



HAL
open science

Déterminants des performances cognitives et de leur déclin sur une population de sujets de plus de 70 ans, non-institutionnalisés et sans démence, suivis sur 2 ans

Nali-Marina Rabearimalala

► To cite this version:

Nali-Marina Rabearimalala. Déterminants des performances cognitives et de leur déclin sur une population de sujets de plus de 70 ans, non-institutionnalisés et sans démence, suivis sur 2 ans. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042631

HAL Id: hal-04042631

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042631>

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER, Dr Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Interface avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargés de mission

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PASS : Pr Mathias POUSSEL

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE – Gilbert FAURE - Jean-Pierre KAHN - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD – Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR – Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : Pédo-psychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénérologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BÉNÉTOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN -

Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2° sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : Oto-Rhino-Laryngologie

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître, Président du Jury et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier de Gériatrie

Chef du Pôle « MaVie – Gériatrie Soins Palliatifs »

Merci de nous faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Merci d'avoir dirigé ce travail de thèse.

Merci pour la formation et la pédagogie que vous nous apportez, et la confiance que vous portez dans mon projet post-internat.

Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance et l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Laure JOLY

Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier de Gériatrie

Coordinatrice du DES de Gériatrie

Merci de nous faire l'honneur de siéger à ce jury.

Merci pour l'intérêt porté à notre travail.

Merci pour la pédagogie et le sens de l'écoute que vous nous avez apporté

pendant l'internat.

*Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance et l'expression
de notre profond respect.*

A notre Maître, Co-directrice de Thèse et Juge

Madame le Docteur Marina KOTSANI

Praticien Hospitalier de Gériatrie

Merci de nous faire l'honneur de siéger à ce jury.

Merci d'avoir participé à la direction de cette thèse par vos explications et conseils.

Merci pour votre disponibilité malgré votre changement d'établissement.

*Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance et l'expression
de notre profond respect.*

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Anna KEARNEY-SCHWARTZ

Praticien Hospitalier de Gériatrie

Merci de nous faire l'honneur de siéger à ce jury.

Merci pour le plaisir d'avoir pu apprendre à vos côtés.

Merci de nous avoir accompagné avec humanité durant notre internat.

*Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance et l'expression
de notre profond respect.*

A Monsieur Carlos LABAT

Statisticien

Merci pour tout le travail que vous avez fourni sur cette thèse.

Merci pour la disponibilité, et la patience dans vos explications.

*Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance et l'expression
de notre profond respect.*

A ma famille,

A mon compagnon, Joseph

Merci pour toute la joie et les rires que l'on partage depuis quelques années, et merci d'être là dans les moments difficiles. J'espère pouvoir être à tes côtés encore longtemps.

A mes parents, Nalimboahangy et Richard,

sans qui je n'en serai pas là aujourd'hui. Merci pour votre soutien et vos encouragements, et surtout pour m'avoir transmis votre regard sur la médecine et encore tant d'autres choses.

A mes frères, Ambin, Toky et Tani,

Merci pour les conversations souvent sans queue ni tête qui égayent mon quotidien. Merci pour les gâteaux d'anniversaire verts et tous ces autres moments absurdes et précieux.

A la famille de Joseph,

Nicole, François, Paul, Suzanne, les petits chouchous, Claire, Théo-Pol, Simon et Elena.

Merci pour la chaleur et la générosité que vous dégagez, et le cocon qu'est votre maison familiale.

A mes Amis,

Celles de toujours, **Margot et Wafa**

Malgré le temps et la distance, je sais que vous êtes toujours là aux moments importants de ma vie. Alors merci d'être des piliers pour moi les girls.

Aux amis et co-internes,

Catherine, Maxime, Ludovic, Chloé, Charles, Timothée, Guillaume.

Merci pour les journées travail, les blagues douteuses, les confidences et les aventures, merci pour l'énergie que vous me donnez par ces parenthèses indispensables.

A tous les autres copains et co-internes que je ne pourrai pas citer exhaustivement,

Merci à ces compagnons de galère et de sorties d'avoir rendu le quotidien plus doux. Ils sont tellement nombreux, je citerai entre autres Marylou, Laure, Tessy, Fred, Romain, Daniela, Manon, Papy, Naeva, etc. etc. !

SERMENT D'HIPPOCRATE

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

PARTIE I – AVANT PROPOS	17
INTRODUCTION.....	17
BIBLIOGRAPHIE.....	20
PARTIE II - ARTICLE	30
ABSTRACT	30
INTRODUCTION.....	31
MATERIEL ET METHODES	32
Conception de l'étude et participants	32
Participants/population :	32
Recrutement et répartition.....	32
Procédures.....	33
Analyse statistique	34
RESULTATS.....	35
Descriptif de la population.....	35
Cognition et fragilité.....	36
Cognition et comorbidités.....	38
Cognition et état nutritionnel	40
Cognition et état physique.....	41
Cognition et sensoriel	41
Cognition et autonomie.....	43
DISCUSSION.....	44
Résultats et littérature	44
Limitations	46
Perspectives.....	46
CONCLUSION	46
BIBLIOGRAPHIE.....	47
TABLEAUX ET FIGURES SUPPLEMENTAIRES.....	53
Tableaux.....	53
Figures.....	58
ANNEXES.....	61

PARTIE I – AVANT PROPOS

INTRODUCTION

Les progrès de la médecine ont en quelques dizaines d'années permis un allongement de la durée de vie de la population. Cette augmentation de l'espérance de vie s'accompagne également d'une augmentation de l'incidence et de la prévalence des troubles cognitifs. La prise en charge de ces troubles constitue un enjeu de santé publique du fait de l'absence actuelle de traitement curatif, raison pour laquelle la prévention primaire est capitale ; même si la stratégie à mettre en place pour réduire le risque de déclin cognitif reste encore à préciser, plusieurs leviers d'action encourageants sont retrouvés dans la littérature.

Nous savons que la réserve cognitive, acquise grâce au niveau d'éducation et la stimulation intellectuelle dans différents domaines tout au long de la vie, permet de retarder l'apparition du déclin cognitif⁽¹⁻⁵⁾. Plusieurs études ont également montré une stabilisation ou une diminution du déclin par le biais d'exercices de stimulation cognitive à intervalles réguliers⁽⁶⁻⁹⁾ ou via l'implication dans des cercles d'activités sociaux⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾. Ainsi, le lien social concourt à la préservation des capacités, la solitude ayant été identifiée comme un facteur de risque de déclin cognitif⁽¹²⁾.

Dans notre société, les comportements sédentaires sont de plus en plus prévalents, et les limitations physiques pouvant s'accroître avec l'âge concourent à cette réduction de mobilisation. Les études récentes sont encore mitigées sur le rôle de la sédentarité dans le déclin cognitif⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾ : une étude anglaise⁽¹⁵⁾ menée sur la population générale émet cependant l'hypothèse que certaines habitudes -le temps passé devant la télévision et dans une voiture- seraient responsables de moins bonnes performances cognitives, tandis que d'autres -les loisirs sur ordinateur- auraient tout de même un effet bénéfique. A contrario, il a clairement été démontré que l'activité physique a un effet protecteur sur les fonctions supérieures et ce quel que soit le niveau⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁵⁻¹⁹⁾, ce qui permet de l'adapter aux difficultés liées à l'âge, avec une efficacité augmentant avec la régularité de la pratique⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

Toujours dans le domaine des facteurs de risque modifiables, l'approche nutritionnelle a été explorée avec une influence plutôt attendue du régime méditerranéen sur le ralentissement du déclin cognitif⁽²¹⁻²⁶⁾ au vu de ses bienfaits déjà prouvés sur le plan vasculaire. Pour rappel, ce régime propose de favoriser la consommation d'huile d'olive, de noix, de fruits, légumes, poissons⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾. Une étude chiffre cette réduction du déclin cognitif à 7,7% par an avec une régression de 2,2% de la plainte cognitive par an et par portion de légume quotidienne⁽²⁹⁾. De plus, il semblerait que ce régime joue également un rôle positif au niveau des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer⁽³⁰⁾ même si les mécanismes physiopathologiques en cause ne sont pas encore clarifiés. D'autres régimes sont prometteurs, notamment le DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) et le MIND (Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay) qui ont permis une diminution du déclin cognitif⁽³¹⁾⁽³²⁾, une poursuite des travaux sont nécessaires pour explorer ces nouvelles possibilités. Il faut

cependant rester vigilant lors des modifications des habitudes alimentaires mal accompagnées et pouvant créer un risque de malnutrition qui, avec un faible IMC, peuvent participer à l'aggravation d'une démence⁽³³⁾.

Enfin, plusieurs publications ont admis que la déficience auditive est corrélée de manière indépendante à tous types de démences⁽³⁴⁻⁴⁰⁾ même si nous pouvons nous demander si ce lien ne s'inscrit pas dans les prodromes de ces démences. Sa correction semble néanmoins limiter le déclin cognitif⁽³⁷⁾⁽⁴⁰⁾.

