profiles. The largest cluster (53%) exhibited overall above average cognitive performance, while a second cluster (38%) showed average global cognitive performance, and a third smaller cluster (9%) showed below average global cognitive performance. This latter profile was distinct from the two others on working memory, executive functions, language, attention and processing speed. In addition, individuals in the below-average cluster had more A $\beta$  load and WMH, and this effect was independent of age and education level. Results of this study show that some of the cognitive heterogeneity found in normal aging may be related to neurobiological risk factors of AD.

*Keywords:* normal aging, cognition, heterogeneity, Alzheimer's disease, biomarkers

## **Lower Cognitive Performance in Normal Cognitive Aging is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers**

According to the National Institute on Aging and the World Health Organization, people over 65 and older are expected to represent nearly 1.5 billion of the world population (World Health Organization, 2015). This could lead to high economic and social costs for societies since several changes affecting the autonomy of the individual can arise with older age (World Health Organization, 2015). Among them is cognitive decline, which represents the hallmark of dementia, but also occurs in the context of normal aging. Cognitive changes are not homogeneous in the healthy older adult population (Hayden et al., 2011). There is greater heterogeneity in cognitive performance in healthy older adults than in younger adults (Ardila, 2007; Buczyłowska & Petermann, 2016; Wisdom, Mignogna, & Collins, 2012). Some healthy older adults will show relatively stable cognition throughout their life or a subtle cognitive decline (Hayden et al., 2011; Rowe & Kahn, 1997) while others will experience a more rapid cognitive decline which, in some instances, may reflect the earliest signs of dementia (Cloutier, Chertkow, Kergoat, Gauthier, & Belleville, 2015).

Moreover, several studies have attempted to characterize cognitive heterogeneity in healthy aging (Costa, Santos, Cunha, Palha, & Sousa, 2013; Hilborn, Strauss, Hultsch, & Hunter, 2009; Mitrushina, Uchiyama, & Satz, 1995; Paulo et al., 2011; Thaler, Scott, Duff, Mold, & Adams, 2013; Valdois, Joannette, Poissant, Ska, & Dehaut, 1990). Using cluster analyses, a data-driven statistical classification method, these studies grouped together similar participants based on their cognitive performance. Overall, they have found three distinct types of cognitive profiles in healthy older adults: a first group with average cognitive performance, a second group with superior performance and a third group with below-average cognitive performance (Costa et al., 2013; Foss, Formigheri, & Speciali, 2009; Hilborn et al., 2009; Mitrushina et al., 1995; Paulo et al., 2011; Ritchie, Leibovici, Led, & Touchon, 1996; Thaler et al., 2013; Valdois et al., 1990; Ylikoski et al., 1999). Various factors have been proposed to account for this cognitive heterogeneity within the normal older adult population. For instance, a cognitively stimulating life (e.g., higher educational attainment) was found to be associated with superior cognitive performance (Costa et al., 2013; Foss et al., 2009; Hilborn et al., 2009; Paulo et al., 2011; Ritchie et al., 1996; Thaler et

al., 2013; Ylikoski et al., 1999). In contrast, the group with poorer cognitive performance was generally composed of older individuals (Costa et al., 2013; Foss et al., 2009; Hilborn et al., 2009; Mitrushina et al., 1995; Paulo et al., 2011; Ritchie et al., 1996; Thaler et al., 2013; Ylikoski et al., 1999). One of the factors that may contribute to the cognitive variability of normal aging, and may provide a relative explanation for the fact that advanced age is related to lower cognitive performance, is the presence of neuropathologies. Indeed, the presence of neuropathologies increases with older age (Patterson et al., 2015; Peters, 2006) and is assumed to have a negative impact on cognition even in the absence of dementia. For instance, cerebral amyloid-beta ( $A\beta$ ) deposition, one of the neuropathological hallmarks and risk factors of AD (Rowe et al., 2013), is found in about a third of healthy older individuals (Jack et al., 2017; Jansen et al., 2015).  $A\beta$  deposition has been linked to cognitive decline in several domains, primarily in episodic memory (Duke Han, Nguyen, Stricker, & Nation, 2017; Hedden, Oh, Younger, & Patel, 2013). For instance, in a recent study,  $A\beta$  deposition predicted poorer episodic memory performance, while  $A\beta$  and white matter hyperintensities (WMH) contributed additively to poorer performance in working memory and language (Dupont et al., 2020). In addition,  $A\beta$  and WMH carried synergistic associations with executive functions and attention (Dupont et al., 2020). The link between  $A\beta$  deposition and episodic memory is also consistent with the fact that episodic memory decline is present very early in older adults who will develop AD (Boraxbeek et al., 2015). Similarly, WMH, another risk factor of AD (Artero & Ritchie, 2013) associated with vascular dysfunction (Wardlaw, Smith, & Dichgans, 2019), were found to be present in more than 50% of healthy older adults (Mineura et al., 1995), and are even more prevalent in AD (Yoshita et al., 2006). In normal aging, WMH have been associated with cognitive decline, especially in executive functions (Hedden et al., 2012; Kloppenborg, Nederkoorn, Geerlings, & van den Berg, 2014). Finally, cortical thinning (CT) is observed in older age (Salat et al., 2004) and is highly present in AD (Dickerson et al., 2008). CT in cerebral regions related to AD pathology progression has been associated with a greater risk of cognitive decline in healthy older individuals, particularly in executive functions (Dickerson & Wolk, 2012). Thus, executive functions are sensitive to cerebral aging and decline in this domain is frequent in normal aging (Phillips & Henry, 2008). Considering the impact of neurobiological damage on cognition in normal aging, it has been suggested that cognitive heterogeneity may be

driven at least in part by the presence of specific biomarkers (Burnham et al., 2016; Costa et al., 2013; Foss et al., 2009; Hilborn et al., 2009; Mitrushina et al., 1995; Ritchie et al., 1996; Thaler et al., 2013; Ylikoski et al., 1999). This idea is supported by a recent study which showed that certain cognitive profiles with lower performances are associated with a higher risk of post-mortem neuropathologies associated with dementia (Zammit et al., 2019). However, since this is a post-mortem study, approximately seven years separated the cognitive evaluation from the biomarkers assessment and several participants had developed dementia at the time of their death. Hence, the question as to whether cognitive heterogeneity in normal aging is associated with the presence of AD biomarkers, such as A $\beta$  deposition, WMH and CT, remains open.

Therefore, the purpose of this study was to examine different cognitive profiles found in cognitively normal older individuals in relation with in vivo AD biomarkers. In other words, we aimed to understand if A $\beta$  load, WMH and CT were associated with these patterns of cognitive performance. We expected different clusters of participants to emerge based on their level of cognitive performance. In addition, we expected the subgroup(s) with poorer cognitive performance to harbor more biomarkers of AD namely, A $\beta$  load, WMH and CT.

## **Materials and Methods**

### **Participants**

A group of 104 healthy older adults were recruited through a pool of research participants at the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) and through advertisements. Participants were included if they were 65 years old or over and had a minimum of nine years of formal education. Volunteers with untreated diabetes or heart disease, and other health conditions known to adversely impact cognition, including untreated mental health disorders, were excluded. A history of moderate to severe traumatic brain injury or other neurological disorders, as well as general anesthesia in the last six months, were also criteria for exclusion. Participants had to score >10 on the Geriatric Depression Scale (GDS), a questionnaire assessing depressive and anxious symptomatology in the older adult population (Yesavage, Brink, Rose, & Adey, 1983), and  $\geq$ 23 on the Montréal Cognitive Assessment (MOCA), a task evaluating

global cognitive functioning (Nasreddine et al., 2005). Performance had to be within 1.5 standard deviations on at least one of two memory tests, the DMS-48 test (2 min. delay ; Barbeau et al., 2004) and the Logical Memory (Wechsler, 1945). Participants also did not report significant subjective memory complaints. All participants underwent an exhaustive neuropsychological assessment, an MRI scan and a positron emission tomography (PET) scan with  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B (PIB). For further details on our methodology, see Dupont et al. (2020). All participants provided informed and written consent, and the research was approved by the CRIUGM and MNIH research ethics committees.

### **Brain Imaging**

To evaluate the  $\text{A}\beta$  load, we performed a PIB-PETscan. Acquisitions were done at the Montréal Neurologic Institute (MNI) in an ECAT HR+ (Siemens/CTI) scan in a 3D imaging mode (63 parallel slices). Image reconstruction was done with filtered back projection (Fourier rebinning method with Hann's filter: kernel FWHM = 3 mm). Each scanning session yielded a collection of 7 dynamic frames comprised of 63 axial slices, using a 128x128 matrix (voxel dimensions: x,y = 2.059 mm, z = 2.425 mm). In order to minimize in-scanner time, scanning was started 50 minutes following bolus injection, during which time 7 frames (6x300 sec, 1x600 sec) were collected. Analysis of  $\text{A}\beta$  load was done on Standard Uptake Value Ratios (SUVR) based on the PIB accumulation in cerebellum grey matter of each participant (Logan et al., 2001). On average, PET-scans were done 85.12 (S.D. 73.26) days after the last neuropsychological assessment.

MRI acquisition was performed in a Siemens 3T Trio at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF). The acquisition duration was approximately 30 minutes. Images were collected in horizontal slices according to an optimized MPRAGE protocol (TR = 2.3 s, TE = 2.94 ms, TI = 900 ms, flip angle =  $9^\circ$ , FOV = 256 x 240 voxel 1 mm x 1 mm x 1.2 mm). The MPRAGE protocol was used to merge MRI images with PET-scan data and to assess CT.

For quantification of WMH, an Axial Proton Density Density (PD)/T2 weighted protocol (TR 3000 ms, TE 12ms and 99 ms, FOV 240 mm, matrix 228 x 256, 48 slices, slice thickness 3mm) and a FLAIR protocol (TR 9000 ms, TE 105 ms, T1 2500 ms, FOV 220 mm, matrix 256 x 256, slice thickness

4 mm) were conducted. The MRI imaging took place within an average of 5.62 days (SD = 34.11) of the last neuropsychological testing.

A certified neurologist from our group (C.B.) assessed the WMH severity in the cholinergic pathway according to the Cholinergic Pathways HyperIntensities Scale (CHIPS). This rating scale was chosen because it has been found to be a good predictor of cognitive performance in AD patients (Bocti et al., 2005). This visual rating scale rates the severity of WMH on a three-point scale (0=normal; 1=less than 50% of the region involved; 3=equal of more than 50% of the region involved) for each cerebral region of the cholinergic pathway. Scores of each region are combined and the maximum possible score was 50 by brain hemispheres.

Beagle processing pipeline was used for the analysis of CT. The mean CT indices were calculated for Alzheimer's signature cerebral regions (inferior temporal gyrus, temporal poles, angular gyrus, superior frontal gyrus, superior parietal lobule, supramarginal gyrus, precuneus, posterior cingulate cortex, inferior frontal gyrus, parahippocampal gyrus and medial temporal gyrus, Dickerson et al., 2008).

### **Cognitive Assessment**

Each participant underwent a detailed neuropsychological evaluation carried out over 2 sessions. Episodic memory, working memory, executive functions, language, attention, processing speed and visuospatial abilities were assessed. To reduce the number of variables in our analyses, a composite cognitive score was calculated for each cognitive domain (or full details on the methods used to extract specific composite cognitive score see Dupont et al., 2020). The composition of cognitive composite score is presented in the appendix.

### **Statistical Analysis**

All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics 25. To examine cognitive profiles in our sample, we performed an agglomerative hierarchical cluster analysis of the seven cognitive composite scores. This technique is appropriate to answer our objective since we had no a priori regarding the number of clusters present in the sample. We chose Ward's method with squared Euclidean distance as recommended in neuropsychological cluster analysis (Allen & Goldstein,

2013). This methodology allows consistent results (Morris, Blashfield, & Satz, 1981) and is sensitive to both performance patterns and performance levels between participants (Allen et al., 2010). The number of clusters was chosen based on the dendrogram, a visual indication of the intra-cluster homogeneity, and on the elbow method. This method indicates the variance explained by each additional cluster. This information is useful in choosing the number of clusters because the appropriate number of clusters is the one for which another cluster does not explain much more variance. Differences in age and years of education were detected using analyses of variances (ANOVA) with a Bonferroni correction for post-hoc analyses. To assess if the proportionality of sexes was similar between profiles, we performed a Fisher's exact test.

To assess differences in cognitive performance between clusters, a multivariate analysis of variance (MANOVA) was performed, where the between-subject variable was the cluster membership and where the seven composite cognitive scores were the dependent variables. ANOVAs with Bonferroni correction were carried out as post-hoc analysis.

A MANCOVA was performed to assess differences in biomarkers (A $\beta$  load, WMH and CT) across clusters while controlling for a potential effect of age and education. These two covariables were chosen because they have been linked to the presence of biomarkers and cognitive performance in healthy aging (Salhouse, 1991). ANCOVAs were performed as a post-hoc analysis with Bonferroni correction.

Before each analysis, we examined if assumptions were respected. We verified the normality of our covariables and dependent variables according to Kline's criteria (Kline, 1999). Scores were considered extreme if they exceeded  $\pm 3.29$  standard deviations from the cluster mean. Each extreme score was inspected separately to ensure that it was part of the normal distribution. If it was the case, the outlier was brought back to 3.29 standard deviations. This allows a truthful representation of the participants' performance, but it reduces the inflated influence that an extreme score could have on our analysis. Multivariable outliers were identified with the Mahalanobis distance and excluded from the analysis. The assumption of multivariable normality, homoscedasticity and residual normality was assessed by visual inspection. If doubts emerged that those assumptions were not respected, bootstrapping was carried out. This method, rather



than relying on the assumption of multivariable normality to compute estimates, uses random resampling and it therefore robust to violations of these assumptions. We used the bias-corrected and accelerated bootstrap interval Bootstrapping with 1000 iterations and 95% confident intervals. Homogeneity of variance-covariance was tested by the Box test. If this assumption was violated, we used Pillai's criterion which is more robust to the heterogeneity of variance-covariance (Tabachnick, 2013). If the assumption was respected, Wilks' lambda test was used because it is more powerful than Pillai's criterion when homogeneity of variance-covariance is respected (Tabachnick, 2013). Analyzes were considered significant at an alpha of .05.

## **Results**

### **Sample Description**

The cluster analysis was conducted on 97 participants. Due to missing data on tests used to compute the cognitive composite scores, and therefore not having all the necessary cognitive composite scores for the cluster analysis, seven participants were excluded from the analyses. The mean age of our sample was 73.08 ( $SD = 6.10$ ) years (72F/25M), and they had, on average, 13.75 ( $SD = 3.23$ ) years of education.

### **Cognitive Profiles**

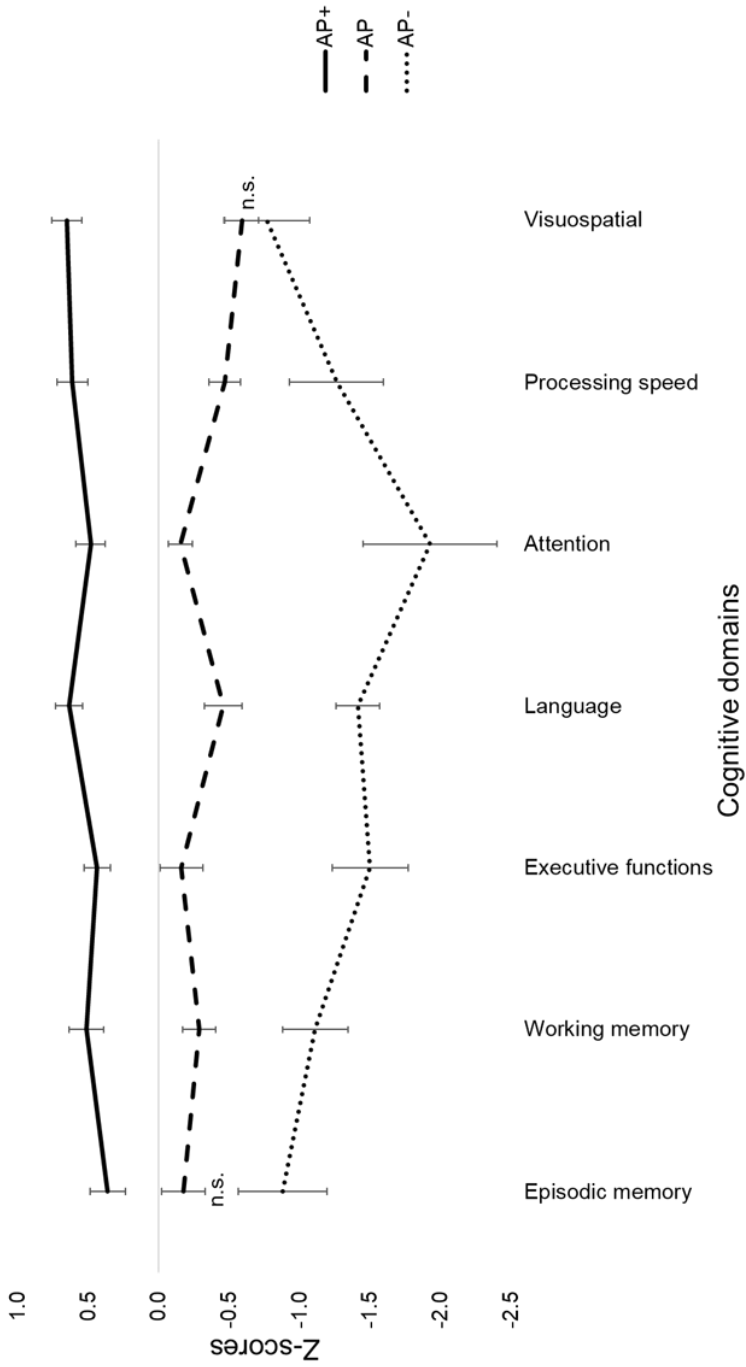
The best number of clusters was between 2 and 5 for the dendrogram and between 2 and 3 according to the elbow method. The three-cluster solution was chosen because it allowed for a parsimonious representation of the sample while offering more discrimination than a two-cluster solution. Visually, the main difference between the three clusters was the level of their cognitive performance. Hence, we named them: Above average profile (AP+), average profile (AP), and below average profile (AP-). More than half of the sample (53%) was in the AP+, approximately a third of the sample (38%) was in the AP and a minority (9%) was in the AP-. Descriptive variables of the different profiles are presented in Table 1.

**Table 1***Demographic description of profiles*

	AP+ (n=51)	AP (n=37)	AP- (n=9)	Differences between profiles
Age in years*				
Mean (SD)	70.84 (4.95)	74.90 (6.31)	78.32 (5.85)	AP+ < AP = AP-
Sex	33 F / 18 M	32 F / 5 M	7 F / 2 M	n.s.
Years of education				
Mean (SD)	14.18 (3.18)	13.54 (3.58)	12.22 (2.77)	n.s.

*Note.* AP+ = Above average cognitive profile. AP = Average cognitive profile. AP- = Below average cognitive profile. n = number of participants. SD = Standard deviation. \* = Significant difference. n.s. = no significant difference.