Parallèlement à tout cela, la prise en charge de facteurs de risque cardiovasculaires et différentes comorbidités reste tout autant une clé de prévention. Le rôle des pathologies cardiovasculaires dans les troubles cognitifs est maintenant bien connu, avec un déclin débutant dès l'âge de 50 ans notamment lorsqu'il existe une hypertension, un diabète et/ou du tabagisme⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁴⁰⁾; le monitoring de ces facteurs est retrouvé dans plusieurs études pour limiter leur impact cognitif⁽⁸⁾⁽⁴¹⁾.

Si l'on se concentre plus précisément sur l'hypertension, une méta-analyse récente montre une diminution de l'incidence des maladies neurocognitives et du déclin cognitif lors de l'abaissement de la tension artérielle⁽⁴²⁾ ; malheureusement, du fait de l'hétérogénéité des interventions lors des différentes études analysées, aucune recommandation d'objectifs claire n'en ressort. D'autres publications vont dans le même sens que cette dernière : il est donc nécessaire de la dépister efficacement, l'hypertension masquée -c'est-à-dire haute à domicile et normale chez le médecin- pouvant constituer un facteur de risque⁽⁴³⁾ ; un meilleur contrôle de la tension artérielle⁽⁹⁾⁽⁴⁴⁾ est aussi indispensable sans toutefois atteindre des valeurs trop basses qui seraient alors délétères chez des sujets avec fragilité cognitive⁽⁴⁵⁾. En effet, une étude mettait en évidence un risque multiplié par 4,3 en cas de PAD >95mmHg et par 4,8 chez les sujets avec une PAS moyenne >160mmHg⁽⁴⁶⁾. Les mécanismes de la détérioration cognitive sont de mieux en mieux connus : l'hypertension prolongée fragilise la microcirculation vasculaire cérébrale, ce qui aboutit à des microhémorragies par rupture de la barrière hémato-encéphalique ou des infarctus cérébraux lacunaires avec parallèlement une inflammation localisée ; tout ceci participe au stress oxydatif et donc à activer la microglie, limitant en parallèle son travail au niveau de l'accumulation du peptide Aβeta⁽⁴⁷⁾.

Concernant le diabète et le syndrome métabolique, les différentes évaluations de base montrent des scores cognitifs inférieurs à ceux des autres participants⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ ainsi que des altérations des fonctions exécutives retrouvées dès l'âge de 50 ans⁽⁵¹⁾ ; le déclin, lui, n'est pas retrouvé de manière consensuelle dans la littérature⁽⁴⁸⁾⁽⁵²⁾. De par cette fragilité cognitive, ils sont plus à risque de développer une démence⁽⁵³⁾. A noter que les sujets diabétiques prenant de la metformine ont également moins de troubles cognitifs, l'applicabilité chez les non-diabétiques et la causalité de ce lien demeurant à étudier⁽⁵⁴⁾.

D'un point de vue psychiatrique, des troubles fonctionnels d'attention et des fonctions exécutives sont aussi mis en évidence en présence d'anxiété chronique ou de dépression, mais ces pathologies contribuent indépendamment au déclin cognitif⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾. Un épisode dépressif caractérisé majorerait le risque de démence de 84% avec un risque doublé lors d'un second épisode⁽⁵⁹⁾ ; ce risque serait d'autant plus important en fonction de l'âge du premier épisode et ne diminuerait pas malgré la rémission⁽⁶⁰⁾. La durée de l'épisode semble aussi avoir un effet sur l'importance du déclin⁽⁶¹⁾. Une physiopathologie évoquée serait une réduction du taux de TGF1beta corrélée à la sévérité de l'épisode⁽⁶²⁾, cette cytokine anti-inflammatoire ayant un effet neuro-protecteur vis-à-vis de la neurodégénérescence induite par le peptide Abeta. Il existerait également une diminution du volume hippocampique gauche significativement corrélée à la durée depuis le premier épisode dépressif, même si les altérations visibles à l'IRM ne sont pas comparables à celles retrouvées dans la maladie d'Alzheimer⁽⁶³⁾. Tout comme la déficience auditive, une dépression à début tardif peut aussi être un prodrome de démence.

Enfin, plusieurs études mettent en évidence que la fragilité majore le risque de déclin cognitif de manière indépendante⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾, mais aussi le risque de chutes⁽⁶⁶⁾. En parallèle, les MCI ont un équilibre plus précaire et donc un risque de chute plus élevé⁽⁶⁷⁾, pouvant amener au traumatisme crânien.

L'association des traumatismes crâniens à la fragilité cognitive est paradoxalement controversée dans la littérature⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾, l'incidence de la démence chez les sujets n'étant que de 7%⁽⁷⁰⁾. D'autres publications en revanche montrent un risque doublé de démence suite à des traumatismes crâniens même légers⁽⁷¹⁾, la majoration des plaintes subjectives de mémoire⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾ et du risque de démence⁽⁷⁴⁾. Le rôle de la pathologie qui peut en découler, l'encéphalopathie traumatique chronique, et l'implication ou non des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ne créent pas de consensus⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾ et les recherches sont encore nécessaires pour éclaircir ces sujets.

L'étude FrailSafe⁽⁷⁷⁾ terminée en 2020 visait à détecter de manière plus sensible la fragilité de sujets de plus de 70 ans grâce à une multitude de variables cliniques et sociales, ainsi que par des outils technologiques novateurs (le FrailSafe system). Les recueils cliniques étaient riches : nous pouvions y retrouver des paramètres cliniques, la prise médicamenteuse, les antécédents et les comorbidités, l'activité physique, la notion de fragilité, des évaluations cognitives et un aperçu de la vie sociale des sujets. Notre étude, réalisée à partir de ces informations (sans les données FrailSafe System), a pour but de rechercher les déterminants du déclin cognitif au sein de cette population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ihle A, Gouveia ÉR, Gouveia BR, Orsholits D, Oris M, Kliegel M. Solving the Puzzle of Cognitive Reserve Effects on Cognitive Decline: The Importance of Considering Functional Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(4):349-354. doi: 10.1159/000511768. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33254175.
2. Clouston SAP, Smith DM, Mukherjee S, Zhang Y, Hou W, Link BG, Richards M. Education and Cognitive Decline: An Integrative Analysis of Global Longitudinal Studies of Cognitive Aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020 Aug 13;75(7):e151-e160. doi: 10.1093/geronb/gbz053. PMID: 31059564; PMCID: PMC7424268.
3. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006; 36: 441–54.
4. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun;11(6):718-26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26045020.
5. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504327. PMID: 26863354; PMCID: PMC4943081.
6. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742–48.
7. Carlson MC, Saczynski JS, Rebok GW, et al. Exploring the effects of an “everyday” activity program on executive function and memory in older adults: Experience Corps. *Gerontologist* 2008; 48: 793–801.
8. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25771249.

9. Kulmala J, Ngandu T, Havulinna S, Levälähti E, Lehtisalo J, Solomon A, Antikainen R, Laatikainen T, Pippola P, Peltonen M, Rauramaa R, Soininen H, Strandberg T, Tuomilehto J, Kivipelto M. The Effect of Multidomain Lifestyle Intervention on Daily Functioning in Older People. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Jun;67(6):1138-1144. doi: 10.1111/jgs.15837. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30809801
10. Hikichi H, Kondo K, Takeda T, Kawachi I. Social interaction and cognitive decline: Results of a 7-year community intervention. *Alzheimers Dement (N Y).* 2016 Dec 21;3(1):23-32. doi: 10.1016/j.trci.2016.11.003. PMID: 29067317; PMCID: PMC5651375.
11. Whitty E, Mansour H, Aguirre E, Palomo M, Charlesworth G, Ramjee S, Poppe M, Brodaty H, Kales HC, Morgan-Trimmer S, Nyman SR, Lang I, Walters K, Petersen I, Wenborn J, Minihane AM, Ritchie K, Huntley J, Walker Z, Cooper C. Efficacy of lifestyle and psychosocial interventions in reducing cognitive decline in older people: Systematic review. *Ageing Res Rev.* 2020 Sep;62:101113. doi: 10.1016/j.arr.2020.101113. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534025.
12. Donovan NJ, Wu Q, Rentz DM, Sperling RA, Marshall GA, Glymour MM. Loneliness, depression and cognitive function in older U.S. adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017 May;32(5):564-573. doi: 10.1002/gps.4495. Epub 2016 May 9. PMID: 27162047; PMCID: PMC5102822.
13. Maasackers CM, Claassen JAHR, Scarlett S, Thijssen DHJ, Kenny RA, Feeney J, Melis RJF. Is there a bidirectional association between sedentary behaviour and cognitive decline in older adults? Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing. *Prev Med Rep.* 2021 Jul 1;23:101423. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101423. PMID: 34258171; PMCID: PMC8259404.
14. Maasackers CM, Claassen JAHR, Gardiner PA, Olde Rikkert MGM, Lipnicki DM, Scarmeas N, Dardiotis E, Yannakoulia M, Anstey KJ, Cherbuin N, Haan MN, Kumagai S, Narazaki K, Chen T, Ng TP, Gao Q, Nyunt MSZ, Crawford JD, Kochan NA, Makkar SR, Sachdev PS; COSMIC Collaborators, Thijssen DHJ, Melis RJF. The Association of Sedentary Behaviour and Cognitive Function in People Without Dementia: A Coordinated Analysis Across Five Cohort Studies from COSMIC. *Sports Med.* 2020 Feb;50(2):403-413. doi: 10.1007/s40279-019-01186-7. PMID: 31529300; PMCID: PMC6985182.
15. Bakrania K, Edwardson CL, Khunti K, Bandelow S, Davies MJ, Yates T. Associations Between Sedentary Behaviors and Cognitive Function: Cross-Sectional and Prospective Findings From the UK Biobank. *Am J Epidemiol.* 2018 Mar 1;187(3):441-454. doi: 10.1093/aje/kwx273. PMID: 28992036.

16. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1323-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d35. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517108; PMCID: PMC3335448.
17. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011; 269: 107–17.
18. Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):944-951. doi: 10.1007/s12603-018-1090-9. PMID: 30272098.
19. Chong TWH, Curran E, Ellis KA, Southam J, You E, Cox KL, Hill KD, Pond D, Dow B, Anstey KJ, Hosking D, Cyarto E, Lautenschlager NT. Physical activity for older Australians with mild cognitive impairment or subjective cognitive decline - A narrative review to support guideline development. *J Sci Med Sport*. 2020 Oct;23(10):913-920. doi: 10.1016/j.jsams.2020.03.003. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32389610.
20. Grande G, Vanacore N, Maggiore L, Cucumo V, Ghirelli R, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C, Clerici F. Physical activity reduces the risk of dementia in mild cognitive impairment subjects: a cohort study. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(4):833-9. doi: 10.3233/JAD-131808. PMID: 24296815.
21. Ballarín-Naya L, Malo S, Moreno-Franco B. Efecto de intervenciones basadas en ejercicio físico y dieta sobre la evolución de deterioro cognitivo leve a demencia en sujetos mayores de 45 años. Revisión sistemática [Effect of physical exercise and diet based interventions on the evolution of cognitive impairment to dementia in subjects older than 45 years. A systematic review.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021 Feb 24;95:e202102032. Spanish. PMID: 33624616.
22. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, Scarmeas N, Barberger-Gateau P. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):638-48. doi: 10.1001/jama.2009.1146. Erratum in: *JAMA*. 2009 Dec 9;302(22):2436. PMID: 19671905; PMCID: PMC2850376
23. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P, Schilardi A, D'Introno A, La Montagna M, Calvani M, Guerra V, Sardone R, Abbrescia DI, Bellomo A, Greco A, Daniele A, Seripa D, Logroscino G, Sabbá C, Panza F. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(3):815-849. doi: 10.3233/JAD-170248. PMID: 28697569.

24. Whitty E, Mansour H, Aguirre E, Palomo M, Charlesworth G, Ramjee S, Poppe M, Brodaty H, Kales HC, Morgan-Trimmer S, Nyman SR, Lang I, Walters K, Petersen I, Wenborn J, Minihane AM, Ritchie K, Huntley J, Walker Z, Cooper C. Efficacy of lifestyle and psychosocial interventions in reducing cognitive decline in older people: Systematic review. *Ageing Res Rev.* 2020 Sep;62:101113. doi: 10.1016/j.arr.2020.101113. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534025.
25. Charisis S, Ntanasi E, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Sakka P, Scarmeas N. Mediterranean diet and risk for dementia and cognitive decline in a Mediterranean population. *J Am Geriatr Soc.* 2021 Jun;69(6):1548-1559. doi: 10.1111/jgs.17072. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724444.
26. Tanaka T, Talegawkar SA, Jin Y, Colpo M, Ferrucci L, Bandinelli S. Adherence to a Mediterranean Diet Protects from Cognitive Decline in the Invecchiare in Chianti Study of Aging. *Nutrients.* 2018 Dec 19;10(12):2007. doi: 10.3390/nu10122007. PMID: 30572567; PMCID: PMC6316104.
27. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, Sanchez-Tainta A, Ros E, Valls-Pedret C, Martínez-Gonzalez MÁ. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Dec;84(12):1318-25. doi: 10.1136/jnnp-2012-304792. Epub 2013 May 13. PMID: 23670794.
28. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, Martínez-Lapiscina EH, Fitó M, Pérez-Heras A, Salas-Salvadó J, Estruch R, Ros E. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015 Jul;175(7):1094-1103. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1668. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2018 Dec 1;178(12):1731-1732. PMID: 25961184.
29. Vlachos GS, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Charisis S, Sakka P, Stefanis L, Scarmeas N. The role of Mediterranean diet in the course of subjective cognitive decline in the elderly population of Greece: results from a prospective cohort study. *Br J Nutr.* 2021 Dec 23:1-11. doi: 10.1017/S0007114521005109. Epub ahead of print. PMID: 34937581.
30. Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, Szoeki C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2019 Apr;76:45-52. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.008. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30682676.

31. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr*. 2019 Nov 1;10(6):1040-1065. doi: 10.1093/advances/nmz054. PMID: 31209456; PMCID: PMC6855954.
32. Hosking DE, Eramudugolla R, Cherbuin N, Anstey KJ. MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement*. 2019 Apr;15(4):581-589. doi: 10.1016/j.jalz.2018.12.011. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30826160.
33. Bianchi VE, Herrera PF, Laura R. Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutr Neurosci*. 2021 Oct;24(10):810-834. doi: 10.1080/1028415X.2019.1681088. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31684843.
34. Deal JA, Betz J, Yaffe K, et al, for the Health ABC Study Group. Hearing impairment and incident dementia and cognitive decline in older adults: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; published online April 12. DOI:10.1093/gerona/glw069
35. Lin FR, Ferrucci L, Metter EJ, An Y, Zonderman AB, Resnick SM. Hearing loss and cognition in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuropsychology* 2011; 25: 763–70.
36. Deal JA, Sharrett AR, Albert MS, et al. Hearing impairment and cognitive decline: a pilot study conducted within the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *Am J Epidemiol* 2015; 181: 680–90.
37. Fritze T, Teipel S, Óvári A, Kilimann I, Witt G, Doblhammer G. Hearing impairment affects dementia incidence. An analysis based on longitudinal health claims data in Germany. *PLoS One* 2016; 11: e0156876.
38. Gurgel RK, Ward PD, Schwartz S, Norton MC, Foster NL, Tschanz JT. Relationship of hearing loss and dementia:a prospective, population-based study. *Otol Neurotol* 2014; 35: 775–81.
39. Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C, Meillon C, Rullier L, Dartigues JF. Self-reported hearing loss, hearing aids, and cognitive decline in elderly adults: a 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2099–104.

40. Yaffe K, Bahorik AL, Hoang TD, Forrester S, Jacobs DR Jr, Lewis CE, Lloyd-Jones DM, Sidney S, Reis JP. Cardiovascular risk factors and accelerated cognitive decline in midlife: The CARDIA Study. *Neurology*. 2020 Aug 18;95(7):e839-e846. doi: 10.1212/WNL.00000000000010078. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32669394; PMCID: PMC7605504
41. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hoeveraar-Blom MP, Vermeulen M, van Gool WA. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):797-805. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30950-3. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27474376.
42. Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, Bosch J, O'Donnell MJ, Canavan M. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1934-1944. doi: 10.1001/jama.2020.4249. PMID: 32427305; PMCID: PMC7237983.
43. Esme M, Yavuz BB, Yavuz B, Asil S, Tuna Dogrul R, Sumer F, Kilic MK, Kizilarlanoglu MC, Varan HD, Sagir A, Balci C, Halil M, Cankurtaran M. Masked Hypertension is Associated With Cognitive Decline in Geriatric Age-Geriatric MASKed Hypertension and Cognition (G-MASH-cog) Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Jan 16;73(2):248-254. doi: 10.1093/gerona/glx150. PMID: 28958009.
44. Sanchez Hoffmann S, Winkler A, Weimar C, Müller-Gerards D, Abramowski J, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R, Jokisch M. Blood pressure and cognitive decline - the impact of hypertension over one decade. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2021 Jul;28(4):528-542. doi: 10.1080/13825585.2020.1792403. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673173
45. Zhang T, He F, Hu J, Wang X, Li F, Zhai Y, Gu X, Wu M, Lin J. Blood pressure and cognitive decline over the course of 2 years in elderly people: a community-based prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jul;33(7):1903-1908. doi: 10.1007/s40520-020-01717-7. Epub 2020 Sep 26. PMID: 32979172.
46. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000 Jan-Feb;21(1):49-55. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00096-8. PMID: 10794848.
47. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Oct;17(10):639-654. doi: 10.1038/s41581-021-00430-6. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34127835; PMCID: PMC8202227.