Cognitive differences between profiles were determined by a MANOVA. One multivariate outlier was found for the MANOVA. Thus, the analysis was performed on 96 participants. There was no violation of assumptions. Using Wilks' lambda test, there was a significant main effect of profile membership on cognitive performance and the effect size was considered large,  $F(14,174) = 17.13, p < .01, \eta_p^2 = .58$ . Follow-up pairwise ANOVAs with Bonferroni correction showed that each profile was different from the two others on attention, processing speed, working memory, executive functions and language abilities. The only two notable exceptions were that the AP group and the AP- group were not significantly different from each other on visuospatial abilities and episodic memory. However, AP group and AP+ group were different on all cognitive domains. Graphic representation of the profiles is presented in Figure 1.



**Figure 1**

*Profiles difference in cognitive domains*

*Note.* Error bars represent the standard error. n.s. = no significant difference. AP+ = Above average cognitive profile. AP = Average cognitive profile. AP- = Below average cognitive profile.

## Biomarker Differences Between Profiles

Differences in biomarkers between profiles were assessed by a MANCOVA where we controlled for age and years of education. There was one multivariate outlier for the MANCOVA, thus the analysis was performed on 96 participants. Respect of the multivariate normality assumption was uncertain because it is difficult to verify when one of the groups is small (which is the case with one profile composed of 9 participants). Furthermore, the BOX test was significant ( $p < .001$ ). Hence, we performed bootstrapping in addition to the MANCOVA and the Pillai's criterion was used for interpretation. There was a main effect of profile membership on the presence of biomarkers even when controlling for age and education,  $F(6,180) = 4.65$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .13$ . In addition, there was a significant effect of age on the presence of biomarkers,  $F(3,89) = 7.19$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .20$ , but this was not the case for years of education. Tests of between-subject effects showed that profile membership had a medium to large effect size for A $\beta$  load,  $F(2,91) = 8.02$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .15$  and for WMH,  $F(2,91) = 8.74$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .16$ , but this effect was not significant for CT. Age had a small to medium effect on A $\beta$  load,  $F(1,91) = 8.32$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .08$ , WMH,  $F(1,91) = 3.92$ ,  $p = .05$ ,  $\eta_p^2 = .04$ , and CT,  $F(1,91) = 9.04$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .09$ . Hence, follow-up ANCOVAs were performed on A $\beta$  load and WMH with age as a covariable. The AP- group had significantly more A $\beta$  load and WMH than the AP group and AP+ group. More detailed information is available in Table 2.

**Table 2***Biomarkers differences between profiles*

	A $\beta$ load (SUVR)	WMH (CHIPS)
<b>AP+</b>		
Mean (SD)	1.18 (.09)	2.04 (3.52)
Mean corrected for age (Bootstrap Confidence Intervals)	1.20 (1.17 – 1.23)	2.62 (1.52 – 3.56)
<b>AP</b>		
Mean (SD)	1.23 (.12)	4.46 (7.18)
Mean corrected for age (Bootstrap Confidence Intervals)	1.22 (1.19 – 1.26)	3.98 (1.96 – 6.39)
<b>AP-</b>		
Mean (SD)	1.43 (.25)	13.78 (11.44)
Mean corrected for age (Bootstrap Confidence Intervals)	1.39 (1.26 – 1.53)	12.49 (6.37 – 19.79)
Difference between profiles, Bootstrap <i>P</i> (Bootstrap Confidence Intervals)	AP- < AP*, .04 (.03 – .32)	AP- < AP*, .03 (1.98 – 16.04)
	AP- < AP+*, .02 (.06 – .34)	AP- < AP+*, .01 (3.59 – 17.17)
	AP = AP+, .36 (-.06 – .02)	AP = AP+, 0.33 (-4.17 – 1.26)

*Note.* A $\beta$  = beta amyloid. SUVR = Standard Uptake Values. CHIPS = Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale. WMH = White matter hyperintensities. AP+ = Above average cognitive profile. AP = Average cognitive profile. AP- = Below average cognitive profile. SD = Standard deviation. *P* = *p*-value. \* = Significant difference between profiles.

## Discussion

Cognitive aging is recognized to be heterogenous (Ardila, 2007; Buczyłowska & Petermann, 2016) due to several factors. For instance, a cognitively and socially active lifestyle is associated with a lower risk of cognitive decline (Scarmeas & Stern, 2003). Conversely, AD biomarkers are associated with lower cognitive performances in healthy older adults (Dupont et al., 2020; Hedden et al., 2013; Kloppenborg et al., 2014). This study examined whether different cognitive profiles were found in a sample of healthy older adults based on cluster analysis, and determined whether these cognitive profiles were associated with the presence of AD biomarkers. To our knowledge, this is the first study to link different cognitive profiles of normal aging to the presence of in vivo neuroimaging AD biomarkers.

Our analyses revealed the presence of three distinct profiles of cognitive performance within the group of healthy older participants. One group had above-average performances (AP+), another had average performances (AP), and a third group had below-average cognitive performances (AP-), which was consistent with other similar studies (Costa et al., 2013; Foss et al., 2009; Hilborn et al., 2009; Mitrushina et al., 1995; Paulo et al., 2011; Ritchie et al., 1996; Thaler et al., 2013; Valdois et al., 1990; Ylikoski et al., 1999). The AP+ group represented 53% of the sample and was composed of younger individuals than the other two profiles. Compared to the two other profiles, the AP+ group also had superior performance in episodic memory, working memory, executive functions, language, attention, processing speed and visuospatial abilities. Two other profiles emerged in the sample: the AP group and the AP- group. The AP group, which accounted for 38% of the participants, had slightly lower than average performance across all studied cognitive domains. Finally, the AP- group accounted for 9% of the sample. This group showed lower performance in the cognitive domains of working memory, executive functions, language, attention, and processing speed and importantly, this group also had the greatest A $\beta$  and WMH load.

This small proportion of participants in the AP- group is similar to what has been reported in other studies (Costa et al., 2013; Foss et al., 2009; Gunstad et al., 2006; Hilborn et al., 2009; Mitrushina et al., 1995; Ritchie et al., 1996; Thaler et al., 2013; Valdois et al., 1990; Ylikoski et al., 1999). The

fact that only a minority of our sample had lower cognitive performance combined with AD biomarker is consistent with what is found in the older population. Indeed, the majority of cognitively normal older individuals have little neuropathological signs associated with AD (Jack et al., 2017; Jansen et al., 2015; Mineura et al., 1995) and will not go on to experience a significant cognitive loss (Hayden et al., 2011).

This relation between poorer cognitive performance in the AP- group and biomarker load is in line with a recent study which found that, at the time of death, a profile of impairment in multiple cognitive domains was associated with higher A $\beta$  load and vascular pathology than cognitive profiles without impairment (Zammit et al., 2019). More generally, our results are also consistent with multiple studies that have linked the presence of A $\beta$  load and WMH with lower cognitive performances in healthy older adults. For instance, two meta-analyses showed that higher A $\beta$  load is strongly associated with poorer performance in global cognitive functioning and in episodic memory, while executive function, working memory, processing speed, visuospatial function and semantic memory are moderately or weakly associated with A $\beta$  load (Baker et al., 2017; Hedden et al., 2013). Similarly, another meta-analysis showed that, in transversal studies, WMH had a small but significant effect on general intelligence, episodic memory, processing speed, visuospatial abilities, language, attention and executive functions, while, in longitudinal studies, the accumulation of WMH over time was associated with a more pronounced decline in general intelligence, executive functioning and attention (Kloppenborg et al., 2014). In summary, these studies indicate that the presence of these two AD biomarkers in healthy older adults is associated with poorer performance in a wide range of cognitive domains. This is consistent with the present results, where individuals with greater A $\beta$  load and WMH shown below average performance in executive functions, attention, processing speed, working memory, and language.

An unexpected result, however, was the lack of difference in episodic memory between the AP and AP- groups. Since episodic memory is associated with A $\beta$  (Lim et al., 2013; Papp et al., 2017), it could have been expected that the AP- group would have presented with poorer episodic memory performance. In addition, in most studies that have addressed cognitive heterogeneity with cluster analysis, a slight impairment in episodic memory was found in the below-average profile (Costa et al., 2013; Foss et al., 2009; Mitrushina et al., 1995; Ritchie et al., 1996; Thaler et

al., 2013; Valdois et al., 1990; Ylikoski et al., 1999). Although the AP- group was not significantly different from the AP group, the AP- group, however, performed significantly lower than the AP+ group in terms of episodic memory. The lack of significant difference between the AP- group and the AP group may be due to the small sample size in the AP- group.

The lack of differences in CT between the profiles may also appear surprising. However, the relation between CT and cognition in normal aging has been found to be highly variable in normal older adults. For instance, some studies have found higher CT to be related to poorer cognitive performance (Fjell & Walhovd, 2010; Schmidt, Burge, Visscher, & Ross, 2016; Yuan & Raz, 2014) while other studies did not find this relationship between CT and cognition (Fjell et al., 2006; Van Petten, 2004; Ziegler et al., 2010). These inconsistent results regarding the relation between cognition and CT may be due to methodological differences across studies and warrants further investigation.

The temporal progression of AD biomarkers may also explain the fact that A $\beta$  load and WMH, but not CT, were related to a lower general cognitive profile. A $\beta$  plaques have long been considered the earliest biomarkers of AD (Jack et al., 2010). Vascular dysregulation, which may be measured, among other things, by WMH (Wardlaw et al., 2019), could also be one of the earliest signs of AD. For instance, a study on more than 7,700 brains showed that vascular dysregulation preceded the onset of A $\beta$  in people who developed AD (Iturria-Medina et al., 2016). Thus, A $\beta$  burden and WMH, as a proxy of vascular dysfunction, appears to be among the earliest biomarkers of AD. In contrast, CT reduction occurs later in the course of AD (Iturria-Medina et al., 2016). This is consistent with the fact that the link between cognition and CT is stronger in very old adults but weaker or inconsistent in samples with younger older adults, as in our sample (Van Petten, 2004). Consequently, it is possible that A $\beta$  load and WMH may be more related to subtle cognitive changes in normal older individuals harbouring AD pathology.

An important consideration is that this relation between AD biomarkers and the AP- group was independent of age. Several studies have shown that people expressing a below average cognitive profile are generally older (Costa et al., 2013; Foss et al., 2009; Hilborn et al., 2009; Mitrushina et al., 1995; Paulo et al., 2011; Ritchie et al., 1996; Thaler et al., 2013; Ylikoski et al., 1999). Here, in



contrast to other studies, we were able to control for age and explore possible factors underlying the link between age and the AP- group. In our study, even though older age was related to higher biomarker levels, A $\beta$  load and WMH were better predicted by profile membership than by age, as indicated by the fact that the effect size was larger for these biomarkers than for age. Hence, it may be that biomarkers of AD have more impact on cognition than age. The fact that A $\beta$  load and WMH increase in older age (Peters, 2006) may explain the fact that the below average cognitive profile has consistently been associated with older age. Thus, this cognitive profile may be a reflection of pathological aging rather than the normal effect of age.

In addition to AD biomarkers, lifestyle may also have an impact on cognitive profile membership. For instance, several studies on cognitive heterogeneity have shown that the AP+ group had higher education levels (Costa et al., 2013; Foss et al., 2009; Hilborn et al., 2009; Paulo et al., 2011; Ritchie et al., 1996; Thaler et al., 2013; Ylikoski et al., 1999). In our study, we did not find a significant difference in the education level between profiles, but further studies should consider different lifestyle factors. Specific factors may include socio-economic level (Foss et al., 2009) and activities of daily living (Ylikoski et al., 1999). Another variable of interest is physical activity. Indeed, physical activity level has been associated with less cognitive decline in healthy seniors and has a protective effect against dementia (Guure, Ibrahim, Adam, & Said, 2017). In addition, physical activity, which helps maintain good cardiovascular health, has been shown to slow WMH progression (Torres, Strack, Fernandez, Tumey, & Hitchcock, 2015).

In conclusion, results of this study showed that individuals with poorer cognitive performance were those with the greatest presence of AD biomarkers. The range of neuropsychological assessment was comprehensive and allowed a fine-grained analysis of cognitive performance across many different cognitive domains. Our study highlights the fact that the variability in cognitive performance in normal aging may be driven in part by biomarkers of AD, beyond other factors such as age and education. Future longitudinal studies are still needed to determine if the presence of AD biomarkers in cognitively normal older persons is associated with a greater risk of developing dementia over the years.

### **Acknowledgments**

This work was supported by a grant from the Institute of Aging and the Canadian Institutes of Health Research. The first author (M.M.L.) was also financed by a doctoral training grand from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS).

### **Author Contributions**

M.M.L., S.J., C.B., and H.C. were responsible for conception and design of the study. M.M.L., M.J., P.S.D., S.J., and G.T.V. contributed to data acquisition and/or statistical analysis, and J.N., S.J., H.C., C.V., and C.B. were responsible for MRI/PET preprocessing and interpretation. M.M.L., G.T.V. and S.J. contributed to drafting the manuscript and M.M.L. was responsible for drafting the figure.

### **Declaration of Interest**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

## References

- Allen, D. N., & Goldstein, G. A. (2013). *Cluster analysis in neuropsychological research*. New York: Springer.
- Allen, D. N., Leany, B. D., Thaler, N. S., Cross, C., Sutton, G. P., & Mayfield, J. (2010). Memory and attention profiles in pediatric traumatic brain injury. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(7), 618-633.
- Ardila, A. (2007). Normal aging increases cognitive heterogeneity: Analysis of dispersion in WAIS-III scores across age. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(8), 1003-1011. doi:10.1016/j.acn.2007.08.004
- Artero, S., & Ritchie, K. (2013). Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia AU - Mortamais, Marion. *International Review of Psychiatry*, 25(6), 686-698. doi:10.3109/09540261.2013.838151
- Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : a meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 6, 108-121.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., . . . Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62(8), 1317-1322.
- Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (1983). *Judgment of line orientation*: Oxford University Press New York.
- Bocti, C., Swartz, R. H., Gao, F.-Q., Sahlas, D. J., Behl, P., & Black, S. E. (2005). A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke*, 36(10), 2126-2131.
- Boraxbekk, C. J., Lundquist, A., Nordin, A., Nyberg, L., Nilsson, L. G., & Adolfsson, R. (2015). Free Recall Episodic Memory Performance Predicts Dementia Ten Years prior to Clinical Diagnosis: Findings from the Betula Longitudinal Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5(2), 191-202. doi:10.1159/000381535
- Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (1998). *The d2 test of attention*: Hogrefe & Huber Seattle, WA.

- Buczyłowska, D., & Petermann, F. (2016). Age-related differences and heterogeneity in executive functions: analysis of NAB executive functions module scores. *Archives of Clinical Neuropsychology, 31*(3), 254-262.
- Burnham, S. C., Bourgeat, P., Doré, V., Savage, G., Brown, B., Laws, S., . . . Villemagne, V. L. (2016). Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study. *The Lancet Neurology, 15*(10), 1044-1053. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30125-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30125-9)
- Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M.-J., Gauthier, S., & Belleville, S. (2015). Patterns of Cognitive Decline Prior to Dementia in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease, 47*, 901-913. doi:10.3233/JAD-142910
- Conners, C. K., Staff, M., Connelly, V., Campbell, S., MacLean, M., & Barnes, J. (2000). Conners' continuous performance Test II (CPT II v. 5). *Multi-Health Syst Inc, 29*, 175-196.
- Costa, P. S., Santos, N. C., Cunha, P., Palha, J. A., & Sousa, N. (2013). The use of Bayesian latent class cluster models to classify patterns of cognitive performance in healthy ageing. *PloS one, 8*(8), e71940.
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., . . . Rosas, H. D. (2008). The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral cortex, 19*(3), 497-510.
- Dickerson, B. C., & Wolk, D. A. (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology, 78*(2), 84-90.
- Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review, 27*(4), 305-325. doi:10.1007/s11065-017-9345-5
- Dupont, P. S., Bock, C., Joannette, M., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2020). Amyloid burden and white matter hyperintensities mediate age-related cognitive differences. *Neurobiology of aging, 86*, 16-26.

- Fastenau, P. S., Denburg, N. L., & Mauer, B. A. (1998). Parallel short forms for the Boston Naming Test: psychometric properties and norms for older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*(6), 828-834.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, *21*(3), 187-222.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Reinvang, I., Lundervold, A., Salat, D., Quinn, B. T., . . . Dale, A. M. (2006). Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly—structural indices of optimal cognitive aging. *Neuroimage*, *29*(3), 984-994.
- Foss, M. P., Formigheri, P., & Speciali, J. G. (2009). Heterogeneity of cognitive aging in Brazilian normal elders. *Dementia & Neuropsychologia*, *3*(4), 344-351.
- Gunstad, J., Paul, R. H., Brickman, A. M., Cohen, R. A., Arns, M., Roe, D., . . . Gordon, E. (2006). Patterns of cognitive performance in middle-aged and older adults: A cluster analytic examination. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, *19*(2), 59-64.
- Guure, C. B., Ibrahim, N. A., Adam, M. B., & Said, S. M. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed research international*, *2017*, 13. doi:10.1155/2017/9016924
- Hayden, K. M., Reed, B. R., Manly, J. J., Tommet, D., Pietrzak, R. H., Chelune, G. J., . . . Jones, R. N. (2011). Cognitive decline in the elderly: an analysis of population heterogeneity. *Age and Ageing*, *40*(6), 684-689. doi:10.1093/ageing/afr101
- Hedden, T., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Younger, A. P., Schultz, A. P., Becker, J. A., . . . Rentz, D. M. (2012). Cognitive Profile of Amyloid Burden and White Matter Hyperintensities in Cognitively Normal Older Adults. *The Journal of Neuroscience*, *32*(46), 16233. doi:10.1523/JNEUROSCI.2462-12.2012
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, *80*(14), 1341.
- Hilborn, J. V., Strauss, E., Hultsch, D. F., & Hunter, M. A. (2009). Intraindividual variability across cognitive domains: Investigation of dispersion levels and performance profiles in older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(4), 412-424. doi:10.1080/13803390802232659

- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Pérez, J. M., Evans, A. C., Weiner, M. W., . . . Jagust, W. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature communications*, *7*, 11934.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, *9*(1), 119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2017). Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral  $\beta$ -amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50-95 years: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, *16*(6), 435-444. doi:10.1016/S1474-4422(17)30077-7
- Jansen, W. J., Ossenkuppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., . . . Alexander, M. (2015). Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysisPrevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without DementiaPrevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia. *Jama*, *313*(19), 1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668
- Kline, R. B. (1999). *Principles and practice of structural equation modeling* (Vol. 40). Ottawa: Guilford publications.
- Kloppenborg, R. P., Nederkoorn, P. J., Geerlings, M. I., & van den Berg, E. (2014). Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*, *82*(23), 2127-2138.
- Kongs, S. K., Thompson, L. L., Iverson, G. L., & Heaton, R. K. (2000). *WCST-64: Wisconsin Card Sorting Test-64 card version, professional manual*: PAR.
- Lim, Y. Y., Maruff, P., Pietrzak, R. H., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., . . . Masters, C. L. (2013). Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. *Brain*, *137*(1), 221-231.
- Logan, J., Fowler, J. S., Volkow, N. D., Ding, Y. S., Wang, G.-J., & Alexoff, D. L. (2001). A strategy for removing the bias in the graphical analysis method. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *21*(3), 307-320.