48. Palta P, Carlson MC, Crum RM, Colantuoni E, Sharrett AR, Yasar S, Nahin RL, DeKosky ST, Snitz B, Lopez O, Williamson JD, Furberg CD, Rapp SR, Golden SH. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Dec 12;73(1):123-130. doi: 10.1093/gerona/glx076. PMID: 28510619; PMCID: PMC5861864.
49. Lai MMY, Ames DJ, Cox KL, Ellis KA, Sharman MJR, Hepworth G, Desmond P, Cyarto EV, Szoeki C, Martins R, Masters CL, Lautenschlager NT. Association between Cognitive Function and Clustered Cardiovascular Risk of Metabolic Syndrome in Older Adults at Risk of Cognitive Decline. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(3):300-304. doi: 10.1007/s12603-020-1333-4. PMID: 32115611.
50. Bangen KJ, Armstrong NM, Au R, Gross AL. Metabolic Syndrome and Cognitive Trajectories in the Framingham Offspring Study. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(3):931-943. doi: 10.3233/JAD-190261. PMID: 31450495.
51. Foret JT, Oleson S, Hickson B, Valek S, Tanaka H, Haley AP. Metabolic Syndrome and Cognitive Function in Midlife. *Arch Clin Neuropsychol.* 2021 Aug 31;36(6):897-907. doi: 10.1093/arclin/aaaa112. PMID: 33283221; PMCID: PMC8406647.
52. Chou CH, Feng IJ, Chen YC, Chen JH, Lin HJ, Wang JJ, Hsu CC, Huang CC. Risk of Dementia in Diabetic Patients with Hyperglycemic Crisis: A Nationwide Taiwanese Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology.* 2020;54(5):419-426. doi: 10.1159/000509754. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32841952.
53. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018 Nov;53(11):1149-1160. doi: 10.1007/s00127-018-1581-3. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30182156; PMCID: PMC6208946.
54. Samaras K, Makkar S, Crawford JD, Kochan NA, Wen W, Draper B, Trollor JN, Brodaty H, Sachdev PS. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care.* 2020 Nov;43(11):2691-2701. doi: 10.2337/dc20-0892. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32967921.
55. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016 Oct;24(10):823-42. doi: 10.1016/j.jagp.2016.05.015. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27591161.

56. Kassem AM, Ganguli M, Yaffe K, Hanlon JT, Lopez OL, Wilson JW, Cauley JA; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Anxiety symptoms and risk of cognitive decline in older community-dwelling men. *Int Psychogeriatr*. 2017 Jul;29(7):1137-1145. doi: 10.1017/S104161021700045X. Epub 2017 Apr 9. PMID: 28390447; PMCID: PMC5466071.
57. Wang SM, Han KD, Kim NY, Um YH, Kang DW, Na HR, Lee CU, Lim HK. Late-life depression, subjective cognitive decline, and their additive risk in incidence of dementia: A nationwide longitudinal study. *PLoS One*. 2021 Jul 14;16(7):e0254639. doi: 10.1371/journal.pone.0254639. PMID: 34260630; PMCID: PMC8279395.
58. Camacho-Conde JA, Galán-López JM. Depression and Cognitive Impairment in Institutionalized Older Adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(1):107-120. doi: 10.1159/000508626. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32634807.
59. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; **75**: 27–34.
60. Riddle M, Potter GG, McQuoid DR, Steffens DC, Beyer JL, Taylor WD. Longitudinal Cognitive Outcomes of Clinical Phenotypes of Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017 Oct;25(10):1123-1134. doi: 10.1016/j.jagp.2017.03.016. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28479153; PMCID: PMC5600662.
61. Zheng F, Zhong B, Song X, Xie W. Persistent depressive symptoms and cognitive decline in older adults. *Br J Psychiatry*. 2018 Nov;213(5):638-644. doi: 10.1192/bjp.2018.155. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132434.
62. Caraci F, Spampinato SF, Morgese MG, Tascetta F, Salluzzo MG, Giambirtone MC, Caruso G, Munafò A, Torrisi SA, Leggio GM, Trabace L, Nicoletti F, Drago F, Sortino MA, Copani A. Neurobiological links between depression and AD: The role of TGF- β 1 signaling as a new pharmacological target. *Pharmacol Res*. 2018 Apr;130:374-384. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.007. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29438781.
63. Hansen N, Singh A, Bartels C, Brosseron F, Buerger K, Cetindag AC, Dobisch L, Dechent P, Ertl-Wagner BB, Fliessbach K, Haynes JD, Heneka MT, Janowitz D, Kilimann I, Laske C, Metzger CD, Munk MH, Peters O, Priller J, Roy N, Scheffler K, Schneider A, Spottke A, Spruth EJ, Teipel S, Tscheuschler M, Vukovich R, Wiltfang J, Duzel E, Jessen F, Goya-Maldonado R. Hippocampal and Hippocampal-Subfield Volumes From Early-Onset Major Depression and Bipolar Disorder to Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci*. 2021 Apr 21;13:626974. doi: 10.3389/fnagi.2021.626974. PMID: 33967736; PMCID: PMC8097178.

64. Hsieh TJ, Chang HY, Wu IC, Chen CC, Tsai HJ, Chiu YF, Chuang SC, Hsiung CA, Hsu CC. Independent association between subjective cognitive decline and frailty in the elderly. *PLoS One*. 2018 Aug 2;13(8):e0201351. doi: 10.1371/journal.pone.0201351. PMID: 30071051; PMCID: PMC6072005.
65. Chen S, Honda T, Narazaki K, Chen T, Kishimoto H, Haeuchi Y, Kumagai S. Physical Frailty Is Associated with Longitudinal Decline in Global Cognitive Function in Non-Demented Older Adults: A Prospective Study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1):82-88. doi: 10.1007/s12603-017-0924-1. PMID: 29300426
66. Kim H, Awata S, Watanabe Y, Kojima N, Osuka Y, Motokawa K, Sakuma N, Inagaki H, Edahiro A, Hosoi E, Won CW, Shinkai S. Cognitive frailty in community-dwelling older Japanese people: Prevalence and its association with falls. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Jul;19(7):647-653. doi: 10.1111/ggi.13685. Epub 2019 May 13. PMID: 31083795.)
67. Jeon, Seo Young et al. 'Effect of Exercise on Balance in Persons with Mild Cognitive Impairment'. 1 Jan. 2014 : 271 – 278.
68. Chosy EJ, Gross N, Meyer M, Liu CY, Edland SD, Launer LJ, White LR. Brain Injury and Later-Life Cognitive Impairment and Neuropathology: The Honolulu-Asia Aging Study. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(1):317-325. doi: 10.3233/JAD-190053. PMID: 31771050; PMCID: PMC7477789.
69. Grasset L, Glymour MM, Yaffe K, Swift SL, Gianattasio KZ, Power MC, Zeki Al Hazzouri A. Association of traumatic brain injury with dementia and memory decline in older adults in the United States. *Alzheimers Dement*. 2020 Jun;16(6):853-861. doi: 10.1002/alz.12080. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32323483; PMCID: PMC7968111.
70. LoBue C, Munro C, Schaffert J, Didehbani N, Hart J, Batjer H, Cullum CM. Traumatic Brain Injury and Risk of Long-Term Brain Changes, Accumulation of Pathological Markers, and Developing Dementia: A Review. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(3):629-654. doi: 10.3233/JAD-190028. PMID: 31282414.
71. Barnes DE, Byers AL, Gardner RC, Seal KH, Boscardin WJ, Yaffe K. Association of Mild Traumatic Brain Injury With and Without Loss of Consciousness With Dementia in US Military Veterans. *JAMA Neurol*. 2018 Sep 1;75(9):1055-1061. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0815. PMID: 29801145; PMCID: PMC6143113.
72. Bedard M, Taler V, Steffener J. Long-term prospective memory impairment following mild traumatic brain injury with loss of consciousness: findings from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Clin Neuropsychol*. 2018 Jul;32(5):1002-1018. doi: 10.1080/13854046.2017.1404644. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29249173.

73. Gardner RC, Langa KM, Yaffe K. Subjective and objective cognitive function among older adults with a history of traumatic brain injury: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2017 Mar 7;14(3):e1002246. doi: 10.1371/journal.pmed.1002246. PMID: 28267747; PMCID: PMC5340352.
74. Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, Fenger-Grøn M, Christensen J, Benros ME, Vestergaard M. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2018 May;5(5):424-431. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30065-8. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29653873.
75. James SN, Nicholas JM, Lane CA, Parker TD, Lu K, Keshavan A, Buchanan SM, Keuss SE, Murray-Smith H, Wong A, Cash DM, Malone IB, Barnes J, Sudre CH, Coath W, Prosser L, Ourselin S, Modat M, Thomas DL, Cardoso J, Heslegrave A, Zetterberg H, Crutch SJ, Schott JM, Richards M, Fox NC. A population-based study of head injury, cognitive function and pathological markers. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Apr;8(4):842-856. doi: 10.1002/acn3.51331. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33694298; PMCID: PMC8045921.
76. Risacher SL, West JD, Deardorff R, Gao S, Farlow MR, Brosch JR, Apostolova LG, McAllister TW, Wu YC, Jagust WJ, Landau SM, Weiner MW, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative#. Head injury is associated with tau deposition on PET in MCI and AD patients. *Alzheimers Dement (Amst).* 2021 Aug 24;13(1):e12230. doi: 10.1002/dad2.12230. PMID: 34466653; PMCID: PMC8383323.
77. <https://frailsafe-project.eu/> site internet consulté pour la dernière fois le 08/03/2022

PARTIE II - ARTICLE

Déterminants des performances cognitives et de leur déclin sur une population de sujets de plus de 70 ans, non-institutionnalisés et sans démence, suivis sur 2 ans.

Auteurs : N. RABEARIMALALA, M. KOTSANI, C. LABAT, A. BENETOS.

Mots-clés : déclin cognitif, cognition, évaluation gériatrique standardisée, fragilité.

ABSTRACT

Objectif : rechercher les déterminants des performances cognitives et de leur évolution chez des sujets ambulatoires de plus de 70 ans non-institutionnalisés, sans démence au préalable et suivis sur plus d'1 an.

Méthode : : analyse des données de l'étude FrailSafe contenant des paramètres démographiques, les antécédents, les comorbidités, les activités physiques, la notion de fragilité, les évaluations cognitives et d'autonomie, et un aperçu de la vie sociale. Nous avons ainsi étudié à l'aide d'analyses uni- et multi-variés les liens entre les différentes variables mesurées au cours de la première visite et les scores des tests d'évaluation cognitive MoCA et MMSE au cours de cette première visite et leur évolution au cours du suivi.

Résultats : Nous avons analysé les données de 515 sujets, dont 269 ont été suivis plus d'1 an.

Les performances cognitives étaient plus faibles en fonction du niveau de fragilité, du nombre de comorbidités notamment cardiovasculaires (dont l'insuffisance cardiaque), de l'absence d'activités physiques, de la prise de traitements psychotropes, de la présence de troubles visuels et/ou auditifs. A l'inverse, de bons scores au MNA-SF ainsi qu'aux échelles d'autonomie ADL et IADL sont corrélés à de meilleures performances cognitives. Un plus grand nombre de traitements semble aussi avoir un effet positif sur les performances au MoCA lorsque l'on ajuste aux comorbidités.

Conclusion : La prise en charge des patients dans leur globalité, comprenant la recherche de fragilité et l'Evaluation Gériatrique Standardisée, est nécessaire pour détecter au plus tôt ceux à risque de déclin cognitif et ainsi en corriger les facteurs de risque. Des études interventionnelles sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

INTRODUCTION

Les troubles cognitifs suscitent un intérêt croissant dans notre société devant le vieillissement de la population. Du fait de l'absence actuelle de traitement curatif, la prévention primaire du déclin cognitif est capitale. Pour cela, plusieurs leviers d'action encourageants sont retrouvés dans la littérature.

Ainsi, plusieurs interventions concernant le mode de vie sont proposés : la stimulation cognitive à intervalles réguliers permet une stabilisation voire une diminution du déclin cognitif⁽¹⁻⁴⁾, tout comme l'activité physique régulière et ce, quelque soit le niveau de la pratique⁽⁵⁻⁸⁾. Certaines études ont également montré des bénéfices du régime méditerranéen qui permet de ralentir le déclin cognitif⁽⁹⁻¹⁴⁾, probablement en partie grâce à son action sur les facteurs de risque cardiovasculaires.

La prise en charge des comorbidités cardiovasculaires est également une clé de prévention : la présence d'hypertension, de diabète et/ou de tabagisme sont corrélés à un déclin cognitif débutant dès l'âge de 50 ans⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ ; leur correction permet de limiter leur impact cognitif⁽³⁾⁽¹⁸⁾. D'autres pathologies telles que l'anxiété chronique et la dépression sont aussi des facteurs de risque indépendants du déclin cognitif⁽¹⁹⁻²²⁾. La déficience auditive est corrélée de manière indépendante à tous types de démences. Paradoxalement, l'implication des traumatismes crâniens dans les troubles cognitifs reste controversée dans la littérature⁽²³⁾⁽²⁴⁾. Enfin, plusieurs études mettent en évidence que la fragilité majore le risque de déclin cognitif de manière indépendante⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

Malgré une quantité importante de données concernant la prévention du déclin cognitif, il est nécessaire d'explorer davantage les facteurs qui ont une influence importante sur l'évolution de ces fonctions, notamment en utilisant des études longitudinales chez des sujets vieillissants à différents niveaux de fragilité et de fonctionnalité.

L'étude FrailSafe⁽²⁷⁾ terminée en 2020 visait à détecter de manière plus sensible la fragilité de sujets de plus de 70 ans sans démence et non-institutionnalisés, grâce à une multitude de variables cliniques et sociales ainsi que par des outils technologiques novateurs (le FrailSafe system). Les recueils cliniques étaient riches : nous pouvions y retrouver des paramètres cliniques, la prise médicamenteuse, les antécédents et les comorbidités, l'activité physique, la notion de fragilité, des évaluations cognitives et de l'autonomie, et un aperçu de la vie sociale des sujets. Notre étude, réalisée à partir de ces données cliniques (sans les données FrailSafe System), a pour but de rechercher les déterminants des performances cognitives et de leur évolution au sein de cette population suivie sur environ 2 ans.

MATERIEL ET METHODES

Conception de l'étude et participants

Les données de cette thèse sont dérivées de l'étude européenne FrailSafe, une étude prospective, de cohorte, interventionnelle, non pharmacologique et multicentrique ayant duré 3 ans au total. L'objectif principal était de tester l'efficacité de nouvelles technologies pour détecter et quantifier différemment la fragilité. Les 3 centres cliniques participant à ce projet étaient situés à Patras (Grèce), Nancy (France) et Nicosie (Chypre). Six équipes de recherche dans les domaines des nouvelles technologies et d'informatique et une plateforme de communication complétaient le consortium du programme FrailSafe. Le protocole de ce projet d'étude a été approuvé par le Comité d'Ethique de Nancy en France.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer quels paramètres parmi ceux mesurés dans FrailSafe ont un rapport avec l'état cognitif initial et au cours d'un suivi de minimum 1 an.

Participants/population :

La population étudiée concerne des sujets de plus de 70 ans, non institutionnalisés et ayant donné leur consentement pour l'étude. Les critères d'exclusion étaient l'absence de consentement, le retrait ou l'incapacité à le donner ; l'incapacité de marcher ; l'impossibilité de parler la langue du centre clinique du sujet ; un diagnostic de démence posé ou un score MMSE inférieur à 24 ; toute maladie incurable étant au stade terminal ou sujet dont l'espérance de vie estimée est inférieure à 1 an ; toute pathologie d'ordre psychiatrique non stabilisée, l'existence d'un alcoolisme chronique ou la consommation de drogues. En l'absence de critère d'exclusion, le sujet était inclus, et une évaluation plus approfondie avait lieu, comportant de nombreux domaines de l'Evaluation Gériatrique Standardisée y compris la détermination du niveau de la fragilité de chaque sujet via les critères Fried⁽²⁸⁾.

Recrutement et répartition

Le recrutement a eu lieu par un échantillon de convenance : publicités à domicile, communication de masse via différents médias (télévision, journaux, sites internet) ; parallèlement à cela, des campagnes d'information étaient relayées au sein des structures hospitalières, des associations ou organisations publiques, services d'aides à domicile et prestataires de soins de santé. Le recrutement était donc sur la base du volontariat des participants. Les participants quittant l'étude avant son terme pouvaient être remplacés une fois.

Pour de raisons propres aux objectifs de l'étude FrailSafe, 4 groupes ont été formés : le premier recrutement a constitué les groupes A et B, répartis sans randomisation puisqu'ils n'étaient pas comparés entre eux, puis environ 2 ans après, celui des groupes C et D.

Procédures

Les 4 groupes ont bénéficié d'un suivi différent (selon les objectifs de l'étude FrailSafe), avec notamment un nombre et une fréquence différents d'évaluations cliniques. Le groupe A a donc été évalué cliniquement à M6 (à compter du début de l'étude), M27 et M33 ; le groupe B à M10, M16, M22 et M35 ; les groupes C et D à M30 et M36. A noter que du fait de problèmes logistiques, des décalages de planning de +/- 1 mois pour certaines évaluations ont eu lieu (figure 1 supplémentaire en annexe).

Chaque évaluation clinique comportait une récolte des données par le biais de questionnaires et de plusieurs mesures cliniques (document annexe 1). Nous n'avons pas considéré de nombreuses autres sources de données qui ont servi l'étude FrailSafe. Voici les paramètres que nous avons retenu :

<ul style="list-style-type: none">- Age, sexe du sujet et classification dans un niveau de fragilité- Conditions de vie, statut familial, profession, nombre d'années d'étude, sorties pour loisirs et autres activités sociales par un questionnaire- Antécédents médicaux et chirurgicaux déclarés par le sujet et/ou retrouvés dans les ordonnances et comptes-rendus médicaux, ordonnance habituelle, consommation de tabac et d'alcool- Nombre d'hospitalisations, chutes et fractures dans l'année- Durée de l'activité physique hebdomadaire
<ul style="list-style-type: none">- Taille, poids, IMC, impédance- Recherche d'une arythmie- 3 mesures de tension artérielle et fréquence cardiaque, calcul de la moyenne de la 2^e et 3^e mesure, test de détection de l'hypotension orthostatique- Test du lever de chaise 5 fois, test d'équilibre unipodal, Timed get up and go test, vitesse de marche sur 4m- Critères de Fragilité selon Fried : perte de poids, fatigue, diminution de force musculaire, vitesse de marche et activité physique réduites- Evaluation subjective de la vision et de l'audition- Evaluation nutritionnelle par le MNA-SF, et si score <11, complété par le MNA complet- Evaluation de l'autonomie via l'index Katz et l'IADL, dont le codage de l'IADL avait été fait sur un score maximal à 31 initialement dans l'optique d'avoir une analyse plus fine des résultats en fonction des habitudes de vie de chacun (document annexe2).- Evaluation cognitive via le MMSE, le MoCA et la plainte cognitive subjective- Evaluation thymique via l'échelle GDS
<ul style="list-style-type: none">- Auto-évaluation de la qualité de vie et de la santé- Douleur et anxiété évaluées via des échelles visuelles analogiques.