- Mineura, K., Sasajima, H., Kikuchi, K., Kowada, M., Tomura, N., Monma, K., & Segawa, Y. (1995). White matter hyperintensity in neurologically asymptomatic subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, *92*(2), 151-156.
- Mitrushina, M., Uchiyama, C., & Satz, P. (1995). Heterogeneity of cognitive profiles in normal aging: Implications for early manifestations of alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*(3), 374-382. doi:10.1080/01688639508405130
- Morris, R., Blashfield, R., & Satz, P. (1981). Neuropsychology and cluster analysis: Potentials and problems. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *3*(1), 79-99.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699.
- Papp, K. V., Rentz, D. M., Mormino, E. C., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Quiroz, Y., . . . Sperling, R. A. (2017). Cued memory decline in biomarker-defined preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *88*(15), 1431-1438. doi:10.1212/wnl.0000000000003812
- Patterson, B. W., Elbert, D. L., Mawuenyega, K. G., Kasten, T., Ovod, V., Ma, S., . . . Bateman, R. J. (2015). Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics. *Annals of neurology*, *78*(3), 439-453. doi:10.1002/ana.24454
- Paulo, A. C., Sampaio, A., Santos, N. C., Costa, P. S., Cunha, P., Zihl, J., . . . Sousa, N. (2011). Patterns of cognitive performance in healthy ageing in northern Portugal: a cross-sectional analysis. *PloS one*, *6*(9), e24553.
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*, *82*(964), 84-88. doi:10.1136/pgmj.2005.036665
- Phillips, L. H., & Henry, J. D. (2008). Adult aging and executive functioning. In *Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective*. (pp. 57-79). Philadelphia, PA, US: Taylor & Francis.
- Ritchie, K., Leibovici, D., Led, B., & Touchon, J. (1996). A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *168*(4), 470-476.

- Rowe, C. C., Bourgeat, P., Ellis, K. A., Brown, B., Lim, Y. Y., Mulligan, R., . . . Price, R. (2013). Predicting Alzheimer disease with  $\beta$ -amyloid imaging: Results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. *Annals of neurology*, *74*(6), 905-913.
- Rowe, J., & Kahn, R. (1997). Successful aging. *The gerontologist*, *37*(4), 433-440.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., . . . Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral cortex*, *14*(7), 721-730.
- Salthouse, T. A. (1991). *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 625-633. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Schmidt, E. L., Burge, W., Visscher, K. M., & Ross, L. A. (2016). Cortical thickness in frontoparietal and cingulo-opercular networks predicts executive function performance in older adults. *Neuropsychology*, *30*(3), 322.
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*: Western Psychological Services Los Angeles, CA.
- Sue Baron, I. (2004). Delis-Kaplan executive function system. *Child Neuropsychology*, *10*(2), 147-152.
- Tabachnick, B. G. (2013). *Using multivariate statistics* (Sixth edition.. ed.): Boston : Pearson Education.
- Thaler, N. S., Scott, J. G., Duff, K., Mold, J., & Adams, R. L. (2013). RBANS Cluster Profiles in a Geriatric Community-Dwelling Sample. *The Clinical Neuropsychologist*, *27*(5), 794-807. doi:10.1080/13854046.2013.783121
- Torres, E. R., Strack, E. F., Fernandez, C. E., Tumey, T. A., & Hitchcock, M. E. (2015). Physical activity and white matter hyperintensities: A systematic review of quantitative studies. *Preventive Medicine Reports*, *2*, 319-325. doi:https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.04.013
- Valdois, S., Joannette, Y., Poissant, A., Ska, B., & Dehaut, F. (1990). Heterogeneity in the cognitive profile of normal elderly. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*(4), 587-596. doi:10.1080/01688639008401003



- Van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1394-1413.
- Wardlaw, J. M., Smith, C., & Dichgans, M. (2019). Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology*, *18*(7), 684-696.
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *The Journal of Psychology*, *19*(1), 87-95.
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS—IV)*: San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wisdom, N. M., Mignogna, J., & Collins, R. L. (2012). Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV Subtest Performance Across Age. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*(4), 389-397. doi:10.1093/arclin/acs041
- World Health Organization. (2015). *World report on ageing and health*. Geneva: World Health Organization.
- Yesavage, J., Brink, T., Rose, T., & Adey, M. (1983). The Geriatric Depression Rating Scale: comparison with other self-report and psychiatric rating scales. *Assessment in geriatric psychopharmacology*, 153-167.
- Ylikoski, R., Ylikoski, A., Keskivaara, P., Tilvis, R., Sulkava, R., & Erkinjuntti, T. (1999). Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risks for cognitive decline. *European Journal of Neurology*, *6*(6), 645-652. doi:10.1046/j.1468-1331.1999.660645.x
- Yoshita, M., Fletcher, E., Harvey, D., Ortega, M., Martinez, O., Mungas, D. M., . . . DeCarli, C. S. (2006). Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*, *67*(12), 2192-2198. doi:10.1212/01.wnl.0000249119.95747.1f
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *42*, 180-192.

Zammit, A. R., Hall, C. B., Bennett, D. A., Ezzati, A., Katz, M. J., Muniz-Terrera, G., . . . Dementia. (2019). Neuropsychological latent classes at enrollment and postmortem neuropathology. *Alzheimer's & Dementia*, *15*(9), 1195-1207.

Ziegler, D. A., Piguet, O., Salat, D. H., Prince, K., Connally, E., & Corkin, S. (2010). Cognition in healthy aging is related to regional white matter integrity, but not cortical thickness. *Neurobiology of Aging*, *31*(11), 1912-1926.

## Appendix

**Table 3**

*Composition of Cognitive Composite Scores*

Cognitive composite scores	Neuropsychological subtests
Episodic memory	Logical Memory: Delayed Free Recall (WMS-III, Wechsler, 1945) Delayed Free Recall (RAVLT, Schmidt, 1996)
Working memory	Digit Span and Arithmetic (WAIS-IV)
Executive functions	Trail Making Test: Number-Letter switching (D-KEFS) Perseverative Responses (WCST, Kongs, Thompson, Iverson, & Heaton, 2000)
Language	Vocabulary (WAIS-IV) Information (WAIS-IV) Boston Naming Test Total Free Recall (30-items version, Fastenau, Denburg, & Mauer, 1998) Phonological and Categorical verbal fluencies (90 sec)
Attention	Omission (CPT-II, Conners et al., 2000) Concentration performance (D2 Test of Attention, Brickenkamp & Zillmer, 1998)
Processing speed	Coding and Symbol Search (WAIS-IV) Trail Making Test: Motor speed (D-KEFS, Sue Baron, 2004)
Visuospatial abilities	Block Design and Matrix Reasoning (WAIS-IV, Wechsler, 2008) Benton Judgment of Line orientation total good responses (Benton, Hamsher, Varney, & Spreen, 1983)

*Notes.* WMS-III = Wechsler Memory Scale, Third Edition. RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test. WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition. D-KEFS = Delis–Kaplan Executive Function System. WCST = Wisconsin Card Sorting Test. CPT-II = Conners Continuous Performance Test, Second Edition.

## Chapitre 3 – ARTICLE 2

### The impact of biomarkers on cognitive dispersion in normal aging

Marie Maxime Lavallée <sup>a,b</sup>, Guillaume T. Vallet <sup>c</sup>, Christian Bocti <sup>d,e</sup>, Pénélope Sévigny Dupont <sup>a,b</sup>,  
Maude Joannette <sup>a,b</sup>, Jim Nikelsi <sup>f</sup>, Catherine Veilleux <sup>d,e</sup>, Howard Chertkow <sup>f,g</sup>, Sven Joubert <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Département de psychologie, Université de Montréal,

<sup>b</sup>Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM),

<sup>c</sup>Université Clermont Auvergne, CNRS UMR6024, Laboratoire de Psychologie Sociale et  
Cognitive, France

<sup>d</sup>Université de Sherbrooke, Service de neurologie, Département of médecine,

<sup>e</sup>Research Center on Aging and Memory Clinic, CIUSS Estrie-CHUS,

<sup>f</sup>Lady David Institute for Medical Research, McGill University,

<sup>g</sup>Centre de recherche du CHU St-Justine

<sup>h</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University

## Abstract

Cognition in normal aging may be influenced by specific biomarkers of Alzheimer's disease (AD) such as amyloid burden, white matter hyperintensities (WMH) and cortical thinning. It has also been suggested that greater intra-individual variability in cognitive test performance (dispersion) is associated with a higher risk of developing dementia such as AD. The objective of the present study was to explore the impact of specific biomarkers of AD on cognitive function in normal aging. More specifically, we examined whether dispersion, across and within cognitive domains, was related to amyloid burden, WMH and cortical thinning, in normal older adults. In total, 104 healthy older adults completed a detailed neuropsychological assessment. As a proxy of dispersion, individual standard deviations were computed across and within cognitive domains. PET scans with Pittsburgh compound B and MRI scan allowed to quantify amyloid burden, WMH and cortical thinning. Hierarchical regressions, controlled for age, years of education and sex, indicated that individual standard deviations in episodic memory and executive functions were predicted by WMH, but not by amyloid burden or cortical thinning. The relative utility of assessing cognitive dispersion as a marker of cognitive decline is discussed.

*Keywords:* cognition, white matter hyperintensities, amyloid burden, cortical thinning, normal aging

## **The impact of biomarkers on cognitive dispersion in normal aging**

Normal aging is characterized by a slight, but continual, decline in cognition over the lifespan (Hayden et al., 2011). Yet, normal cognitive aging is quite heterogeneous (Ardila, 2007; Buczyłowska & Petermann, 2016; Rabbitt, 2011; Wisdom, Mignogna, & Collins, 2012). There is mounting evidence that specific biomarkers of Alzheimer's disease (AD) have an impact on cognitive function in normal aging and may contribute in part to this cognitive heterogeneity. For instance, significant amyloid-beta ( $A\beta$ ) accumulation is found in about one third of healthy older individuals (Jack et al., 2017; Jansen et al., 2015).  $A\beta$  plaques are one of the key neuropathological features of AD. In fact, in comparison to other AD risk factors (such as genetic vulnerability to AD, hippocampal volume and episodic memory performance),  $A\beta$  burden was found to be the single strongest predictor associated to conversion from normal aging to AD (Rowe et al., 2013). This view is supported by a meta-analysis which concluded that  $A\beta$  burden was among the best predictors of conversion from normal aging to AD (Seo, Park, & Choo, 2017). This may be in line with the fact that individuals in the preclinical asymptomatic stage of AD have significant  $A\beta$  deposition decades before full-blown AD (Jack et al., 2012; Jack et al., 2013; Jack et al., 2017). A second biomarker of AD is the significant accumulation of white matter hyperintensities (WMH) (Mortamais, Artero, & Ritchie, 2013), which are surrogates for small cerebral blood vessel lesions (Wardlaw, Valdés Hernández, & Muñoz-Maniega, 2015). WMH in the cholinergic pathway, which is particularly sensitive to AD pathology (Francis, Palmer, Snape, & Wilcock, 1999), has been related to disease severity in AD (Bocti et al., 2005) and predicts future cognitive decline in non-demented older individuals (Qi et al., 2019). Finally, cortical thinning is another biomarker of AD. Although cortical thinning is extensive in AD (Dickerson et al., 2009), it is also present in normal aging (Salat et al., 2004). In this context, measures of cortical thinning in brain regions sensitive to atrophy in AD may be of particular interest. These regions include the inferior temporal gyrus, the temporal pole, the angular gyrus, the superior frontal gyrus, superior parietal lobule, the supramarginal gyrus, the precuneus, the posterior cingulate cortex, the inferior frontal gyrus, the parahippocampal gyrus and the medial temporal gyrus (Dickerson et al., 2009). Cortical thinning in these AD signature regions has been associated with a higher risk of conversion from mild cognitive impairment (MCI) to AD (Bakkour, Morris, & Dickerson, 2009). It has also been

associated with a higher risk of cognitive decline in normal aging, since cognitively normal older adults were almost three times more likely to experience cognitive decline for each increase of one standard deviation on a measure of cortical thinning in AD signature regions (Dickerson & Wolk, 2012). Hence, A $\beta$  deposition, WMH and cortical thinning are found in a significant portion of normal older individuals.

It has been shown that the presence of these biomarkers in normal older adults have a negative impact on performance on neuropsychological tests. More precisely, A $\beta$  deposition has been typically associated with weaker performance in episodic memory (Hedden, Oh, Younger, & Patel, 2013). On the other hand, WMH and cortical thinning have been found to be primarily associated with poorer executive functioning (Dickerson & Wolk, 2012; Kloppenborg, Nederkoorn, Geerlings, & van den Berg, 2014). In a recent study, A $\beta$  deposition independently predicted poorer episodic memory performance in normal aging, while both A $\beta$  and WMH contributed to poorer performance in working memory, language, executive functions and attention (Dupont et al., 2020).

At the cognitive level, healthy older adults may express greater intra-individual cognitive heterogeneity than younger adults (Rabbitt, 2011; Tanner-Eggen, Balzer, Perrig, & Gutbrod, 2015). This variability, also known as dispersion, is defined by a fluctuation in performance across several cognitive tasks for the same individual during a single testing session (Hultsch & MacDonald, 2004). It has been suggested that a large dispersion may be indicative of pathological aging (Anderson et al., 2016; Gleason et al., 2018; Holtzer, Verghese, Wang, Hall, & Lipton, 2008; Kälin et al., 2014; Kosciak et al., 2016; Salthouse & Soubelet, 2014; Vaughan et al., 2013). Dispersion can be measured across domains, i.e., by comparing performance across several tests assessing distinct cognitive domains (for example see Holtzer et al., 2008; Salthouse & Soubelet, 2014; Tanner-Eggen et al., 2015). It can also be measured within-domain, by comparing performance on several tests assessing the same cognitive function (for example see Buczyłowska & Petermann, 2018; Kälin et al., 2014; Mella, Fagot, & de Ribaupierre, 2016). In a study by Holtzer et al. (2014), dispersion across domains was a predictor of incident dementia. In another study, across-domain dispersion was able to differentiate between AD and MCI patients, while within-domain dispersion in executive functioning was able to discriminate between MCI individuals and

controls (Kälin et al., 2014). These relations between dispersion and MCI/AD were not explained by baseline cognitive performance, age, sex, and education levels.

To our knowledge, only one study examined the relationship between cognitive dispersion and the presence of biomarkers of AD in a sample combining healthy older adults, MCI individuals and AD patients (Malek-Ahmadi et al., 2017). Results showed that across-domain dispersion, when adjusting for clinical diagnosis, age, gender, education and genetic vulnerability to AD, was associated with post-mortem measurements of neurofibrillary tangles, an AD biomarker correlated to cortical thinning (LaPoint et al., 2017; Mak et al., 2018), but no relation was found between dispersion and post-mortem measurements of A $\beta$  plaques (Malek-Ahmadi et al., 2017).

The main purpose of this study was then to examine the impact of in vivo biomarkers of AD on cognition in normal aging, more specifically to investigate whether the presence of specific biomarkers (A $\beta$ , WMH and cortical thinning) was associated with greater cognitive dispersion in normal older adults.

## **Methods**

### **Participants and procedures**

In total, 104 cognitively normal older individuals (aged 65 and older; 77F/ 27M) were included in this study. Exclusion criteria included a history of neurological or traumatic brain injury, psychiatric disorders, untreated illnesses that may cause cognitive impairment, alcohol or drug abuse during life, recent anesthesia and uncorrected visual or hearing problems. Participants were recruited from a pool of participants at the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) and through advertising. More details about participants and screening can be found in Dupont et al. (2020). All participants provided informed and written consent, and the project was approved by the local research ethics committees. Information about participants is displayed in Table 1.



**Table 1***Participants Characteristics*

	Mean (S.D.)	Range
Age (years)	73.31 (6.17)	65.00 – 92.92
Education (years)	13.72 (3.27)	9.00 – 24.00
MoCA	27.32 (1.95)	23.00 – 30.00
A $\beta$ burden (SUVR)	1.24 (0.17)	1.04 – 2.03
WMH (CHIPS)	4.01 (7.02)	0.00 – 38.00
Cortical thinning	3.30 (0.12)	2.97 – 3.53

*Note.* MoCA = Montreal Cognitive Assessment. A $\beta$  = Amyloid-beta. SUVR = Standardized uptake value ratios. WMH = White Matter Hyperintensities. CHIPS = Cholinergic Pathways Hyperintensities Scales.

**Brain Imaging**

To assess cerebral A $\beta$  deposition, participants underwent a PET scan done with the Pittsburgh Compound-B (PIB), a radiotracer specific to A $\beta$  protein (Klunk et al., 2004). The acquisition was performed with a Siemens/CTI ECAT HR+ scanner in 3D imaging mode at the McConnell Brain Imaging Center. Image reconstruction was done with filtered back projection (Fourier rebinning method with Hann’s filter: kernel FWHM = 3 mm). A collection of 7 dynamic frames comprised of 63 axial slices with a 128x129 matrix (voxel dimensions: x,y = 2.059 mm, z = 2.425 mm) was yield for each scanning session. To minimize the in-scanner time for the participant, scanning was started 50 minutes following bolus injection, during which we collected 7 frames (6x300 sec, 1x600 sec). The Standard Uptake Values (SUVR), based on region-weighted average PIB ratio

values, which were derived by normalizing cortical tissue radioactivity concentration to cerebellar gray matter counts (Logan et al., 2001), was used for our analyses.

For measures of WMH and cortical thinning, an MRI acquisition was performed in Siemens 3T Trio at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF). Images were collected in horizontal slices according to an optimized MPRAGE protocol (TR = 2.3 s, TE = 2.94 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 x 240 voxel 1 mm x 1 mm x 1.2 mm), which was used to merge MRI images with PET-scan acquisition and to assess cortical thinning. The MRI imaging session lasted approximately 30 min and took place within an average of 5.62 days (SD = 34.11) of the last neuropsychological assessment.

For quantification of WMH, an Axial Proton Density Density (PD)/T2 weighted protocol (TR 3000 ms, TE 12ms and 99 ms, FOV 240 mm, matrix 228 x 256, 48 slices, slice thickness 3mm) and a FLAIR protocol (TR 9000 ms, TE 105 ms, T1 2500 ms, FOV 220 mm, matrix 256 x 256, slice thickness 4 mm) were conducted. WMH severity was assessed in the cholinergic pathway according to the Cholinergic Pathways HyperIntensities Scale (CHIPS) by a certified neurologist from our research team (C. B.). The WMH severity was rated on a three-point scale (0=normal; 1=less than 50% of the region involved; 3=equal of more than 50% of the region involved) for each cerebral region of the cholinergic pathway. The total score represents the combination of this rating for each cerebral region.