Nous avons adapté les données en faisant des regroupements de traitements et en éliminant certains paramètres non pertinents pour répondre à l'objectif que nous nous étions fixés. Nous avons analysé tout cela avec l'aide de M. Carlos LABAT, statisticien.

Nous avons choisi de considérer le MoCA et le MMSE comme reflet principal de l'état cognitif des participants : nous les avons donc systématiquement comparés aux autres variables, de manière transversale d'une part avec les éléments de la première visite, et leur évolution de manière longitudinale d'autre part avec les éléments des visites de suivi. Il était donc nécessaire que chaque sujet ait ces évaluations pour entrer dans nos analyses. Pour la partie longitudinale, nous n'avons considéré que les sujets ayant eu une évaluation minimum 1 an après leur inclusion, partant du principe que les changements de résultats aux tests cognitifs relèvent plus d'une variabilité due à la méthode qu'à une réelle évolution dans un intervalle si court. Nous avons donc analysé la totalité des sujets pour la partie transversale, et les groupes A et B seulement dans la partie longitudinale.

Analyse statistique

Les données ont été recueillies dans un classeur Excel®. Nous avons utilisé le logiciel NCSS version 9.0 ®, ainsi que le logiciel Excel ® pour des analyses statistiques et la réalisation des figures. L'évolution par an a été déterminée par la pente calculée entre le temps et les mesures de MoCA et MMSE chez les sujets suivis.

Des tests de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives et des tests du Chi-2 pour comparer les variables qualitatives. L'analyse de variance (ANOVA) ou la trend ANOVA a été utilisée dans le cas des comparaisons de plusieurs variables catégorielles. Les analyses univariées de corrélation linéaire ont été réalisées par la méthode de Pearson.

Des régressions multiples ont été réalisées pour étudier l'association des différents phénotypes avec MoCA, MMSE et leurs évolution/an. Seules les variables ayant un $p < 0.10$ ont été incluses dans les modèles.

RESULTATS

Descriptif de la population

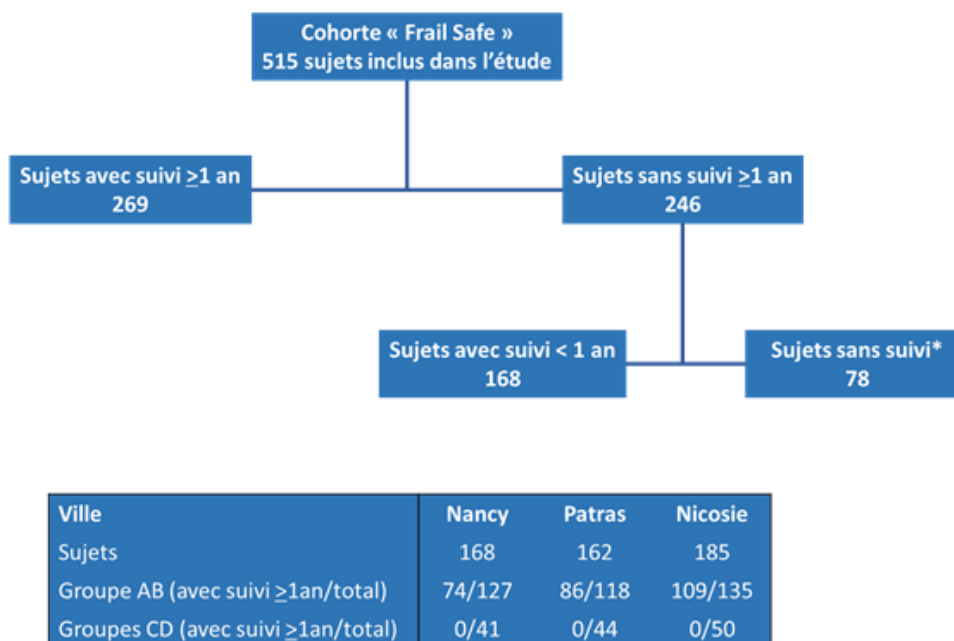


Figure 1 : Flowchart du suivi de l'échantillon.

*sujets perdus de vue, n'ayant pas eu d'évaluation MoCA et/ou MMSE, ayant retiré leur consentement, ayant une découverte de pathologie rentrant dans le cadre des critères d'exclusion ou décédés.

Nous avons inclus 515 sujets, dont 246 n'ont pas été suivis ou ont été suivis moins d'1 an, et 269 ont été suivis plus d'1 an (figure 1). Comme déjà précisé plus haut, les groupes C et D n'ont eu que 2 évaluations cliniques espacées d'environ 6 mois et n'ont donc pas été inclus dans les sujets analysés en longitudinal.

La moyenne du temps de suivi était de 1,9 an +/- 0,31. Les sujets non-suivis étaient globalement comparables aux sujets suivis (tableau 1) ; on remarque cependant dans le groupe des suivis un âge plus jeune (76 vs 78, $p < 0,01$), un MoCA plus haut (26,6 vs 25,4, $p < 0,001$) et des IADL plus hauts (28 vs 26, $p < 0,01$).

Il n'existait pas de différences significatives entre les hommes et les femmes dans ces groupes (tableau supplémentaire 1).

Enfin, nous avons comparé les 3 centres et nous constatons que l'âge et le MoCA initial diffèrent sur l'ensemble de l'échantillon ($p = 0,004$ et $p < 0,0001$ respectivement), et chez les sujets suivis, nous constatons une différence de proportion de femmes ($p = 0,008$), de durée de suivi ($p < 0,0001$), de MoCA initial ($p = 0,0001$) et d'évolution du MMSE ($p = 0,001$) (tableau supplémentaire 2).

Tableau 1 : Comparaison des groupes de sujet suivis et non-suivis.

Avec suivi	Tous		Non		Oui	
	Moyenne +/-SD ou %	N	Moyenne +/-SD ou %	N	Moyenne +/-SD ou %	N
Suivi en année					1.93 ± 0.31	269
Femmes	61%	515	61%	246	61%	269
Age	77 ± 6	515	78 ± 6	246	76 ± 6**	269
Fragilité avec un score de Fried>2	17%	515	17%	246	17%	269
IMC	27.1 ± 4.3	513	26.8 ± 4.1	246	27.5 ± 4.4	267
MoCA	26.0 ± 3.2	460	25.4 ± 3.1	233	26.6 ± 3.1***	227
Evolution MoCA/an		371		144	-0.47 ± 1.65	227
MMSE	27.9 ± 1.7	515	27.8 ± 1.7	246	28.1 ± 1.6	269
Evolution MMSE/an					-0.08 ± 1.03	269
Comorbidités						
HTA	56%	515	52%	246	59%	269
Dyslipidémie	30%	515	28%	246	33%	269
Diabète	17%	515	14%	246	20%	269
Cardiopathie ischémique	8%	515	7%	246	9%	269
Arythmie	14%	515	14%	246	14%	269
Insuffisance cardiaque	6%	515	6%	246	6%	269
AVC ou AIT	8%	515	9%	246	7%	269
Maladie neurocognitive	2%	515	2%	269	2%	246
Dépression	9%	515	9%	246	9%	269
Anxiété	26%	515	25%	246	28%	269
Nombre de comorbidités	4.00 ± 2.86	515	3.89 ± 2.69	246	4.10 ± 3.00	269
Nombre de traitements	3.88 ± 2.74	378	4.19 ± 2.92	177	3.61 ± 2.55	201
MNA short-form	13.2 ± 1.5	515	13.1 ± 1.5	246	13.2 ± 1.4	269
Echelle GDS	2.78 ± 2.69	514	2.95 ± 2.88	246	2.63 ± 2.49	268
Echelle ADL	5.85 ± 0.45	515	5.79 ± 0.56	246	5.90 ± 0.30	269
Echelle IADL	27.2 ± 5.4	514	26.2 ± 6.1	245	28.0 ± 4.6**	269
PAS	133 ± 15	480	132 ± 15	239	133 ± 15	241
PAD	80 ± 10	480	81 ± 10	239	79 ± 10	241
FC	72 ± 10	479	72 ± 10	238	72 ± 11	241

* : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$.

Nous observons que plus les sujets sont âgés, plus le score cognitif est bas ($p < 0,0001$ pour MMSE et MoCA). Il en va de même pour l'évolution cognitive/an avec un déclin plus marqué l'âge avançant quelque soit le test ($p = 0,005$ pour le MoCA et $p = 0,0001$ pour le MMSE).

Le MMSE et le MoCA sont aussi positivement corrélés ($p < 0,0001$) ainsi que leur évolution ($p < 0,0001$) (figure supplémentaire 2). De plus, plus le score à l'évaluation cognitive initiale est haut, plus le déclin est marqué ($p < 0,0001$ pour le MoCA et $p = 0,02$ pour le MMSE) (figure supplémentaire 3) : nous avons donc ajusté à la valeur initiale des tests toutes les analyses multivariées de l'étude.