Cortical thinning was assessed with the Beagle processing pipeline. Mean level of cortical thinning was computed in each region of the cortical signature of AD, which are the inferior temporal gyrus, temporal pole, angular gyrus, superior frontal gyrus, superior parietal lobule, supramarginal gyrus, precuneus, posterior cingulate cortex, inferior frontal gyrus, parahippocampal gyrus and medial temporal gyrus (Dickerson et al., 2009), and combined to form the total cortical thinning score.

### **Neuropsychological Assessment**

Episodic memory, working memory, executive functions, language, attention, processing speed and visuospatial abilities were assessed for each participant within two separate testing sessions about one week apart.

For each of the cognitive domains, we first computed a composite score following the same procedure described in Dupont et al. (2020). Composite scores were computed for episodic memory, working memory, attention, executive functions, language, processing speed and visuospatial function. To assess the mean level of cognitive performance, which would be used as a control variable, a global composite score was computed by averaging cognitive composite scores of all seven cognitive domains.

Since across-domain and within-domain dispersion may assess different constructs, the two types of dispersion scores were computed. Indeed, across-domain dispersion might represent the profile of cognitive strengths and weaknesses of an individual whereas within-domain dispersion may reflect inconsistency of performance within a specific cognitive function (Mella et al., 2016).

Individual Standard Deviations (ISD) were used as a measure of dispersion (Kliegel & Sliwinski, 2004; Kosciak et al., 2016; Salthouse & Soubelet, 2014). ISD represents the mean variation across cognitive tasks for an individual. An ISD was first computed based on the seven composite scores to create a score of across-domain dispersion. This score, representing the global cognitive dispersion of our participants, was named ISD-G. Then, to assess within-domain dispersion, an ISD for each cognitive domain was computed based on the scores used for the computation of each composite score. When calculating the cognitive composite scores, raw scores representing response times or the number of errors were inverted. Each raw score was then transformed into a z-score and was used to compute ISD. A dispersion score was computed for episodic memory (ISD-EM), working memory (ISD-WM), executive functioning (ISD-EF), language (ISD-La), attention (ISD-At), processing speed (ISD-PS) and visuospatial abilities (ISD-VA).

Cognitive composite scores and dispersion score components by cognitive domains are presented in the Appendix.

### **Statistical Analysis**

All analyses were conducted on IBM SPSS 25 and an alpha of .05 was considered significant.

To assess the relationship between dispersion and AD biomarkers, multiple hierarchical regressions were computed. Each regression, one by scores of dispersion, was conducted

following two steps: the first step controlled for confounding variables and the second assessed the link between AD biomarkers and dispersion. In the first step, we included age, years of education and sex as control variables. In the second step of the regression, we included measures of A $\beta$  deposition, WMH and cortical thinning. Variables were entered with a forced entry method.

Next, to assess if the link between dispersion and biomarkers was independent of cognitive performance level, i.e., whether the individual had a good or poor performance on the tests, we conducted a second multiple hierarchical regression, one by cognitive domain, with the performance level associated with the dispersion score as a control variable. The performance level is represented by the average performance on test scores associated with the cognitive domain. The first step, which is the same as the first regression, was followed by a step where we entered the performance level associated with the dispersion score. Then, in a third step, biomarkers were added to the regression. All variables were entered with the forced entry method.

We chose to control for age, level of education and sex first in the two regressions in order to see whether the effect of biomarkers on dispersion was independent of these variables that are known to have an impact on cognition (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013; Opdebeeck, Martyr, & Clare, 2016; Proust-Lima et al., 2008) and on AD biomarkers (Koran, Wagener, & Hohman, 2017; Vemuri et al., 2016). In the first regression, the level of cognitive performance was not included because we were interested in the potential isolated link between dispersion and AD biomarkers. However, considering that the level of cognitive performance can sometimes influence the level of dispersion, the level of cognitive performance was included as a control variable in the subsequent analysis. Doing these analyzes in two stages allowed to determine if there was a link between dispersion and biomarkers and to assess if this link was explained by the level of cognitive performance.

Before carrying out the analyses, assumptions were validated. Before computing dispersion scores, we inspect missing values on cognitive tests. In total, there were four missing values for composite scores and dispersion scores on attention and three missing values for composite

scores and dispersion scores on executive function. Hence, 100 participants were included in the ISD-At analysis and 101 participants in the ISD-EF analysis. To detect univariate outliers, we used a cut-off of  $\pm 3.29$  standard deviations, because scores between -3.29 and 3.29 represent 99.9% of the normal population (Field, 2017). Scores that exceeded this cut-off, but that were not explained by an error during the evaluation and appeared to belong to the distribution, were transformed to represent a score of 3.29 standard deviations. This reduced the inflated influence of outliers on the results but allows for a representative distribution of the variables (Tabachnick, Fidell, & Ullman, 2007). In total, we changed three scores on biomarker measures, three on cognitive composite scores and three on dispersion scores. Univariate normality of the variables was then confirmed by visual inspection and by Kline's criteria (Kline & Santor, 1999). Multivariable outliers, detected with the Mahalanobis distance, were excluded from the analysis. One participant was excluded from analyses on ISD-EM, ISD-WM, ISD-PS and ISD-La and two participants were excluded from analyses on ISD-EF and ISD-At.

There was no multicollinearity problem: correlations between variables were all below  $r = .6$ , each variance inflation factor (VIF) was below 10, the average VIF was not substantially greater than one and tolerance was higher than .2 (Field, 2017). Assumptions of multivariate normality, linearity, homoscedasticity and residual normality were respected according to visual inspection. However, for more robust results, we choose to perform bootstrapping in addition to hierarchical regressions (Field, 2017). This method permits a greater level of confidence in our results since it does not rely on the assumption of multivariate normality. Bootstrapping was conducted with the bias-corrected and accelerated bootstrap intervals with 1,000 iterations and 95% confidence intervals.

## Results

### AD Biomarkers Association with Dispersion

Only two dispersion scores showed a significant relation with one of the biomarkers: ISD-EM and ISD-EF. For ISD-EM, the second step of the first regression was significant ( $R^2 = .12$ ,  $\Delta R^2 = .11$ ,  $F(3,96) = 3.85$ ,  $p = .012$ ). Among the biomarkers, WMH was the only predictor of ISD-EM ( $\beta = .20$ ,

$\beta_{\text{standardized}} = .33, p < .001$ , bootstrap confidence intervals = .09 – .32). Hence, the ISD-EM score would increase of .33 for each additional standard deviation on the WMH scale.

For ISD-EF, the first step in the first regression was significant ( $R^2 = .11, \Delta R^2 = .11, F(3,95) = 3.82, p = .012$ ) and the second step was also considered significant ( $R^2 = .18, \Delta R^2 = .07, F(3,92) = 2.62, p = .056$ ). In the first step, age was the only predictor ( $\beta = .03, \beta_{\text{standardized}} = .30, p = .016$ , bootstrap confidence intervals = .01 – .05). In the second step, age ( $\beta = .02, \beta_{\text{standardized}} = .27, p = .05$ , bootstrap confidence intervals = .00 – .04) and WMH ( $\beta = .16, \beta_{\text{standardized}} = .25, p = .010$ , bootstrap confidence intervals = .03 – .30) were predictors. Thus, for each additional year gained, the ISD-EF score increases by .02, and a rise of one standard deviation on the WMH scale leads to an increase of .25 on the ISD-EF score.

In a second regression, we controlled for the level cognitive performance (i.e., if the individual performed well on the cognitive tests). The association between ISD-EM and WMH remained significant. Indeed, in this second regression, the third step was the only significant one ( $R^2 = .13, \Delta R^2 = .09, F(3,95) = 3.31, p = .023$ ) and WMH still remained the sole predictor of ISD-EM ( $\beta = .18, \beta_{\text{standardized}} = .31, p = .002$ , bootstrap confidence intervals = .08 – .30). Hence, an increase of one standard deviation on the CHIPS scale would result in an increase of .33 on the ISD-EM score independently of age, education level, sex and episodic memory performance.

For ISD-EF, the relation with age and WMH was no longer significant after controlling for executive function performance. Indeed, in the second regression, only the second step was significant ( $R^2 = .26, \Delta R^2 = .19, F(1,94) = 24.73, p < .000$ ) and executive functions performances was the only predictor ( $\beta = -.26, \beta_{\text{standardized}} = -.50, p < .001$ , bootstrap confidence interval = -.40 – -.13). A decrease of one standard deviation on the executive function composite score leads to an increase of .50 on the ISD-EF score. Hence, the relation between age and WMH to ISD-EF is not independent of performance levels.

## Discussion

High cognitive dispersion has been reported in healthy older adults who experience greater cognitive decline (Salthouse & Soubelet, 2014) and has been identified as a potential marker of conversion to dementia (Holtzer et al., 2008). However, little is known about the possible underlying mechanisms causing this dispersion. One way of addressing the question is by examining AD biomarkers that are found in healthy older adults. A $\beta$  burden, WMH (a proxy of vascular dysfunction) and cortical thinning are surrogates of AD pathology and are quite prevalent in healthy older adults. Thus, the impact of AD biomarkers on cognition was studied specifically by examining whether cognitive dispersion was associated with the presence of A $\beta$  burden, WMH and cortical thinning. Dispersion was examined both within and across a range of cognitive functions.

Overall, our results do not indicate that cognitive dispersion in normal aging is associated with the presence of AD biomarkers. There was an absence of relationship between A $\beta$  burden and dispersion in the current study. This is in line with another recent study which found a lack of association between dispersion and A $\beta$  burden at autopsy in a sample combining healthy older adults, MCI and AD (Malek-Ahmadi et al., 2017). This same study, however, found that neurofibrillary tangles (NFT), a hallmark of AD associated with the presence of tau protein (LaPoint et al., 2017; Mak et al., 2018), were associated with across-domain dispersion in these same groups of participants. In contrast, cortical thinning in the current study was not associated with dispersion in our group of healthy older participants. A possible explanation may be that cortical thinning reflects an indirect measure of neurodegeneration, which may occur at later stages of AD evolution, in contrast to NFT. Thus, NFT may represent a more sensitive measure in detecting associations with cognitive performance. Along this line, a recent study showed that a high tau protein load, assessed by PET-Scan, was associated with lower cognitive performance across different stages of AD (preclinical, prodromal and dementia), but cortical thinning was only associated with cognition in more severe stages of AD (Ossenkoppele et al., 2019). In support of this view, the relation between cortical thinning and worsening cognition in healthy older adults has been inconsistently found (Fjell & Walhovd, 2010; Ziegler et al., 2010).

On the other hand, in the current study, WMH were related to dispersion in healthy older adults. More specifically, WMH were associated with cognitive dispersion in executive functions and episodic memory independently of age, sex and years of education. Considering that WMH was the only biomarker associated with dispersion, the relation between dispersion and brain pathology may be nonspecific to AD. Indeed, WMH are found in a large portion of healthy older adults (Zhuang, Chen, He, & Cai, 2018) and in other neurocognitive disorders such as vascular dementia (Gootjes et al., 2004), and the specific role of vascular pathology in the pathogenesis of AD remains unclear. This interpretation is consistent with the results of Holtzer et al., (2008) which showed that dispersion was a risk factor of dementia (AD and vascular dementia) and that dispersion was sensitive to dementia regardless of subtypes. Therefore, more research is needed to establish whether there is a link between cognitive dispersion and specific dementia biomarkers.

Regarding the finding that WMH were associated with cognitive dispersion in executive functions (ISD-EF) and episodic memory (ISD-EM), it can be considered that the underlying impaired process is mainly executive. These results are consistent with the hypothesis that the efficiency of executive control processes fluctuates over time and that greater dispersion may reflect this reduction in executive control in healthy older adults (West, Murphy, Armilio, Craik, & Stuss, 2002). A high level of fluctuation in cognitive performance may arise from difficulties in maintaining one's cognitive resources on tasks during the evaluation session. Accordingly, the variation in response times (RT) within a task was found to be greater in patients with frontal lesions, lesions which typically affect executive control abilities (Stuss, Murphy, Binns, & Alexander, 2003). In addition, variability in RT during an inhibition task has been associated with increased activation in cerebral regions such as the middle frontal areas, the right inferior parietal regions and thalamic regions (Bellgrove, Hester, & Garavan, 2004), possibly reflecting the deployment of compensatory brain mechanisms. In this current study, the fact that WMH have been generally related to executive functioning impairment (Kloppenborg et al., 2014) would be in line with the idea that dispersion is a proxy of executive control. Another indication that ISD-EF may reflect executive control is the fact that the level of performance on executive function tasks, which draw on a strong executive control component, predicted the ISD-EF score. Thus,



ISD-EF and executive functioning may rely on a similar cognitive process which may be executive control. The association found between ISD-EM, executive control and dispersion may be explained by the fact that the EM score was based on delayed free recall scores, a cognitive process which relied in part on effortful retrieval memory processes, or executive aspects of memory processing (Guichart-Gomez & Hahn, 2016). Hence, ISD-EM could reflect executive control when applied in episodic memory retrieval tasks. WMH may thus alter the integrity of effortful, executive-based memory retrieval mechanisms. Specific memory subtest performance in future studies may help to better understand the relative contribution of “pure” memory processes vs. executive processes in explaining cognitive dispersion.

Our study has several limitations. First of all, we used a cross-sectional design. Longitudinal studies are needed to assess whether dispersion scores may contribute to predicting future conversion to MCI or AD. Another limitation is that our group was composed only of normal older individuals. Including patients with MCI and AD may increase variability both in terms of cognitive performance and biomarker levels.

In conclusion, this study shows that cognitive dispersion in specific cognitive domains such as episodic memory and executive functions was associated with the presence of WMH in a group of normal older persons. However, cognitive dispersion was not associated with A $\beta$  deposition or cortical thinning in AD signature regions (a surrogate of neurodegeneration). These results taken together do not support the view that cognitive dispersion in normal aging is associated specifically with AD pathology. However, they indicate that WMH, a marker of vascular pathology that plays a still poorly understood role in the pathogenesis of AD and other dementias such as vascular dementia, contribute to dispersion in episodic memory and executive function performance in normal aging.

### **Acknowledgments**

This work was supported by a grant from the Institute of Aging and the Canadian Institutes of Health Research. The first author (MML) was also financed by a doctoral training grand from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS).

### **Author Contributions**

M.M.L., S.J., C.B., and H.C. were responsible for conception and design of the study. M.M.L., M.J., P.S.D., S.J., and G.T.V. contributed to data acquisition and statistical analysis, and J.N., S.J., H.C., C.V., and C.B. were responsible for MRI/PET preprocessing and interpretation. M.M.L., G.T.V. and S.J. contributed to drafting the manuscript.

### **Declaration of Interest**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

## References

- Anderson, E. D., Wahoske, M., Huber, M., Norton, D., Li, Z., Kosciak, R. L., . . . Gleason, C. E. (2016). Cognitive variability—A marker for incident MCI and AD: An analysis for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *4*, 47-55. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.05.003>
- Ardila, A. (2007). Normal aging increases cognitive heterogeneity: Analysis of dispersion in WAIS-III scores across age. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*(8), 1003-1011. doi:10.1016/j.acn.2007.08.004
- Bakkour, A., Morris, J. C., & Dickerson, B. C. (2009). The cortical signature of prodromal AD. *Regional thinning predicts mild AD dementia*, *72*(12), 1048-1055. doi:10.1212/01.wnl.0000340981.97664.2f
- Bellgrove, M. A., Hester, R., & Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*, *42*(14), 1910-1916. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.007>
- Bocti, C., Swartz, R. H., Gao, F.-Q., Sahlas, D. J., Behl, P., & Black, S. E. (2005). A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke*, *36*(10), 2126-2131.
- Buczyłowska, D., & Petermann, F. (2016). Age-related differences and heterogeneity in executive functions: analysis of NAB executive functions module scores. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *31*(3), 254-262.
- Buczyłowska, D., & Petermann, F. (2018). Intraindividual Variability in Executive Function Performance in Healthy Adults: Cross-Sectional Analysis of the NAB Executive Functions Module. *Frontiers in Psychology*, *9*(329). doi:10.3389/fpsyg.2018.00329
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., . . . Rosas, H. D. (2009). The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral cortex*, *19*(3), 497-510.

- Dickerson, B. C., & Wolk, D. A. (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*, *78*(2), 84-90. doi:10.1212/WNL.0b013e31823efc6c
- Dupont, P. S., Bock, C., Joannette, M., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2020). Amyloid burden and white matter hyperintensities mediate age-related cognitive differences. *Neurobiology of Aging*, *86*, 16-26. doi:https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.025
- Field, A. (2017). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics: North American edition*: Sage.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. J. R. N. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *21*(3), 187-221.
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*(2), 137-147. doi:10.1136/jnnp.66.2.137
- Gleason, C. E., Norton, D., Anderson, E. D., Wahoske, M., Washington, D. T., Umucu, E., . . . Asthana, S. (2018). Cognitive Variability Predicts Incident Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Comparable to a Cerebrospinal Fluid Biomarker. *Journal of Alzheimer's Disease*, *61*, 79-89. doi:10.3233/JAD-170498
- Gootjes, L., Teipel, S. J., Zebuhr, Y., Schwarz, R., Leinsinger, G., Scheltens, P., . . . Hampel, H. (2004). Regional Distribution of White Matter Hyperintensities in Vascular Dementia, Alzheimer's Disease and Healthy Aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*(2), 180-188. doi:10.1159/000079199
- Guichart-Gomez, É., & Hahn, V. (2016). *Guide de diagnostic neuropsychologique: Troubles neurocognitifs et comportementaux des maladies neurodégénératives*: De Boeck supérieur.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, *29*(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hayden, K. M., Reed, B. R., Manly, J. J., Tommet, D., Pietrzak, R. H., Chelune, G. J., . . . Jones, R. N. (2011). Cognitive decline in the elderly: an analysis of population heterogeneity. *Age and ageing*, *40*(6), 684-689.

- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, *80*(14), 1341-1348.
- Holtzer, R., Verghese, J., Wang, C., Hall, C. B., & Lipton, R. B. (2008). Within-person across-neuropsychological test variability and incident dementia. *JAMA*, *300*(7), 823-830.
- Hultsch, D. F., & MacDonald, S. W. (2004). Intraindividual variability in performance as a theoretical window onto cognitive aging. *New frontiers in cognitive aging*, 65-88.
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of neurology*, *71*(6), 765-775. doi:10.1002/ana.22628
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Weigand, S. D. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, *12*(2), 207-216.
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2017). Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral  $\beta$ -amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50–95 years: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, *16*(6), 435-444. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30077-7
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., . . . Group, a. t. A. B. S. (2015). Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. *JAMA*, *313*(19), 1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668
- Kälin, A. M., Pflüger, M., Gietl, A. F., Riese, F., Jäncke, L., Nitsch, R. M., & Hock, C. (2014). Intraindividual variability across cognitive tasks as a potential marker for prodromal Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(147). doi:10.3389/fnagi.2014.00147
- Kliegel, M., & Sliwinski, M. (2004). MMSE Cross-Domain Variability Predicts Cognitive Decline in Centenarians. *Gerontology*, *50*(1), 39-43. doi:10.1159/000074388
- Kline, R. B., & Santor, D. A. (1999). Principles & practice of structural equation modelling. *Canadian Psychology*, *40*(4), 381.