Cognition et fragilité

Rappelons que nous avons considéré 3 statuts de fragilité selon les critères de Fried : les non-fragiles n'ont aucun critère, les pré-fragiles 1 à 2 critères et les fragiles 3 à 5 critères.

A l'analyse transversale sur les valeurs de la première visite (tableau 2), nous constatons que les sujets plus fragiles sont également les plus âgés ($p < 0,0001$) (figure supplémentaire 4). Nous retrouvons aussi une corrélation entre les scores cognitifs et la fragilité : en effet, le MoCA et le MMSE sont plus bas chez les sujets fragiles (pour les deux, $p < 0,0001$). A côté de

cela, le nombre de comorbidités et le nombre de sujets avec une comorbidités impactant leur fonctionnalité sont corrélés positivement à la fragilité ($p < 0,0001$ et $p = 0,0003$ respectivement), tout comme le nombre d'hospitalisations à l'année ($p = 0,008$). Sur des paramètres plus cliniques, la pression artérielle systolique ($p = 0,0006$) et diastolique ($p = 0,001$) sont plus basses chez les sujets fragiles. Les autres données disponibles ont également été traitées et sont en annexes, tableaux supplémentaires 3, 4 et 5.

L'analyse longitudinale (tableau supplémentaire 6) sur les sujets suivis montre de nouveau des valeurs initiales plus basses chez les plus fragiles, mais aussi une tendance au déclin cognitif majorée bien que non significatif pour le MMSE et le MoCA ($p = 0,09$ et $p = 0,21$). Après ajustement aux valeurs initiales, nous observons que les sujets fragiles diminuent leurs scores cognitifs (figure 2) ($p = 0,0007$ pour le MoCA et $p = 0,008$ pour MMSE). Enfin, on constate à l'analyse multivariée (tableau supplémentaire 7) que l'âge avancé et un score haut de fragilité sont des déterminants indépendants de résultats plus faibles aux MoCA et MMSE, mais aussi de leur évolution défavorable ($p < 0,0001$ pour chaque paramètre). On remarque cette fois que le sexe féminin est aussi lié à une diminution du MoCA plus marquée ($p = 0,04$).

Tableau 2: Comparaison de l'ensemble des sujets selon les critères de fragilité de Fried.

Fragilité selon critères de Fried	Non fragiles		Pré-fragiles		Fragiles		Trend ANOVA
	Moy ± SD ou %	N total	Moy ± SD ou %	N total	Moy ± SD ou %	N total	
Sujets avec suivi	50%	200	54%	226	53%	89	0.51
Femmes	59%	200	62%	226	63%	89	0.40
Age	75 ± 5	200	78 ± 6	226	79 ± 6	89	<0.0001
MoCA	27.1 ± 2.4	194	25.6 ± 3.1	195	23.9 ± 3.9	71	<0.0001
MMSE	28.5 ± 1.5	200	27.8 ± 1.6	226	26.9 ± 1.8	89	<0.0001
PAS	135 ± 14	195	132 ± 15	204	128 ± 15	81	0.0006
PAD	82 ± 10	195	79 ± 10	204	78 ± 10	81	0.001
Fréquence cardiaque	71 ± 10	195	73 ± 10	204	72 ± 10	80	0.29
Nombre de comorbidités	3.35 ± 2.20	200	4.20 ± 2.71	226	4.97 ± 4.00	89	<0.0001
Sujets avec une comorbidité significative	12%	200	19%	226	29%	89	0.0003
Nombre de traitements	3.36 ± 2.41	134	4.26 ± 2.88	172	3.96 ± 2.86	72	0.13
Nombre d'hospitalisations en 1 an	0.14 ± 0.36	200	0.31 ± 1.16	226	0.53 ± 1.96	89	0.008

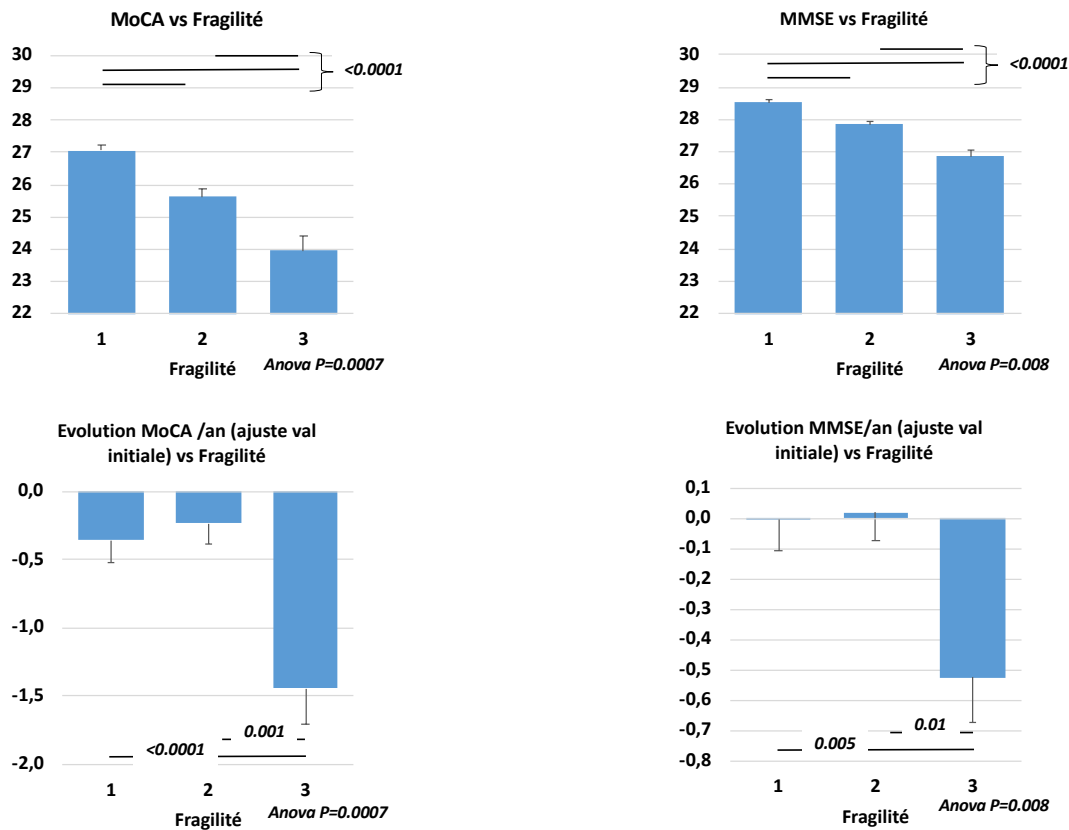


Figure 2 : Scores cognitifs et leur évolution en fonction du degré de fragilité.

1 : non fragile ; 2 : pré-fragile ; 3 : fragile

Cognition et comorbidités

Nous avons observé que le nombre de comorbidités est plus haut chez les participants plus âgés ($p=0,004$).

A l'analyse transversale, on observe une relation négative entre les scores cognitifs et le nombre de comorbidités ($p<0,0001$ pour les 2). Cela est aussi retrouvé à l'analyse multivariée (tableau 3) avec des $p<0,0001$ pour chaque test. On y voit également que l'âge élevé et le nombre de comorbidités significatives élevé sont liés à des scores MoCA et MMSE plus bas ($p<0,0001$ et $p=0,02$ respectivement). Le nombre de traitements à l'analyse univariée avait une relation négative non significative avec les scores cognitifs ($p=0,08$ pour MMSE et MoCA), mais se retrouve relié positivement au MoCA ($p=0,03$) lorsqu'ajusté aux comorbidités.

La présence d'un traitement psychotrope est corrélé à un MoCA plus bas ($p=0,02$) (figure supplémentaire 5). Parmi les comorbidités, la présence d'insuffisance cardiaque notamment ($p=0,054$), d'hypertension, de diabète, de dépression et d'anxiété sont reliés à un MoCA plus

bas ; le MMSE est quant à lui plus faible chez les sujets avec du diabète, de l'arythmie, des maladies neurocognitives et de l'anxiété (tableau supplémentaire 8) . Un nombre de points élevé à l'échelle GDS est aussi lié à des performances cognitives basses aux 2 tests ($p < 0,0001$)(tableau 4).

A l'analyse longitudinale, le nombre de comorbidités élevé ressort comme facteur de déclin cognitif pour les 2 tests ($p = 0,003$ pour le MoCA et $p = 0,0001$ pour MMSE). Les pathologies associées au déclin sont de nouveau l'insuffisance cardiaque avec un $p = 0,0001$ pour les 2 tests et l'antécédent d'AVC ou AIT ($p = 0,003$ pour le MoCA et $p = 0,02$ pour le MMSE). La présence de traitements psychotropes est associée à une diminution des résultats aux MoCA et MMSE (respectivement, $p = 0,008$ et $p = 0,0005$). On observe sur l'analyse multivariée que les sujets avec un score GDS plus élevé ($p = 0,0007$ pour MoCA et $p = 0,002$ pour MMSE) et prenant des traitements psychotropes ($p = 0,06$ pour MoCA et $p = 0,002$ pour le MMSE) ont aussi une moins bonne évolution. La perception de l'anxiété joue un rôle négatif dans l'évolution du MMSE ($p = 0,081$).