- Kloppenborg, R. P., Nederkoorn, P. J., Geerlings, M. I., & van den Berg, E. (2014). Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*, *82*(23), 2127-2138.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Estrada, S. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *55*(3), 306-319.
- Koran, M. E. I., Wagener, M., & Hohman, T. J. (2017). Sex differences in the association between AD biomarkers and cognitive decline. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(1), 205-213. doi:10.1007/s11682-016-9523-8
- Koscik, R. L., Berman, S. E., Clark, L. R., Mueller, K. D., Okonkwo, O. C., Gleason, C. E., . . . Johnson, S. C. (2016). Intraindividual Cognitive Variability in Middle Age Predicts Cognitive Impairment 8–10 Years Later: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *22*(10), 1016-1025. doi:10.1017/S135561771600093X
- LaPoint, M. R., Chhatwal, J. P., Sepulcre, J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Schultz, A. P. (2017). The association between tau PET and retrospective cortical thinning in clinically normal elderly. *Neuroimage*, *157*, 612-622. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.05.049
- Logan, J., Fowler, J. S., Volkow, N. D., Ding, Y. S., Wang, G.-J., & Alexoff, D. L. (2001). A Strategy for Removing the Bias in the Graphical Analysis Method. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *21*(3), 307-320. doi:10.1097/00004647-200103000-00014
- Mak, E., Bethlehem, R. A. I., Romero-Garcia, R., Cervenka, S., Rittman, T., Gabel, S., . . . O'Brien, J. T. (2018). In vivo coupling of tau pathology and cortical thinning in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, *10*, 678-687. doi:10.1016/j.dadm.2018.08.005
- Malek-Ahmadi, M., Lu, S., Chan, Y., Perez, S. E., Chen, K., & Mufson, E. J. (2017). Cognitive Domain Dispersion Association with Alzheimer's Disease Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, *58*, 575-583. doi:10.3233/JAD-161233

- Mella, N., Fagot, D., & de Ribaupierre, A. (2016). Dispersion in cognitive functioning: Age differences over the lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *38*(1), 111-126. doi:10.1080/13803395.2015.1089979
- Mortamais, M., Artero, S., & Ritchie, K. (2013). Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. *International Review of Psychiatry*, *25*(6), 686-698.
- 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. doi:10.1080/13825585.2015.1041450
- Ossenkoppele, R., Smith, R., Ohlsson, T., Strandberg, O., Mattsson, N., Insel, P. S., . . . Hansson, O. (2019). Associations between tau, A $\beta$ , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, *92*(6), e601-e612.
- 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.
- Qi, X., Tang, H., Luo, Q., Ding, B., Chen, J., Cui, P., . . . Ma, J. (2019). White Matter Hyperintensities Predict Cognitive Decline: A Community-Based Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *46*(4), 383-388.
- Rabbitt, P. (2011). Between-individual variability and interpretation of associations between neurophysiological and behavioral measures in aging populations: Comment on Salthouse (2011). *Psychological Bulletin*, *137*(5), 785-789. doi:10.1037/a0024580
- Rowe, C. C., Bourgeat, P., Ellis, K. A., Brown, B., Lim, Y. Y., Mulligan, R., . . . Villemagne, V. L. (2013). Predicting Alzheimer disease with  $\beta$ -amyloid imaging: Results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. *Annals of neurology*, *74*(6), 905-913. doi:10.1002/ana.24040
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., . . . Fischl, B. (2004). Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cerebral cortex*, *14*(7), 721-730. doi:10.1093/cercor/bhh032

- Salthouse, T. A., & Soubelet, A. (2014). Heterogeneous ability profiles may be a unique indicator of impending cognitive decline. *Neuropsychology, 28*(5), 812.
- Seo, E. H., Park, W. Y., & Choo, I. H. (2017). Structural MRI and Amyloid PET Imaging for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Psychiatry investigation, 14*(2), 205-215. doi:10.4306/pi.2017.14.2.205
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A., & Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain, 126*(11), 2363-2380. doi:10.1093/brain/awg237
- Tabachnick, B. G., Fidell, L. S., & Ullman, J. B. (2007). *Using multivariate statistics* (Vol. 5): Pearson Boston, MA.
- Tanner-Eggen, C., Balzer, C., Perrig, W. J., & Gutbrod, K. (2015). The neuropsychological assessment of cognitive deficits considering measures of performance variability. *Archives of Clinical Neuropsychology, 30*(3), 217-227.
- Vaughan, L., Leng, I., Dagenbach, D., Resnick, S. M., Rapp, S. R., Jennings, J. M., . . . Coker, L. H. (2013). Intraindividual variability in domain-specific cognition and risk of mild cognitive impairment and dementia. *Current gerontology and geriatrics research, 2013*. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/495793>
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Machulda, M., Lowe, V. J., . . . Jack, C. R. (2016). Effect of intellectual enrichment on AD biomarker trajectories. *Longitudinal imaging study, 86*(12), 1128-1135. doi:10.1212/wnl.0000000000002490
- Wardlaw, J. M., Valdés Hernández, M. C., & Muñoz-Maniega, S. (2015). What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *Journal of the American Heart Association, 4*(6), 001140-001140. doi:10.1161/JAHA.114.001140
- West, R., Murphy, K. J., Armilio, M. L., Craik, F. I., & Stuss, D. T. (2002). Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. *Brain and cognition, 49*(3), 402-419.
- Wisdom, N. M., Mignogna, J., & Collins, R. L. (2012). Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Archives of Clinical Neuropsychology, 27*(4), 389-397.



Zhuang, F.-J., Chen, Y., He, W.-B., & Cai, Z.-Y. (2018). Prevalence of white matter hyperintensities increases with age. *Neural regeneration research*, *13*(12), 2141-2146. doi:10.4103/1673-5374.241465

Ziegler, D. A., Piguet, O., Salat, D. H., Prince, K., Connally, E., & Corkin, S. (2010). Cognition in healthy aging is related to regional white matter integrity, but not cortical thickness. *Neurobiology of Aging*, *31*(11), 1912-1926. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.015>



## Appendix

**Table 2**

*Composition of cognitive composite scores and dispersion scores*

Cognitive domains	Sub-tests
Episodic memory (ISD-EM)	Delayed Free Recall, Logical Memory (WMS-III) Delayed Free Recall (RAVLT)
Working memory (ISD-WM)	Digit Span and Arithmetic subtests (WAIS-IV)
Executive functions (ISD-EF)	Trail Making Test: Number-Letter switching (D-KEFS) Perseverative Responses (WCST)
Language (ISD-L)	Vocabulary (WAIS-IV) Information (WAIS-IV) Total Free Recall (BNT, 30-items version) Phonological and semantic verbal fluencies (90 sec)
Attention (ISD-A)	Omissions (CPT-II) Concentration performance (D2 Test of Attention)
Processing speed (ISD-PS)	Coding and Symbol Search (WAIS-IV) Trail Making Test: Motor speed (D-KEFS)
Visuospatial abilities (ISD-VS)	Block Design and Matrix Reasoning (WAIS-IV) Total correct responses (JOLO)

*Note.* Table adapted from Dupont et al., 2020. ISD-EM = Individual standard deviation for episodic memory. ISD-WM = Individual standard deviation for working memory. ISD-EF = Individual standard deviation for executive functioning. ISD-L = Individual standard deviation for language. ISD-A = Individual standard deviation for attention. ISD-PS = Individual standard deviation for processing speed. ISD-VS = Individual standard deviation for visuospatial abilities. WMS-III = Wechsler Memory Scale 3rd Edition. RAVLT = Rey Auditory Learning Test. WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale 4th Edition. D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System. WCST = Wisconsin Card Sorting Test. BNT = Boston Naming Test. CPT-II = Conners' Continuous Performance Test 2nd Edition. JOLO = Benton Judgment of Line Orientation.

## Chapitre 4 – DISCUSSION GÉNÉRALE

### Rappel des objectifs et synthèse des résultats

La proportion d'individus âgés dans le monde est en augmentation constante (World Health Organisation, 2015). Ce vieillissement de la population entraîne des changements sur le plan familial, social et économique, notamment parce qu'il se manifeste par un plus grand nombre d'individus en perte d'autonomie (World Health Organization, 2018). Il est particulièrement important de mieux comprendre le vieillissement cognitif, puisque les atteintes cognitives sont une cause importante de ces pertes d'autonomies (Agüero-Torres, Thomas, Winblad, & Fratiglioni, 2002; Borson, 2010). Il est toutefois difficile d'évaluer le déclin cognitif en raison de la variabilité importante que l'on retrouve entre les individus âgés ainsi que la variabilité de performance chez un même individu dans un ou plusieurs domaines de la cognition (Ardila, 2007; Buczyłowska & Petermann, 2016; Rabbitt, 2011; Tanner-Eggen et al., 2015; Wisdom et al., 2012). Ces formes de variabilités cognitives sont encore mal comprises.

Certains auteurs suggèrent que cette hétérogénéité sur le plan du fonctionnement cognitif des personnes âgées en bonne santé pourrait être un marqueur du vieillissement pathologique. En effet, certains profils cognitifs et une plus forte dispersion ont été associés à un risque accru de développer une démence (Holtzer et al., 2008; Zammit, Muniz-Terrera, et al., 2019). Il serait donc possible que certains aspects de l'hétérogénéité cognitive du vieillissement normal soient associés à la pathologie Alzheimer, qui représente de loin le type de démence le plus fréquent (World Health Organization, 2017). La confirmation de cette hypothèse nécessite d'établir s'il existe un lien entre l'hétérogénéité cognitive du vieillissement normal et les biomarqueurs précoces d'une démence. Quelques études portant sur des échantillons composés de personnes âgées normales (PAN) et de populations cliniques ont déjà montré que l'hétérogénéité cognitive inter-individuelle et intra-individuelle était associée à un plus grand risque de présenter de la neuropathologie au décès (Malek-Ahmadi et al., 2017; Zammit, Hall, et al., 2019). Néanmoins, aucune étude n'a encore investigué l'association directe de l'hétérogénéité cognitive et des biomarqueurs de démence in vivo dans le vieillissement normal spécifiquement. L'objectif de

cette thèse est donc de caractériser l'hétérogénéité cognitive du vieillissement normal et d'évaluer si elle est associée aux biomarqueurs de démence de manière in vivo. Plus spécifiquement, nous nous sommes concentrés sur trois biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (MA) : les plaques bêta-amyloïdes ( $\beta$ A), les hyperintensités de la substance blanche (HSB) et l'amincissement cortical. Le premier article porte sur l'hétérogénéité inter-individuelle et le deuxième article porte sur l'hétérogénéité intra-individuelle dans le vieillissement normal.

Pour ces deux articles, 104 PAN ont complété des tests psychométriques évaluant sept fonctions cognitives : la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, le langage, l'attention, la vitesse de traitement de l'information et les habiletés visuospatiales. Elles ont également passé une IRM structurale, permettant de quantifier d'une part les HSB et d'autre part l'amincissement cortical, ainsi qu'un examen PIB-TEP permettant d'évaluer la charge amyloïde.

### **Synthèse des résultats du premier article**

Le premier article de cette thèse s'est penché sur la relation entre les biomarqueurs de la MA et le vieillissement cognitif normal, plus spécifiquement sur l'hétérogénéité cognitive inter-individuelle et ses relations avec les plaques  $\beta$ A, les HSB et l'amincissement cortical. L'objectif était, dans un premier temps, de caractériser, par une approche guidée par les données, les différents profils cognitifs qui ressortent dans un échantillon de PAN. Dans un deuxième temps, nous voulions explorer les liens entre ces profils cognitifs et la présence de biomarqueurs de la MA. Nos hypothèses étaient qu'il y aurait un minimum de trois profils cognitifs distincts parmi le groupe de PAN et que le profil avec les performances cognitives les plus faibles serait associé à la présence d'une quantité plus importante de biomarqueurs de la MA, soit une plus grande charge amyloïde, plus d'HSB et moins d'épaisseur corticale. Pour tester nos hypothèses, nous avons utilisé des analyses de regroupement afin d'identifier des profils sur la base des performances cognitives de l'échantillon. Par la suite, grâce à une MANCOVA, nous avons comparé ces profils en lien avec la présence de biomarqueurs, et ce, en contrôlant pour l'âge et le nombre d'années de scolarité.

Notre première hypothèse a été confirmée. En effet, trois profils cognitifs ont été retrouvés dans l'échantillon de PAN. Environ la moitié de l'échantillon (53%) présentait un profil de performances

cognitives au-dessus de la moyenne des autres participants. Plus du tiers (38%) de l'échantillon avait un profil de performances globalement dans la moyenne et une minorité (9%) exprimait un profil de performance généralement sous la moyenne du groupe. Les trois profils se distinguaient par leurs performances en vitesse de traitement de l'information, en attention, en mémoire de travail, en fonctionnement exécutif et en langage.

Notre deuxième hypothèse a été partiellement confirmée. Tout d'abord, nos analyses ont effectivement montré que les individus ayant un profil cognitif plus faible que la moyenne présentaient plus de biomarqueurs de la MA que les individus exprimant l'un des deux autres profils cognitifs, et ce, en contrôlant pour l'âge et la scolarité. Seules la charge  $\beta$ A et les HSB étaient associées à l'appartenance aux profils cognitifs : les individus dans le profil sous la moyenne présentaient une plus forte charge amyloïde et plus d'HSB que les deux autres profils et cet effet était indépendant de l'âge et du niveau de scolarité. Les deux autres profils ne se distinguaient pas entre eux quant à la présence de ces deux biomarqueurs. Pour ce qui est de l'amincissement cortical, les trois profils étaient identiques.

Pris globalement, ces résultats montrent que différents profils cognitifs émergent au sein d'un groupe de participants âgés, reflétant ainsi l'hétérogénéité cognitive du vieillissement normal. Nos résultats montrent également que les PAN ayant le profil cognitif le plus faible sont ceux ayant des biomarqueurs de la MA en plus grande quantité. Les deux autres profils cognitifs retrouvés étaient associés à des niveaux équivalents de biomarqueurs. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études montrant que les individus âgés présentant un profil de performances cognitives globalement plus faibles étaient plus à risque de développer une démence et de présenter des biomarqueurs de la MA au décès (Zammit, Hall, et al., 2019; Zammit, Muniz-Terrera, et al., 2019). Notre étude montre néanmoins que ce ne sont pas tous les biomarqueurs de la MA qui sont associés à cette hétérogénéité cognitive.

### **Synthèse des résultats du deuxième article**

Toujours dans le contexte d'étudier la relation entre les biomarqueurs de la MA et le vieillissement cognitif normal, le deuxième article portait spécifiquement sur la dispersion, une mesure de l'hétérogénéité intra-individuelle définie comme la variabilité du niveau de

performance à travers diverses tâches cognitives lors d'une même évaluation. Nous avons évalué la dispersion à travers l'ensemble des domaines cognitifs (inter-domaines) et au sein de chacun des domaines (intra-domaine). Notre hypothèse était qu'un plus grand degré de dispersion chez un groupe de participants âgés cognitivement normaux serait associé à plus de plaques  $\beta$ A, d'HSB et d'amincissement cortical. Pour tester cette hypothèse, nous avons calculé des écarts-types individuels sur l'ensemble des domaines cognitifs évalués (dispersion inter-domaines) et pour chaque domaine cognitif unique (dispersion intra-domaines). Par la suite, nous avons analysé le lien entre ces mesures de dispersion et les biomarqueurs, en contrôlant pour l'âge, le niveau de scolarité et le niveau de performance aux tâches cognitives, en utilisant des régressions hiérarchiques.

Notre hypothèse a globalement été infirmée. En effet, la majorité des mesures de dispersion n'était reliée à aucun biomarqueur. Seules les dispersions en mémoire épisodique et en fonctionnement exécutif étaient reliées aux HSB. Deux constats peuvent être faits par rapport à ces résultats. Premièrement, comme précisé dans l'article, ces deux types de dispersion peuvent être considérés, dans une certaine mesure, comme reflétant le contrôle exécutif. Ainsi, une plus forte fluctuation dans le déploiement du contrôle exécutif serait associée à une présence accrue d'HSB. Deuxièmement, ce résultat fait douter d'un lien spécifique entre la dispersion et la MA. Par exemple, Holtzer et al. (2008) ont établi que le lien entre la dispersion et la démence vasculaire était relativement similaire au lien entre la dispersion et la démence de type Alzheimer, suggérant que la dispersion est associée à un processus commun à ces deux démences. Il est probable que le lien entre la dispersion cognitive et la MA soit indirect et passerait par une explication vasculaire. En effet, les HSB étant reliés à la santé vasculaire (Wardlaw et al., 2013), il serait possible qu'un haut niveau de dispersion dans des tâches associées au contrôle exécutif soit représentatif d'un fonctionnement cérébrovasculaire sous-optimal. De plus, le dysfonctionnement cérébrovasculaire est un facteur de risque bien connu de la MA (Kivipelto et al., 2005) et est altéré très précocement dans le décours temporel de la maladie (Iturria-Medina et al., 2016). Il est aussi pertinent de noter qu'environ 22% des démences sont des démences mixtes, c'est-à-dire la coexistence de neuropathologie Alzheimer et cérébrovasculaire chez un même patient répondant aux critères globaux de la démence (Custodio et al., 2017). Ainsi, la

dispersion en contrôle exécutif pourrait être le signe clinique du dysfonctionnement vasculaire présent dans la MA. Pour l'instant, cependant, nos résultats sont insuffisants pour confirmer cette hypothèse.

## **Implications théoriques**

L'objectif général de cette thèse était de déterminer si l'hétérogénéité cognitive du vieillissement cognitif normal était associée à la présence accrue de biomarqueurs de la MA que sont la charge amyloïde, les HSB et l'amincissement cortical chez des PAN. En particulier, nous nous attendions à ce que les biomarqueurs de la MA soient associés à un profil cognitif plus faible et à une plus forte dispersion. Nos deux études montrent que les biomarqueurs de la MA ne sont que partiellement associés à l'hétérogénéité cognitive dans le vieillissement normal. Ainsi, il pourrait être plausible que certains éléments de l'hétérogénéité cognitive que l'on retrouve chez des personnes cognitivement saines soient attribuables à la présence précoce de la pathologie Alzheimer. Néanmoins, ce n'est pas l'ensemble des mesures de l'hétérogénéité cognitive qui semble associé à des indices de vieillissement pathologique.

### **Hétérogénéités cognitives : différentes implications des biomarqueurs**

Concernant l'hétérogénéité inter-individuelle, nous avons identifié un profil présentant à la fois des performances cognitives globalement plus faibles que la moyenne de l'échantillon, une charge amyloïde plus élevée et plus d'HSB. Comme ce profil est associé à deux biomarqueurs de la MA, il pourrait être plus à risque que les autres profils cognitifs de développer ultérieurement une démence de type Alzheimer (DTA). En effet, les plaques  $\beta$ A sont caractéristiques du développement de la MA, elles représentent un marqueur relativement spécifique de cette démence et elles constituent un facteur de risque important au développement de la MA (Seo et al., 2017; Thal & Braak, 2005). Deuxièmement, les HSB sont un facteur de risque au développement de plusieurs types de démences, dont la MA (Gootjes et al., 2004; Park et al., 2015; Yoshita et al., 2006). Troisièmement, de faibles performances dans une combinaison de domaines cognitifs sont un bon prédicteur de la conversion vers la MA (Bastin & Salmon, 2014). Ainsi, bien que certains individus ne développeront peut-être jamais une DTA, il est possible que ce profil demeure toutefois plus à risque que les autres profils d'évoluer vers une démence. Il



ressort par ailleurs que le fonctionnement sous-optimal de ce profil ne reflète pas uniquement l'effet normal de la sénescence, puisque l'appartenance aux profils cognitifs était plus fortement prédite par les biomarqueurs de la MA, donc par la neuropathologie, que par l'effet de l'âge. Ainsi, la caractérisation de l'hétérogénéité cognitive inter-individuelle pourrait contribuer à mieux identifier les individus qui sont à risque de développer plus tard une DTA. L'hétérogénéité cognitive inter-individuelle demeure donc un phénomène pertinent à prendre en compte dans notre compréhension de l'évolution préclinique de la MA.

Ce lien entre l'hétérogénéité cognitive et le vieillissement pathologique n'apparaît pas aussi fort lorsque le phénomène de la dispersion est étudié. En effet, notre étude a montré que, de manière générale, la dispersion n'est pas reliée aux biomarqueurs de la MA, puisqu'aucune mesure de dispersion n'est associée aux plaques  $\beta$ A et à l'amincissement cortical, et que seules deux mesures de dispersion, soit la dispersion en mémoire épisodique et en fonctionnement exécutif, sont associées aux HSB. Ainsi, nos résultats semblent indiquer que la dispersion est généralement une caractéristique normale du vieillissement. Cette interprétation est cohérente avec certaines études qui ont montré que la variation de performances dans les tâches psychométriques est très commune chez les adultes en santé (Binder et al., 2009; Heyanka, Holster, & Golden, 2013). Par exemple, dans un échantillon de 1 250 adultes en santé ayant complété le Weschler Memory Scale III, 44.6% de l'échantillon avait au moins un score s'écartant d'un écart-type de la moyenne de l'échantillon (Crawford, Garthwaite, & Gault, 2007), une variation qui augmente le niveau de dispersion. De plus, statistiquement, de plus hauts niveaux de dispersion seraient retrouvés chez les gens ayant globalement des performances au-dessus de la moyenne (Binder et al., 2009). Cela supporte la conceptualisation de la dispersion comme un phénomène normal et non représentatif d'une atteinte à l'intégrité du fonctionnement cognitif, puisqu'un haut score de dispersion serait plus fréquent chez les adultes qui réussissent bien les tâches que chez les individus éprouvant des difficultés. Outre cette réalité statistique, plusieurs facteurs externes, comme les erreurs de mesures dans les tests ou l'administration, et facteurs internes, telles la fatigue, l'inattention ou l'humeur, peuvent contribuer à gonfler les niveaux de dispersion (Binder et al., 2009). Ainsi, ces éléments viennent contaminer notre interprétation clinique de la

dispersion, camouflant le potentiel impact des biomarqueurs de la MA sur la dispersion cognitive des PAN.

En résumé, certaines dimensions de l'hétérogénéité cognitive des PAN, telles que la dispersion, pourraient faire partie intégrante du vieillissement dit normal. Par ailleurs, d'autres éléments de l'hétérogénéité cognitive, tels que la présence d'un profil de performances cognitives globalement plus faibles que la moyenne du groupe, pourraient, de par son lien avec les biomarqueurs de la MA, refléter une phase de transition entre un vieillissement normal et un vieillissement pathologique. Ces résultats illustrent la complexité des liens entre le vieillissement cognitif normal et la présence des biomarqueurs, ce qui contribue à la difficulté de conceptualisation de la frontière entre le vieillissement cognitif normal et pathologique.

### **Frontière entre vieillissement cognitif normal et pathologique**

La transition entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique est généralement considérée comme étant séparée en trois phases : le vieillissement normal, le trouble cognitif léger (TCL) et la démence. Le TCL est défini globalement par des faiblesses cognitives plus importantes que ce qui est attendu pour l'âge sur le plan de la mémoire et du fonctionnement cognitif, une plainte subjective d'une diminution des performances cognitives rapportée par l'individu ou par un proche et une préservation de l'autonomie au quotidien (Albert et al., 2011). Dans la première étude de cette thèse, puisque le TCL était un critère d'exclusion, le profil cognitif le plus faible pourrait représenter des individus se situant entre le vieillissement cognitif normal et le TCL, puisque leurs performances cognitives demeuraient globalement en deçà des performances du reste du groupe. De plus, ce groupe présentait une quantité non négligeable de plaques  $\beta$ A et d'HSB, facteurs de risque au développement d'une démence.

L'étude de la neuropathologie de la MA demeure d'ailleurs une façon privilégiée d'étudier la phase préclinique (asymptomatique) de la démence. Dans le cas de la MA, l'accumulation de protéine  $\beta$ A et le dysfonctionnement cérébrovasculaire seraient les deux biomarqueurs les plus précoces dans l'émergence de la maladie (Iturria-Medina et al., 2016; Jack et al., 2013). Ensuite suivrait l'accumulation de dégénérescences neurofibrillaires (marqueur Tau), qui entrainerait de la neurodégénérescence (Braak & Braak, 1995; Jack et al., 2013), puis des altérations de l'intégrité

structurale du cerveau, notamment un amincissement de l'épaisseur corticale dans certaines régions cérébrales (Dickerson et al., 2009). Ainsi, l'amincissement cortical serait plus tardif dans la progression de la MA que la survenue des plaques  $\beta$ A et le dysfonctionnement vasculaire. Considérant que nos participants se situent dans les limites de la cognition normale, même si certains participants ont une charge amyloïde et vasculaire plus importante, il est concevable que l'amincissement cortical ne soit pas encore présent, car celui-ci survient en aval et pourrait ne se manifester que plus tardivement (par exemple au stade du TCL). Cela pourrait expliquer pourquoi les trois profils de PAN ne différaient pas au niveau de leur épaisseur corticale.

La progression des biomarqueurs de la MA est globalement associée aux stades cliniques de la maladie (continuum entre un stade préclinique asymptomatique et celui de la démence) (Bertens, Knol, Scheltens, & Visser, 2015; Vemuri et al., 2009). Cependant, cette relation entre la neurobiologie et les signes cliniques n'est pas parfaite. Par exemple, il est estimé que seulement 55% des individus ayant un TCL auraient une charge amyloïde cliniquement significative (Okello et al., 2009). De plus, entre 8% et 45% des PAN présentaient des signes neuropathologiques de la MA à l'autopsie, même s'ils étaient cognitivement sains de leur vivant (Jellinger & Attems, 2013). Ainsi, il existe des divergences entre la présentation clinique et la présentation neuropathologique de la MA. Une récente étude d'envergure s'est d'ailleurs penchée sur la part des neuropathologies dans l'explication du déclin cognitif chez les PAN (Wilson, Wang, Yu, Bennett, & Boyle, 2020) : elle a montré que, pour environ un tiers de l'échantillon, le déclin cognitif global de personnes âgées sans démence n'était pas associé à la présence post-mortem de neuf biomarqueurs (plaques neuritiques, plaques diffuses, enchevêtrements neurofibrillaires, corps de Lewy, sclérose hippocampique, protéine TDP-43, infarctus chroniques graves, sclérose artériolaire et l'angiopathie amyloïde cérébrale). Ce même groupe de chercheurs avait également constaté que l'implication de la neuropathologie dans le déclin cognitif était très variable d'un individu à l'autre (Boyle et al., 2018). Par exemple, la neuropathologie associée à la MA pouvait expliquer entre 22% et 100% du déclin cognitif en fonction de l'individu. Une étude plus ancienne de cette équipe suggérait que le déclin cognitif qui n'est pas expliqué par la présence de neuropathologie serait associé à une plus forte symptomatologie dépressive, plus d'isolement social et une moins grande implication dans des activités physiques ou cognitives (Yu et al., 2015).

Ainsi, une vision trop centrée sur la neuropathologie pourrait sous-estimer d'autres facteurs importants associés au déclin cognitif chez les PAN tels la génétique, la santé physique, la santé psychologique et le style de vie.

La neuropathologie ne serait donc pas le seul facteur permettant de mieux comprendre la frontière entre le vieillissement cognitif normal et pathologique. À titre illustratif, nous nous attarderons sur certains facteurs de style de vie et leurs effets modulateurs de l'impact des biomarqueurs sur le déclin cognitif. Par exemple, une étude a montré que l'effet néfaste des plaques  $\beta$ A sur la mémoire épisodique était notable chez des PAN ayant uniquement terminé des études secondaires ou collégiales, mais qu'il n'était plus significatif chez des PAN détenant un diplôme universitaire (Joannette et al., 2019). Ce genre de résultats s'inscrit dans le concept de réserve cognitive. La réserve cognitive se définirait par la capacité active du cerveau à tolérer les effets des changements cérébraux associés à l'âge, ou à des pathologies, en réduisant leurs impacts sur les symptômes cliniques (Arenaza-Urquijo, Wirth, & Chételat, 2015; Stern, 2002). De ce fait, pour une symptomatologie clinique similaire, les individus ayant une bonne réserve cognitive présenteront plus de neuropathologies que des individus ayant une réserve cognitive plus faible (Arenaza-Urquijo et al., 2015). Les mécanismes de la réserve cognitive sont encore mal compris, mais impliqueraient la mise en place d'adaptations neuronales telles que le recrutement de réseaux neuronaux supplémentaires, la priorisation de réseaux neuronaux préservés ou l'utilisation de stratégies cognitives alternatives et multiples (Arenaza-Urquijo et al., 2015; Opdebeeck, Martyr, & Clare, 2016; Stern, 2002). En plus de réduire l'impact de la neuropathologie sur la cognition, la réserve cognitive pourrait aussi contribuer à réduire la propagation de la pathologie cérébrale. Par exemple, des études animales montrent qu'un environnement enrichi réduirait l'accumulation de plaques  $\beta$ A (Costa et al., 2007; Lazarov et al., 2005). La réserve cognitive pourrait donc avoir un impact neuroprotecteur avant que la maladie ne s'installe et aurait aussi des effets compensatoires lorsque la neuropathologie se développe (Arenaza-Urquijo et al., 2015). Par conséquent, la réserve cognitive est une variable importante à considérer dans les études futures afin de mieux comprendre la frontière entre le vieillissement cognitif normal et pathologique.

La réserve cognitive est un construit théorique qui ne peut être mesuré qu'indirectement (Arenaza-Urquijo et al., 2015). Plusieurs éléments du style de vie sembleraient refléter une bonne réserve cognitive, notamment un plus haut niveau de scolarité, un emploi cognitivement exigeant ou la pratique d'activités de loisirs cognitifs comme la lecture ou les échecs (Opdebeeck et al., 2016). Ces éléments, au même titre que les biomarqueurs de la MA, pourraient donc contribuer à l'hétérogénéité du vieillissement normal. Par exemple, certaines études sur la caractérisation des profils cognitifs du vieillissement normal ont montré que les profils aux performances généralement supérieures à la moyenne de l'échantillon étaient associés à une plus haute scolarisation (Foss et al., 2009; Paulo et al., 2011; Ylikoski et al., 1999). Cette thèse s'est principalement intéressée aux biomarqueurs de la MA afin de caractériser l'hétérogénéité cognitive du vieillissement normal et d'établir un lien avec des facteurs de risque du vieillissement pathologique. L'une de nos variables contrôle, soit le nombre d'années de scolarité, est souvent utilisée comme une mesure de réserve cognitive. Nos résultats indiquent que cette mesure n'était pas significativement associée aux profils cognitifs ni à la dispersion. Les recherches futures devront considérer de plus en plus d'autres variables liées au style de vie qui pourraient expliquer les divergences fréquemment observées entre la présence de neuropathologie et le fonctionnement cognitif.

## **Implications cliniques**

Bien que cette thèse s'inscrive dans un courant de recherche fondamentale, nous pouvons en dégager certaines implications cliniques. Cette thèse, dans son ensemble, permet, dans un premier temps, de caractériser un phénomène peu connu et souvent sous-estimé : celui de l'hétérogénéité dans le vieillissement cognitif. Dans un contexte clinique, par exemple dans le cadre de l'évaluation neurologique et neuropsychologique de la personne âgée, les cliniciens ont parfois tendance à considérer le vieillissement cognitif normal comme une entité stable et homogène. Bien qu'étant des experts du vieillissement pathologique, les cliniciens, très souvent, connaissent somme toute peu le fonctionnement cognitif de la personne âgée en bonne santé. Les résultats de cette thèse montrent qu'il peut exister des différences entre les individus âgés d'une part, et au sein des différentes fonctions cognitives chez un même individu âgé d'autre

part, même si le fonctionnement cognitif demeure dans les limites de la normale. De plus, nos résultats montrent que le fonctionnement cognitif d'un sous-groupe de la population âgée est influencé par la présence de biomarqueurs de la MA, biomarqueurs qui ne sont pas utilisés habituellement dans un contexte clinique du fait de leur coût et de leur faible accessibilité. Ce constat souligne la nécessité d'envisager le fait que certains individus âgés puissent être sur une trajectoire de vieillissement pathologique, même s'ils se situent dans les limites de la normale ou s'ils ne répondent pas encore aux critères cliniques du TCL. Dans un contexte clinique, notamment dans le cadre de l'évaluation neuropsychologique, il faut demeurer conscient du fait qu'il existe dans la MA, et dans d'autres types de maladies neurodégénératives, une longue phase silencieuse de développement durant laquelle les manifestations cognitives ne demeurent que très faiblement perceptibles. Le développement de la discipline devra passer par une meilleure identification des facteurs qui permettent de mieux identifier et prédire la possibilité de développer plus tard une démence. Enfin, nos résultats soulignent la nécessité de considérer des facteurs tels que l'éducation, mais aussi d'autres facteurs de style de vie ou de santé, qui pourraient jouer un rôle majeur dans la présentation clinique.

Une meilleure caractérisation de l'hétérogénéité dans le vieillissement cognitif normal en lien avec les biomarqueurs de la MA pourrait aussi contribuer à l'avancement des connaissances dans le domaine du développement de traitements contre la MA. En effet, l'une des hypothèses concernant l'inefficacité actuelle des traitements contre la MA est que les individus participants aux essais cliniques se situent déjà dans une phase trop avancée de la maladie sur le plan clinique et neuropathologique, avec des lésions et une atrophie qui sont trop importantes et irréversibles, et qui ne peuvent ainsi pas être résorbées par les interventions pharmacologiques ou les vaccins. Il a ainsi été suggéré de réaliser des essais thérapeutiques avec des individus en santé, mais présentant des signes neuropathologiques de la MA en combinaison à des anomalies subtiles de la cognition (Rafii & Aisen, 2019). En d'autres mots, selon cette piste de recherche prometteuse, plus les interventions sont effectuées précocement dans le décours de la maladie, meilleures sont les perspectives de traitement. Une meilleure compréhension du vieillissement cognitif normal sera alors très aidante pour identifier les individus dans cette zone « à risque » et qui pourraient être ciblés pour des essais pharmaceutiques. De plus, une meilleure compréhension du

vieillessement cognitif normal pourrait être aussi utile pour détecter l'effet subtil des médicaments sur la cognition et ainsi valider l'efficacité du traitement (Cummings et al., 2016).

Selon une perspective semblable, la prise en charge très précoce chez des individus âgés « à risque » pourrait représenter une approche prometteuse sur le plan de l'intervention cognitive, tel que les programmes d'intervention cognitive (p. ex., MEMO pour l'intervention de la mémoire chez la personne âgée (Belleville et al., 2018)) ou encore des programmes de prévention multidimensionnelle misant sur la santé cardiovasculaire, cognitive, sociale et sur l'alimentation, compatible avec les ressources cognitives de l'individu. Par exemple, la pratique régulière d'activité physique (Quigley, MacKay-Lyons, & Eskes, 2020), une vie sociale riche (Evans, Martyr, Collins, Brayne, & Clare, 2019) ou l'absence de trouble de l'humeur durant la vie (Kuring, Mathias, & Ward, 2020) sont reconnues comme réduisant les risques de déclin cognitif ou de survenue d'une démence. De plus, la participation à un programme d'entraînement physique, une amélioration de l'alimentation, la prise en charge de la santé vasculaire et la pratique d'activités cognitivement exigeantes pourraient être des leviers d'intervention et contribuer à prévenir le déclin cognitif des PAN (Chen et al., 2020; Livingston et al., 2020; Mewborn, Lindbergh, & Miller, 2017; Saito, Yamamoto, & Ihara, 2019; Serrano-Pozo & Growdon, 2019). Considérant l'importance de ces facteurs de santé physique, psychologique et de style de vie sur la cognition des PAN et leurs rôles dans le développement d'une démence, il serait primordial de les considérer dans des perspectives d'intervention futures.

De plus, une meilleure compréhension du vieillissement cognitif normal pourrait permettre de lutter contre les stéréotypes négatifs liés au vieillissement et à la démence (Adam, Joubert, & Missotten, 2013), ainsi qu'éduquer les personnes qui travaillent avec les PAN quant au fonctionnement cognitif de ces dernières, ce qui pourrait diminuer les comportements de pathologisation du vieillissement (Ben-David, Malkin, & Erel, 2018; Levy, 2016). Éduquer et informer les PAN et les intervenants que le vieillissement cognitif est hétérogène pourrait également rassurer les PAN quant à leur état de santé cognitif. En effet, les PAN peuvent parfois être anxieuses par rapport à leurs facultés cognitives et hypervigilantes aux premiers signes potentiels de la MA, signes largement véhiculés par les médias et la société. Cette anxiété peut alors se traduire en plainte cognitive, en sentiment de honte ou en une perte de confiance en ses

capacités (Parikh, Troyer, Maione, & Murphy, 2016). Une meilleure connaissance des profils cognitifs retrouvés dans le vieillissement normal pourrait ainsi servir à rassurer, voire normaliser, la perte normale de l'efficacité cognitive avec l'âge et diminuer les affects négatifs vécus par les PAN (Parikh et al., 2016).

Le premier article de cette thèse a également mis en évidence un profil de performances cognitives au-dessus de la moyenne de l'échantillon. Ce profil ne présentait pas moins de biomarqueurs que le profil globalement dans la moyenne, mais avait de meilleures performances cognitives. Il est possible que le profil aux performances supérieures soit associé à certains facteurs protecteurs, par exemple à un style de vie favorisant la santé cognitive. Identifier ces facteurs de protection dans de futures études pourrait contribuer à mieux caractériser ce sous-groupe de la population âgée.

## **Limites méthodologiques et pistes futures**

Certains aspects méthodologiques des études de cette thèse présentent des limitations. Premièrement, la taille de l'échantillon aurait pu réduire la puissance statistique des analyses. Cela pourrait potentiellement expliquer que les profils cognitifs de performance sous la moyenne et dans moyenne de l'échantillon ne diffèrent pas quant à leurs performances en mémoire épisodique. Il est également vraisemblable de croire que la composition de notre échantillon ne soit pas tout à fait représentative de la population de PAN générale. Par exemple, notre échantillon est majoritairement composé de femmes, ce qui est très souvent le cas en recherche. Cela est cohérent avec le fait que les femmes âgées sont généralement plus enclines à participer à des activités communautaires et sociales que les hommes âgés (Naud, Généreux, Bruneau, Alauzet, & Levasseur, 2019; Tomioka, Kurumatani, & Hosoi, 2017). De plus, les femmes, ayant une espérance de vie supérieure aux hommes dans les pays développés (Clark & Peck, 2012; Schünemann, Strulik, & Trimborn, 2017), constituent un pourcentage plus important que les hommes de la population âgée. Cette inégalité pourrait avoir un impact sur les résultats, puisque les facteurs de protection et les facteurs de risque au développement d'une démence ne sont pas exactement les mêmes chez les hommes et les femmes; le risque de développer une MA étant notamment accru chez les femmes (Mielke, Vemuri, & Rocca, 2014). Une autre particularité de



notre échantillon est qu'il est probablement composé d'individus ayant une meilleure santé physique et cognitive que la population générale, une problématique courante dans les recherches en vieillissement (Mody et al., 2008). En effet, la simple participation au projet de recherche nécessite d'avoir les capacités cognitives et physiques de se déplacer au centre de recherche, d'être en mesure de bien comprendre la nature du projet de recherche et d'accepter de réaliser une évaluation neuropsychologique approfondie. Cette particularité de notre échantillon pourrait d'ailleurs être l'une des pistes explicatives du fait que 53% de l'échantillon présentait un profil cognitif supérieur à la moyenne de l'échantillon alors que, dans d'autres études similaires, la majorité des participants présentent habituellement un profil cognitif plutôt dans la moyenne (Foss et al., 2009; Mitrushina et al., 1995; Paulo et al., 2011; Thaler et al., 2013). Une autre limite de cette thèse concerne la nature transversale des études. En effet, afin de vérifier l'idée selon laquelle certains profils cognitifs ou certaines mesures de dispersion pourraient constituer des facteurs de risque au développement ultérieurement d'une DTA, il serait primordial de suivre les participants sur une longue période afin d'identifier si certaines mesures de l'hétérogénéité cognitive permettent de prédire un déclin cognitif plus rapide, voire pathologique. Des études longitudinales sont donc nécessaires pour établir ce lien entre l'hétérogénéité cognitive et le vieillissement pathologique. Enfin, une dernière limite potentielle et piste de recherche future de notre étude est qu'il existe de nombreux autres biomarqueurs de la MA, voire d'autres types de démences, tels les récents marqueurs TEP de la protéine tau ou encore une diminution du métabolisme cérébral (Reitz & Mayeux, 2014). Ceci est à l'image des travaux récents de l'équipe du Dr David Bennett aux États-Unis (Wilson et al., 2020) qui représentent des études avec des moyens considérables (l'étude de Wilson et al. inclut plus de 1000 participants). Nos travaux contribuent néanmoins à améliorer notre compréhension des relations entre certains biomarqueurs in vivo de la MA et l'hétérogénéité cognitive dans le vieillissement normal. Ainsi, malgré ces limites, les résultats de cette thèse ouvrent la porte à des perspectives de recherche futures intéressantes.

## Conclusion

L'objectif principal de cette thèse était de mieux comprendre le fonctionnement cognitif normal en lien avec la présence des biomarqueurs de la MA. Nous nous sommes principalement intéressés à l'hétérogénéité cognitive, l'un des aspects les moins bien compris du fonctionnement cognitif du vieillissement normal. Concernant l'hétérogénéité inter-individuelle, notre étude a retrouvé trois profils cognitifs typiquement observés dans le vieillissement normal, soit un profil de performances cognitives supérieures à la moyenne de l'échantillon, un profil où les performances sont généralement dans la moyenne et un dernier profil, minoritaire, où les performances sont globalement sous la moyenne. Ce dernier profil, contrairement aux deux autres, était associé à une plus forte charge amyloïde et à une plus grande présence d'HSB, deux biomarqueurs de la MA. Pour ce qui est de l'hétérogénéité intra-individuelle, la majorité des mesures de dispersion cognitive n'était pas associée aux biomarqueurs de la MA : seules les mesures de dispersion associées à la mémoire épisodique et aux fonctions exécutives étaient positivement associées aux HSB. Ainsi, cette thèse permet de mieux caractériser la nature de la variabilité inter et intra individuelle que l'on retrouve dans le vieillissement cognitif normal et de mieux expliquer comment la présence de certains biomarqueurs de la MA peut contribuer à cette hétérogénéité. À plus long terme, une meilleure compréhension de la frontière entre le vieillissement cognitif normal et pathologique pourrait avoir des implications plus directes sur la santé des personnes âgées. Cela pourrait également permettre de cibler les individus les plus à risque et qui seraient susceptibles de bénéficier de traitements précoces contre la MA. Néanmoins, pour l'instant, des études longitudinales seront nécessaires pour mieux définir les différents aspects du vieillissement cognitif et de l'hétérogénéité cognitive, qui sont prédicteurs de la démence.

## Références bibliographiques

- Adam, S., Joubert, S., & Missotten, P. (2013). L'âgisme et le jeunisme: conséquences trop méconnues par les cliniciens et chercheurs!. *Revue de neuropsychologie*, 5(1), 4-8.
- Agüero-Torres, H., Thomas, V. S., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2002). The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. *J Clin Epidemiol*, 55(10), 1007-1012. doi:10.1016/s0895-4356(02)00461-4
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Petersen, R. C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's dementia* 7(3), 270-279.
- Allen, D. N., & Goldstein, G. (2013). *Cluster Analysis in Neuropsychological Research*: Springer.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Anstey, K. J., & Low, L.-F. (2004). Normal cognitive changes in aging. *Australian Family Physician*, 33(10), 783.
- Ardila, A. (2007). Normal aging increases cognitive heterogeneity: Analysis of dispersion in WAIS-III scores across age. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(8), 1003-1011. doi:10.1016/j.acn.2007.08.004
- Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., & Chételat, G. (2015). Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 134.
- Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : a meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 6, 108-121.
- Bastin, C., & Salmon, E. J. (2014). Early neuropsychological detection of Alzheimer's disease. *European journal of clinical nutrition*, 68(11), 1192-1199.

- Beason-Held, L. L., Goh, J. O., An, Y., Kraut, M. A., O'Brien, R. J., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2013). Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *33*(46), 18008-18014. doi:10.1523/JNEUROSCI.1402-13.2013
- Bella, R., Cantone, M., Lanza, G., Ferri, R., Vinciguerra, L., Puglisi, V., . . . Pennisi, G. (2016). Cholinergic circuitry functioning in patients with vascular cognitive impairment – no dementia. *Brain Stimulation*, *9*(2), 225-233. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.09.013>
- Belleville, S., Hudon, C., Bier, N., Brodeur, C., Gilbert, B., Grenier, S., . . . Gauthier, S. (2018). MEMO+: efficacy, durability and effect of cognitive training and psychosocial intervention in individuals with mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(4), 655-663.
- Ben-David, B. M., Malkin, G., & Erel, H. (2018). Ageism and neuropsychological tests. In *Contemporary perspectives on ageism* (pp. 277-297): Springer, Cham.
- Benton, A. L., Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1981). Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *3*(1), 33-42. doi:10.1080/01688638108403111
- Bertens, D., Knol, D. L., Scheltens, P., & Visser, P. J. (2015). Temporal evolution of biomarkers and cognitive markers in the asymptomatic, MCI, and dementia stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(5), 511-522. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.1754>
- Binder, L. M., Iverson, G. L., & Brooks, B. L. (2009). To err is human: "Abnormal" neuropsychological scores and variability are common in healthy adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(1), 31-46.
- Bocti, C., Swartz, R. H., Gao, F.-Q., Sahlas, D. J., Behl, P., & Black, S. E. (2005). A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke*, *36*(10), 2126-2131.
- Borson, S. (2010). Cognition, aging, and disabilities: conceptual issues. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, *21*(2), 375-382. doi:10.1016/j.pmr.2010.01.001

- Boyle, P. A., Yu, L., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2018). Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Annals of neurology*, *83*(1), 74-83.
- Braak, H., & Braak, E. J. N. o. a. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *16*(3), 271-278.
- Brothers, H. M., Gosztyla, M. L., & Robinson, S. R. (2018). The physiological roles of amyloid- $\beta$  peptide hint at new ways to treat Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, *10*, 118.
- Buczyłowska, D., & Petermann, F. (2016). Age-related differences and heterogeneity in executive functions: analysis of NAB executive functions module scores. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *31*(3), 254-262.
- Buczyłowska, D., & Petermann, F. (2018). Intraindividual Variability in Executive Function Performance in Healthy Adults: Cross-Sectional Analysis of the NAB Executive Functions Module. *Frontiers in Psychology*, *9*(329). doi:10.3389/fpsyg.2018.00329
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2011). Language and aging. In *The handbook of aging and cognition* (pp. 381-451): Psychology Press.
- Burnham, S. C., Bourgeat, P., Doré, V., Savage, G., Brown, B., Laws, S., . . . Villemagne, V. L. (2016). Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, *15*(10), 1044-1053. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30125-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30125-9)
- Busovaca, E., Zimmerman, M. E., Meier, I. B., Griffith, E. Y., Grieve, S. M., Korgaonkar, M. S., . . . behavior. (2016). Is the Alzheimer's disease cortical thickness signature a biological marker for memory? *Brain imaging*, *10*(2), 517-523.
- Carlson, M. C., Hasher, L., Connelly, S. L., & Zacks, R. T. (1995). Aging, distraction, and the benefits of predictable location. *Psychology aging, Neuropsychology, and Cognition*, *10*(3), 427.
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of educational psychology*, *54*(1), 1.

- Caughie, C., Bean, P., Tiede, P., Cobb, J., McFarland, C., & Hall, S. (2020). Dementia Worry and Neuropsychological Performance in Healthy Older Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*. doi:<https://doi.org/10.1093/arclin/acia057>
- Chang, F., Patel, T., & Schulz, M. E. (2015). The "Rising Tide" of dementia in Canada: What does it mean for pharmacists and the people they care for? *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC*, 148(4), 193-199. doi:10.1177/1715163515588107
- Chen, F. T., Etnier, J. L., Chan, K. H., Chiu, P. K., Hung, T. M., & Chang, Y. K. (2020). Effects of Exercise Training Interventions on Executive Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*.
- Cheng, C. P.-W., Cheng, S.-T., Tam, C. W.-C., Chan, W.-C., Chu, W. C.-W., & Lam, L. C.-W. (2018). Relationship between cortical thickness and neuropsychological performance in normal older adults and those with mild cognitive impairment. *Aging disease*, 9(6), 1020.
- Clark, R., & Peck, B. M. (2012). Examining the Gender Gap in Life Expectancy: A Cross-National Analysis, 1980–2005. *Social Science Quarterly*, 93(3), 820-837. doi:10.1111/j.1540-6237.2012.00881.x
- Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M.-J., Gauthier, S., & Belleville, S. (2015). Patterns of Cognitive Decline Prior to Dementia in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47, 901-913. doi:10.3233/JAD-142910
- Costa, A. S., Dogan, I., Schulz, J. B., & Reetz, K. (2019). Going beyond the mean: Intraindividual variability of cognitive performance in prodromal and early neurodegenerative disorders. *The Clinical Neuropsychologist*, 33(2), 369-389.
- Costa, D. A., Cracchiolo, J. R., Bachstetter, A. D., Hughes, T. F., Bales, K. R., Paul, S. M., . . . Potter, H. (2007). Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiology of Aging*, 28(6), 831-844. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.04.009>
- Craik, F. I. M., & Rose, N. S. (2012). Memory encoding and aging: A neurocognitive perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1729-1739. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.007>

- Crane, P. K., Carle, A., Gibbons, L. E., Insel, P., Mackin, R. S., Gross, A., . . . Harvey, D. (2012). Development and assessment of a composite score for memory in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Brain imaging behavior* 6(4), 502-516.
- Cras, P., Smith, M. A., Richey, P. L., Siedlak, S. L., Mulvihill, P., & Perry, G. (1995). Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, 89(4), 291-295. doi:10.1007/BF00309621
- Crawford, J. R., Garthwaite, P. H., & Gault, C. B. (2007). Estimating the percentage of the population with abnormally low scores (or abnormally large score differences) on standardized neuropsychological test batteries: a generic method with applications. *Neuropsychology*, 21(4), 419. doi:<https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.4.419>
- Cummings, J., Aisen, P. S., DuBois, B., Frölich, L., Jack, C. R., Jones, R. W., . . . Scheltens, P. (2016). Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimer's research therapy*, 8(1), 39. doi:<https://doi.org/10.1186/s13195-016-0207-9>
- Custodio, N., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., Bardales, Y., & Valeriano-Lorenzo, L. (2017). Mixed dementia: A review of the evidence *Dementia & Neuropsychologia*, 11, 364-370.
- Danckert, S. L., & Craik, F. I. (2013). Does aging affect recall more than recognition memory? *Psychology and Aging*, 28(4), 902.
- De la Torre, J. (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke*, 33(4), 1152-1162.
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., . . . Rosas, H. D. (2009). The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral cortex*, 19(3), 497-510.
- Dickerson, B. C., & Wolk, D. A. (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*, 78(2), 84-90. doi:10.1212/WNL.0b013e31823efc6c

- Dupont, P. S., Bocti, C., Joannette, M., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2020). Amyloid burden and white matter hyperintensities mediate age-related cognitive differences. *Neurobiology of Aging*, *86*, 16-26. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.025>
- Evans, I. E., Martyr, A., Collins, R., Brayne, C., & Clare, L. (2019). Social isolation and cognitive function in later life: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *70*(s1), S119-S144.
- Fjell, A. M., Grydeland, H., Krogstad, S. K., Amlie, I., Rohani, D. A., Ferschmann, L., . . . Due-Tønnessen, P. (2015). Development and aging of cortical thickness correspond to genetic organization patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(50), 15462-15467.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. J. R. N. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *21*(3), 187-221.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., . . . Fischl, B. (2009). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral cortex*, *19*(9), 2001-2012.
- Fleischman, D. A., Leurgans, S., Arfanakis, K., Arvanitakis, Z., Barnes, L. L., Boyle, P. A., . . . Bennett, D. A. (2014). Gray-matter macrostructure in cognitively healthy older persons: associations with age and cognition. *Brain Structure Function*, *219*(6), 2029-2049.
- Foss, M. P., Formigheri, P., & Speciali, J. G. (2009). Heterogeneity of cognitive aging in Brazilian normal elderly. *Dementia & Neuropsychologia*, *3*(4), 344-351.
- Frisoni, G. B. (2012). Biomarker trajectories across stages of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *8*(6), 299-300. doi:10.1038/nrneuro.2012.81
- Gootjes, L., Teipel, S. J., Zebuhr, Y., Schwarz, R., Leinsinger, G., Scheltens, P., . . . Hampel, H. (2004). Regional Distribution of White Matter Hyperintensities in Vascular Dementia, Alzheimer's Disease and Healthy Aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*(2), 180-188. doi:10.1159/000079199
- Gouvernement du Québec. (2018). *Les aînés du Québec: Quelques données récentes*. Direction des communications



- Gubbels Bupp, M. R. (2015). Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cellular Immunology*, 294(2), 102-110. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.02.002>
- Guichart-Gomez, É., & Hahn, V. (2016). *Guide de diagnostic neuropsychologique: Troubles neurocognitifs et comportementaux des maladies neurodégénératives*: De Boeck supérieur.
- Han, L., Gill, T. M., Jones, B. L., & Allore, H. G. (2016). Cognitive aging trajectories and burdens of disability, hospitalization and nursing home admission among community-living older persons. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences Medical Sciences*, 71(6), 766-771.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-186.
- Hayden, K. M., Reed, B. R., Manly, J. J., Tommet, D., Pietrzak, R. H., Chelune, G. J., . . . Jones, R. N. (2011). Cognitive decline in the elderly: an analysis of population heterogeneity. *Age and ageing*, 40(6), 684-689.
- He, W., Goodkind, D., & Kowal, P. R. (2016). An aging world: 2015.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2003). Alzheimer Disease in the US Population: Prevalence Estimates Using the 2000 Census. *Archives of Neurology*, 60(8), 1119-1122. doi:10.1001/archneur.60.8.1119 %J Archives of Neurology
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341-1348.
- Herrup, K. J. N. n. (2015). The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. 18(6), 794-799.
- Heyanka, D. J., Holster, J. L., & Golden, C. J. (2013). Intraindividual neuropsychological test variability in healthy individuals with high average intelligence and educational attainment. *International Journal of Neuroscience*, 123(8), 526-531. doi:10.3109/00207454.2013.771261

- Hilborn, J. V., Strauss, E., Hultsch, D. F., & Hunter, M. A. (2009). Intraindividual variability across cognitive domains: investigation of dispersion levels and performance profiles in older adults. *Journal of clinical experimental neuropsychology*, *31*(4), 412-424.
- Holland, G. J., Tanaka, K., Shigematsu, R., & Nakagaichi, M. (2002). Flexibility and Physical Functions of Older Adults: A Review. *Journal of Aging and Physical Activity*, *10*(2), 169. doi:10.1123/japa.10.2.169      10.1123/japa.10.2.169      10.1123/japa.10.2.169  
10.1123/japa.10.2.169
- Holtzer, R., Verghese, J., Wang, C., Hall, C. B., & Lipton, R. B. (2008). Within-person across-neuropsychological test variability and incident dementia. *JAMA*, *300*(7), 823-830.
- Hu, X., Gu, S., Sun, X., Gu, Y., Zhen, X., Li, Y., . . . Dong, H. (2019). Cognitive ageing trajectories and mortality of Chinese oldest-old. *Archives of gerontology geriatrics* *82*, 81-87.
- Huang, Q., & Tang, J. (2010). Age-related hearing loss or presbycusis. *European Archives of Otorhino-laryngology*, *267*(8), 1179-1191.
- Hultsch, D. F., & MacDonald, S. W. (2004). Intraindividual variability in performance as a theoretical window onto cognitive aging. *New frontiers in cognitive aging*, 65-88.
- Im, K., Lee, J.-M., Seo, S. W., Yoon, U., Kim, S. T., Kim, Y.-H., . . . Na, D. L. (2008). Variations in cortical thickness with dementia severity in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *436*(2), 227-231. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.032>
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Pérez, J. M., & Evans, A. C. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature communications*, *7*(1), 1-14.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Weigand, S. D. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, *12*(2), 207-216.
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2017). Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral  $\beta$ -amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50–95 years: a cross-

- sectional study. *The Lancet Neurology*, 16(6), 435-444.  
doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30077-7)
- Jansen, W. J., Ossenkuppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., . . . Alexander, M. (2015). Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2013). Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(1), 29-43.
- Joannette, M., Bocti, C., Dupont, P. S., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2019). Education as a Moderator of the Relationship Between Episodic Memory and Amyloid Load in Normal Aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(10), 1820-1826. doi:10.1093/gerona/glz235 %J The Journals of Gerontology: Series A
- Jonaitis, E. M., Kosciak, R. L., Clark, L. R., Ma, Y., Betthausen, T. J., Berman, S. E., . . . Van Hulle, C. A. (2019). Measuring longitudinal cognition: Individual tests versus composites. *Alzheimer's Dementia: Diagnosis, Assessment Disease Monitoring* 11, 74-84.
- Kälin, A. M., Pflüger, M., Gietl, A. F., Riese, F., Jäncke, L., Nitsch, R. M., & Hock, C. (2014). Intraindividual variability across cognitive tasks as a potential marker for prodromal Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 6(147). doi:10.3389/fnagi.2014.00147
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., . . . Nissinen, A. (2005). Obesity and Vascular Risk Factors at Midlife and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 62(10), 1556-1560. doi:10.1001/archneur.62.10.1556
- Kliegel, M., & Sliwinski, M. (2004). MMSE Cross-Domain Variability Predicts Cognitive Decline in Centenarians. *Gerontology*, 50(1), 39-43. doi:10.1159/000074388
- Kloppenborg, R. P., Nederkoorn, P. J., Geerlings, M. I., & van den Berg, E. (2014). Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*, 82(23), 2127-2138.

- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Estrada, S. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 55(3), 306-319.
- Koscik, R. L., Berman, S. E., Clark, L. R., Mueller, K. D., Okonkwo, O. C., Gleason, C. E., . . . Johnson, S. C. (2016). Intraindividual Cognitive Variability in Middle Age Predicts Cognitive Impairment 8–10 Years Later: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(10), 1016-1025. doi:10.1017/S135561771600093X
- Kuring, J., Mathias, J., & Ward, L. (2020). Risk of Dementia in persons who have previously experienced clinically-significant Depression, Anxiety, or PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, 274, 247-261. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.020>
- Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.-P., Hairston, I. S., Korade-Mirnic, Z., Lee, V. M. Y., . . . Sisodia, S. S. (2005). Environmental Enrichment Reduces A $\beta$  Levels and Amyloid Deposition in Transgenic Mice. *Cell*, 120(5), 701-713. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.015>
- Lee, S., Viqar, F., Zimmerman, M. E., Narkhede, A., Tosto, G., Benzinger, T. L., . . . Fox, N. C. (2016). White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Annals of neurology*, 79(6), 929-939.
- Levy, S. R. (2016). Toward Reducing Ageism: PEACE (Positive Education about Aging and Contact Experiences) Model. *The Gerontologist*, 58(2), 226-232. doi:10.1093/geront/gnw116 %J The Gerontologist
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2012). Neuropsychological assessment. 5th edn Oxford University Press. *Oxford, New York, ISBN, 10, 9780195395525*.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., . . . Cooper, C. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413-446.

- Malek-Ahmadi, M., Lu, S., Chan, Y., Perez, S. E., Chen, K., & Mufson, E. J. (2017). Cognitive Domain Dispersion Association with Alzheimer's Disease Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, *58*, 575-583. doi:10.3233/JAD-161233
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., . . . Bateman, R. J. (2010). Decreased clearance of CNS  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, *330*(6012), 1774-1774.
- McDowd, J., Hoffman, L., Rozek, E., Lyons, K. E., Pahwa, R., Burns, J., & Kemper, S. (2011). Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *25*(2), 210.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., . . . Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's dementia* *7*(3), 263-269.
- Mella, N., Fagot, D., & de Ribaupierre, A. (2016). Dispersion in cognitive functioning: Age differences over the lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *38*(1), 111-126. doi:10.1080/13803395.2015.1089979
- Mewborn, C. M., Lindbergh, C. A., & Miller, L. S. (2017). Cognitive interventions for cognitively healthy, mildly impaired, and mixed samples of older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Neuropsychology Review*, *27*(4), 403-439.
- Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clinical epidemiology*, *6*, 37-48. doi:10.2147/CLEP.S37929
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux. (2017). *Guide de mise en œuvre pour le déploiement des meilleures pratiques cliniques et organisationnelles dans les CISSS et les CIUSSS*. Québec: La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux.
- Mitrushina, M., Uchiyama, C., & Satz, P. (1995). Heterogeneity of cognitive profiles in normal aging: Implications for early manifestations of Alzheimer's disease. *Journal of clinical experimental neuropsychology*

17(3), 374-382.

- Mody, L., Miller, D. K., McGloin, J. M., Freeman, M., Marcantonio, E. R., Magaziner, J., & Studenski, S. (2008). Recruitment and retention of older adults in aging research. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(12), 2340-2348. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02015.x
- Murphy, M., & Levine III, H. (2010). Alzheimer's disease and the  $\beta$ -amyloid peptide. *J Alzheimers Dis*, 19(1), 311-323.
- Naud, D., G n reux, M., Bruneau, J.-F., Alauzet, A., & Levasseur, M. (2019). Social participation in older women and men: differences in community activities and barriers according to region and population size in Canada. *BMC Public Health*, 19(1), 1124. doi:10.1186/s12889-019-7462-1
- O'Neill, C., Anderton, B., Brion, J.-P., Anderton, B. H., Authelet, M., Dayanandan, R., . . . Pradier, L. (2001). *Neurofibrillary tangles and tau phosphorylation*. Paper presented at the Biochemical Society Symposia.
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., N gren, K., . . . Brooks, D. J. (2009). Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years. *Neurology*, 73(10), 754. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b23564
- 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. doi:10.1080/13825585.2015.1041450
- Paneni, F., Ca estro, C. D., Libby, P., Lüscher, T. F., & Camici, G. G. (2017). The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(15), 1952-1967.
- Parikh, P. K., Troyer, A. K., Maione, A. M., & Murphy, K. J. (2016). The impact of memory change on daily life in normal aging and mild cognitive impairment. *The Gerontologist*, 56(5), 877-885.
- Park, D., & Gutchess, A. (2006). The cognitive neuroscience of aging and culture. *Current directions in psychological science*, 15(3), 105-108.

- 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. doi:10.1037/0882-7974.17.2.299
- Park, H.-E., Park, I.-S., Oh, Y.-S., Yang, D.-W., Lee, K.-S., Choi, H.-S., . . . Kim, J.-S. (2015). Subcortical whiter matter hyperintensities within the cholinergic pathways of patients with dementia and parkinsonism. *Journal of the Neurological Sciences, 353*(1), 44-48. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.046>
- Parker, T. D., Cash, D. M., Lane, C. A., Lu, K., Malone, I. B., Nicholas, J. M., . . . Schott, J. M. (2020). Amyloid  $\beta$  influences the relationship between cortical thickness and vascular load. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 12*(1), e12022. doi:10.1002/dad2.12022
- Paulo, A. C., Sampaio, A., Santos, N. C., Costa, P. S., Cunha, P., Zihl, J., . . . Sousa, N. (2011). Patterns of cognitive performance in healthy ageing in northern Portugal: a cross-sectional analysis. *PloS one, 6*(9), e24553.
- Perry, E., Ziabreva, I., Perry, R., Aarsland, D., & Ballard, C. (2005). Absence of cholinergic deficits in “pure” vascular dementia. *Neurology, 64*(1), 132-133. doi:10.1212/01.Wnl.0000148591.63727.80
- Peters, K. R., Graf, P., Hayden, S., & Feldman, H. (2005). Neuropsychological Subgroups of Cognitively-Impaired-Not-Demented (CIND) Individuals: Delineation, Reliability, and Predictive Validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27*(2), 164-188. doi:10.1080/13803390490515496
- Preische, O., Schultz, S. A., Apel, A., Kuhle, J., Kaeser, S. A., Barro, C., . . . Dominantly Inherited Alzheimer, N. (2019). Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer’s disease. *Nature Medicine, 25*(2), 277-283. doi:10.1038/s41591-018-0304-3
- Qi, X., Tang, H., Luo, Q., Ding, B., Chen, J., Cui, P., . . . Ma, J. (2019). White Matter Hyperintensities Predict Cognitive Decline: A Community-Based Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences, 46*(4), 383-388.

- Quigley, A., MacKay-Lyons, M., & Eskes, G. (2020). Effects of Exercise on Cognitive Performance in Older Adults: A Narrative Review of the Evidence, Possible Biological Mechanisms, and Recommendations for Exercise Prescription. *Journal of Aging Research*, 2020.
- Rabbitt, P. (2011). Between-individual variability and interpretation of associations between neurophysiological and behavioral measures in aging populations: Comment on Salthouse (2011). *Psychological Bulletin*, 137(5), 785-789. doi:doi:10.1037/a0024580
- Rafii, M. S., & Aisen, P. S. (2019). Alzheimer's Disease Clinical Trials: Moving Toward Successful Prevention. *CNS Drugs*, 33(2), 99-106. doi:10.1007/s40263-018-0598-1
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 640-651. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Rheault, S., & Poirier, J. (2012). *Le vieillissement démographique : de nombreux enjeux à déchiffrer*. Québec: Institut de la statistique du Québec.
- Ricciarelli, R., & Fedele, E. (2017). The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease: it's time to change our mind. *Current Neuropharmacology*, 15(6), 926-935.
- Ritchie, K., Leibovici, D., Ledésert, B., & Touchon, J. (1996). A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 168(4), 470-476.
- Robert, L., & Labat-Robert, J. (2000). Aging of connective tissues: from genetic to epigenetic mechanisms. *Biogerontology*, 1(2), 123-131. doi:10.1023/A:1010048014925
- Rosano, C., Kuller, L. H., Chung, H., Arnold, A. M., Longstreth Jr, W. T., & Newman, A. B. (2005). Subclinical brain magnetic resonance imaging abnormalities predict physical functional decline in high-functioning older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 649-654.
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., . . . Darby, D. (2007). Imaging  $\beta$ -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718-1725.
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful aging. *The Gerontologist*, 37(4), 433-440.
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (2015). Successful aging 2.0: Conceptual expansions for the 21st century. *The Journals of Gerontology*, 70(4), 593-596.



- Saito, S., Yamamoto, Y., & Ihara, M. (2019). Development of a multicomponent intervention to prevent Alzheimer's disease. *Frontiers in neurology, 10*, 490.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review, 103*(3), 403.
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society, 16*(5), 754-760.
- Salthouse, T. A., Fristoe, N. M., Lineweaver, T. T., & Coon, V. E. (1995). Aging of attention: Does the ability to divide decline? *Memory & Cognition, 23*(1), 59-71. doi:10.3758/BF03210557
- Salthouse, T. A., Mitchell, D. R., Skovronek, E., & Babcock, R. L. (1989). Effects of adult age and working memory on reasoning and spatial abilities. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, Cognition* 15(3), 507.
- Salthouse, T. A., & Soubelet, A. (2014). Heterogeneous ability profiles may be a unique indicator of impending cognitive decline. *Neuropsychology, 28*(5), 812.
- Schaie, K. W. (1994). The course of adult intellectual development. *American psychologist, 49*(4), 304.
- Schünemann, J., Strulik, H., & Trimborn, T. (2017). The gender gap in mortality: How much is explained by behavior? *Journal of Health Economics, 54*, 79-90. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2017.04.002>
- Seo, E. H., Park, W. Y., & Choo, I. H. (2017). Structural MRI and Amyloid PET Imaging for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Psychiatry investigation, 14*(2), 205-215. doi:10.4306/pi.2017.14.2.205
- Serrano-Pozo, A., & Growdon, J. H. (2019). Is Alzheimer's disease risk modifiable? *Journal of Alzheimer's Disease, 67*(3), 795-819.
- Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J. P., Evans, A. C., Dorr, A. E., & Kabani, N. J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain, 129*(11), 2885-2893. doi:10.1093/brain/awl256
- Sperling, R. A., Karlawish, J., & Johnson, K. A. (2013). Preclinical Alzheimer disease—the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology, 9*(1), 54.

- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448–460. doi:<https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012.
- Tanner-Eggen, C., Balzer, C., Perrig, W. J., & Gutbrod, K. (2015). The neuropsychological assessment of cognitive deficits considering measures of performance variability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(3), 217-227.
- Terrera, G. M., Brayne, C., & Matthews, F. (2010). One size fits all? Why we need more sophisticated analytical methods in the explanation of trajectories of cognition in older age and their potential risk factors. *International psychogeriatrics*, 22(2), 291.
- Thal, D., & Braak, H. (2005). Post-mortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Der Pathologe*, 26(3), 201-213.
- Thaler, N. S., Scott, J. G., Duff, K., Mold, J., & Adams, R. L. (2013). RBANS cluster profiles in a geriatric community-dwelling sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(5), 794-807.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203-214. doi:[https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Tomioka, K., Kurumatani, N., & Hosoi, H. (2017). Age and gender differences in the association between social participation and instrumental activities of daily living among community-dwelling elderly. *BMC geriatrics*, 17(1), 99-99. doi:10.1186/s12877-017-0491-7
- Troyer, A. K., Leach, L., & Strauss, E. (2006). Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Aging, Neuropsychology, Cognition* 13(1), 20-35.
- Tuladhar, A. M., Reid, A. T., Shumskaya, E., de Laat, K. F., van Norden, A. G., van Dijk, E. J., . . . de Leeuw, F.-E. (2015). Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition. *Stroke*, 46(2), 425-432.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1, 381-403.

- Valdois, S., Joannette, Y., Poissant, A., Ska, B., & Dehaut, F. (1990). Heterogeneity in the cognitive profile of normal elderly. *Journal of clinical experimental neuropsychology* 12(4), 587-596.
- Van Beek, A. H. E. A., & Claassen, J. A. H. R. (2011). The cerebrovascular role of the cholinergic neural system in Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 537-542. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.047>
- Vandervoort, A. A. (2002). Aging of the human neuromuscular system. *Muscle and Nerve*, 25(1), 17-25. doi:10.1002/mus.1215
- Vaughan, L., Leng, I., Dagenbach, D., Resnick, S. M., Rapp, S. R., Jennings, J. M., . . . Coker, L. H. (2013). Intraindividual variability in domain-specific cognition and risk of mild cognitive impairment and dementia. *Current gerontology geriatrics research* 2013.
- Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., . . . Jack, C. R. (2009). MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects. *Diagnostic discrimination and cognitive correlations*, 73(4), 287-293. doi:10.1212/WNL.0b013e3181af79e5 %J Neurology
- Villeneuve, S., Reed, B. R., Madison, C. M., Wirth, M., Marchant, N. L., Kriger, S., . . . Jagust, W. J. (2014). Vascular risk and A $\beta$  interact to reduce cortical thickness in AD vulnerable brain regions. *Neurology*, 83(1), 40. doi:10.1212/WNL.0000000000000550
- Vonk, J. M., Rizvi, B., Lao, P. J., Budge, M., Manly, J. J., Mayeux, R., & Brickman, A. M. (2019). Letter and category fluency performance correlates with distinct patterns of cortical thickness in older adults. *Cerebral cortex*, 29(6), 2694-2700.
- Wardlaw, J. M., Smith, C., & Dichgans, M. (2019). Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology*, 18(7), 684-696.
- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., . . . Dichgans, M. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 12(8), 822-838. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)

- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Hallam, B. J., & Delis, D. C. (2005). Mental flexibility: age effects on switching. *Neuropsychology, 19*(3), 345.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2*(4), a006171.
- Wilson, R. S., Wang, T., Yu, L., Bennett, D. A., & Boyle, P. A. J. A. o. N. (2020). Normative cognitive decline in old age. *87*(6), 816-829.
- Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., Prina, A. M., Winblad, B., . . . Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia, 13*(1), 1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>
- Wisdom, N. M., Mignogna, J., & Collins, R. L. (2012). Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Archives of Clinical Neuropsychology, 27*(4), 389-397.
- Wood, J., Black, A. J. H. o. V. O., Volume Two: Instrumentation, & Correction, V. (2017). Visual changes with aging. *andbook of Visual Optics, Volume Two: Instrumentation Vision Correction*
- 20(40), 361.
- World Health Organisation. (2015). World report on ageing and health 2015. In: World Health Organisation.
- World Health Organization. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025.
- World Health Organization. (2018). Ageing and Health. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Xiong, C., Jasielec, M. S., Weng, H., Fagan, A. M., Benzinger, T. L., Head, D., . . . Buckles, V. (2016). Longitudinal relationships among biomarkers for Alzheimer disease in the Adult Children Study. *Neurology, 86*(16), 1499-1506.
- Ylikoski, R., Ylikoski, A., Keskivaara, P., Tilvis, R., Sulkava, R., & Erkinjuntti, T. (1999). Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risks for cognitive decline. *European Journal of Neurology, 6*(6), 645-652.

- Yoshita, M., Fletcher, E., Harvey, D., Ortega, M., Martinez, O., Mungas, D. M., . . . DeCarli, C. (2006). Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*, *67*(12), 2192-2198.
- Yu, L., Boyle, P. A., Segawa, E., Leurgans, S., Schneider, J. A., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2015). Residual decline in cognition after adjustment for common neuropathologic conditions. *Neuropsychology*, *29*(3), 335.
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, *42*, 180-192.
- Zammit, A. R., Hall, C. B., Bennett, D. A., Ezzati, A., Katz, M. J., Muniz-Terrera, G., & Lipton, R. B. (2019). Neuropsychological latent classes at enrollment and postmortem neuropathology. *Alzheimer's Dementia*, *15*(9), 1195-1207.
- Zammit, A. R., Hall, C. B., Katz, M. J., Muniz-Terrera, G., Ezzati, A., Bennett, D. A., & Lipton, R. B. (2018). Class-specific incidence of all-cause dementia and Alzheimer's disease: A latent class approach. *Journal of Alzheimer's Disease*, *66*(1), 347-357.
- Zammit, A. R., Muniz-Terrera, G., Katz, M. J., Hall, C. B., Ezzati, A., Bennett, D. A., & Lipton, R. B. (2019). Subtypes based on neuropsychological performance predict incident dementia: Findings from the Rush Memory and Aging Project. *Journal of Alzheimer's Disease*, *67*(1), 125-135.
- Zhao, L. N., Long, H., Mu, Y., & Chew, L. Y. (2012). The toxicity of amyloid  $\beta$  oligomers. *International journal of molecular sciences*, *13*(6), 7303-7327. doi:10.3390/ijms13067303
- Zhuang, F.-J., Chen, Y., He, W.-B., & Cai, Z.-Y. (2018). Prevalence of white matter hyperintensities increases with age. *Neural regeneration research*, *13*(12), 2141-2146. doi:10.4103/1673-5374.241465