Tableau 3 : Analyse multivariée des scores cognitifs et leur évolution en fonction du nombre de comorbidités et de traitements.

En fonction de	MoCA (n=352)			MMSE (n=515)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Age	-0.18 (0.03)	10.1%	<0.0001	-0.10 (0.01)	11.1%	<0.0001
Femmes	-	-	0.45	-	-	0.33
Nombre de comorbidités	-0.26 (0.06)	4.2%	<0.0001	-0.11 (0.02)	3.4%	<0.0001
Nombre de comorbidités significatives	-0.50 (0.22)	1.2%	0.02	-	-	0.87
Nombre de traitements	0.14 (0.06)	1.1%	0.03	-	-	0.22
Model		17.8%	<0.0001		16.2%	<0.0001
					11.1%	
En fonction de	Evolution MoCA/an (n=227)			Evolution MMSE/an (n=269)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Valeur initiale	-0.25 (0.03)	18.1%	<0.0001	-0.19 (0.04)	7.5%	<0.0001
Age	-0.09 (0.02)	8.4%	<0.0001	-0.05 (0.01)	7.2%	<0.0001
Femmes	-0.37 (0.20)	1.1%	0.07	-	-	0.65
Nombre de comorbidités	-0.12 (0.03)	4.6%	0.0003	-0.08 (0.02)	4.9%	0.0001
Nombre de comorbidités significatives	-	-	0.56	-	-	0.30
Nombre de traitements	-	-	0.80	-	-	0.75
Model		23.9%	<0.0001		15.9%	<0.0001

Tableau 4: Analyse multivariée des scores cognitifs et leur évolution en fonction de paramètres psychiatriques.

	MOCA (n=460)			MMSE (n=514)		
	Beta (SE)	R ²	p	Beta (SE)	R ²	p
Age	-0,16 (0,02)	9,00%	<0,0001	-0,09 (0,01)	10,82%	<0,0001
Femme	-	-	0,35	-	-	0,7
Echelle GDS	-0,35 (0,05)	8,80%	<0,0001	-0,16 (0,03)	6,11%	<0,0001
Traitements psychotropes	-	-	0,42	-	-	0,92
Perception d'anxiété	-	-	0,29	-	-	0,4
Model	-	20,24%	<0,0001	-	19,09%	<0,0001
	Evolution du MOCA/an (n=178)			Evolution du MMSE/an (n=201)		
	Beta (SE)	R ²	p	Beta (SE)	R ²	p
Valeur initiale	-0,30 (0,04)	22,29%	<0,0001	-0,19 (0,05)	6,75%	0,0001
Age	-0,12 (0,02)	11,90%	<0,0001	-0,06 (0,01)	8,13%	<0,0001
Femme	-	-	0,18	-	-	0,84
Echelle GDS	-0,17 (0,05)	4,91%	0,0007	-0,09 (0,03)	3,97%	0,002
Traitements psychotropes	-0,56 (0,3)	1,43%	0,06	-0,59 (0,19)	4%	0,002
Perception d'anxiété	-	-	0,5	0,05 (0,02)	1,27%	0,081
Model	-	28,89%	<0,0001	-	19,69%	<0,0001

Cognition et état nutritionnel

A l'analyse transversale, nous observons que plus les sujets sont âgés, plus l'IMC est bas ($p=0,05$ avec ajustement au sexe), mais aussi que l'IMC est plus haut avec un score au MNA-SF haut ($p<0,0001$ après ajustement à l'âge et au sexe). Ce test est aussi corrélé positivement aux MoCA ($p<0,0001$) et MMSE ($p=0,003$). L'analyse multivariée (tableau 5) retrouve une relation négative entre les tests MoCA et MMSE et l'âge ($p<0,0001$ pour les 2) et l'IMC ($p=0,02$ et $p=0,003$ respectivement), et une relation positive avec le MNA-SF ($p<0,0001$ et $p=0,0005$ respectivement).

A l'étude longitudinale, la corrélation linéaire ne retrouve pas d'association significative entre le MNA-SF et l'évolution du MMSE ($p=0,057$) et du MoCA ($p=0,16$), alors que l'on peut voir à l'analyse multivariée une corrélation positive entre MMSE et le MNA-SF ($p=0,02$).

Tableau 5 : Analyse multivariée des scores cognitifs et leur évolution en fonction de paramètres nutritionnels.

	MoCA (n=458)			MMSE (n=513)		
	Beta (SE)	R ²	P	Beta (SE)	R ²	P
Age	-0.18 (0.02)	11.0%	<0.0001	-0.11 (0.01)	13.0%	<0.0001
Femmes	-	-	0.53	-	-	0.76
IMC	-0.08 (0.03)	1.0%	0.02	-0.05 (0.02)	1.5%	0.003
MNA-short form	0.60 (0.09)	7.8%	<0.0001	0.17 (0.05)	2.0%	0.0005
Model	-	19.4%	<0.0001	-	15.6%	<0.0001
	Evolution MoCA/an (n=227)			Evolution MMSE/an (n=269)		
	Beta (SE)	R ²	P	Beta (SE)	R ²	P
Age	-0.10 (0.02)	9.9%	<0.0001	-0.06 (0.01)	8.5%	<0.0001
Femmes	-0.40 (0.21)	1.3%	0.06	-	-	0.63
Valeur initiale	-0.22 (0.03)	14.5%	<0.0001	-0.17 (0.04)	6.5%	<0.0001
IMC	-	-	0.93	-	-	0.88
MNA-short form	-	-	0.96	0.10 (0.04)	1.7%	0.02
Model	-	19.3%	<0.0001	-	12.7%	<0.0001

Cognition et état physique

L'analyse transversale montre très nettement qu'un test de lever de chaise 5 fois est corrélé à des MoCA et MMSE plus bas à l'analyse univariée ($p < 0,0001$ et $p = 0,003$ respectivement). Ce lien est aussi vu sur l'analyse multivariée (tableau supplémentaire 9), avec en plus un Timed Get up and Go inversement corrélé au MoCA ($p = 0,03$). La vitesse de marche ($p = 0,008$) et la réduction de l'activité physique ($p = 0,045$) ont une relation négative avec le MMSE.

L'analyse longitudinale montre un déclin cognitif plus marqué avec un $p < 0,0001$ pour le MMSE et $p = 0,0003$ pour le MoCA (figure 3) chez les participants plus lents au lever de chaise 5 fois ; nous remarquons une perte d'environ 1 point/an entre ceux n'ayant pas réussi le test et ceux ayant un temps < 10 secondes. Sur l'analyse multivariée, le temps au lever de chaise 5 fois est corrélé négativement à l'évolution cognitive pour les 2 tests ($p < 0,0001$). L'âge est aussi corrélé négativement avec l'évolution du MoCA ($p = 0,0009$) et du MMSE ($p = 0,003$).

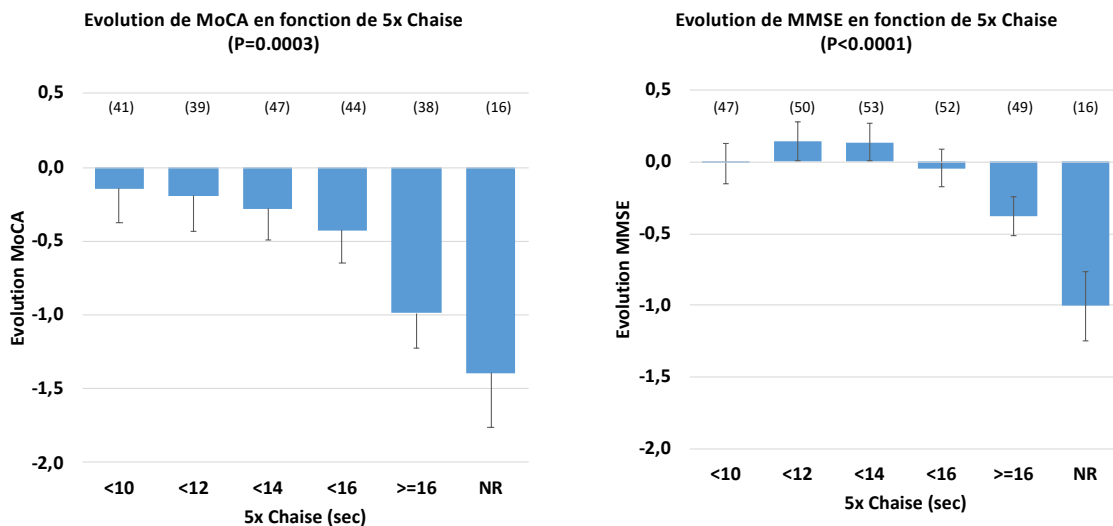


Figure 3 : Relation entre l'évolution cognitive et le score au lever de chaise.
NR = non réussi.

Cognition et sensoriel

L'analyse transversale montre qu'une mauvaise vision concourt à un MoCA et un MMSE plus bas ($p < 0,0001$ pour les 2), avec un constat similaire pour l'audition ($p < 0,0001$ pour le MoCA et $p = 0,0004$ pour le MMSE) (figures 4 et 5).

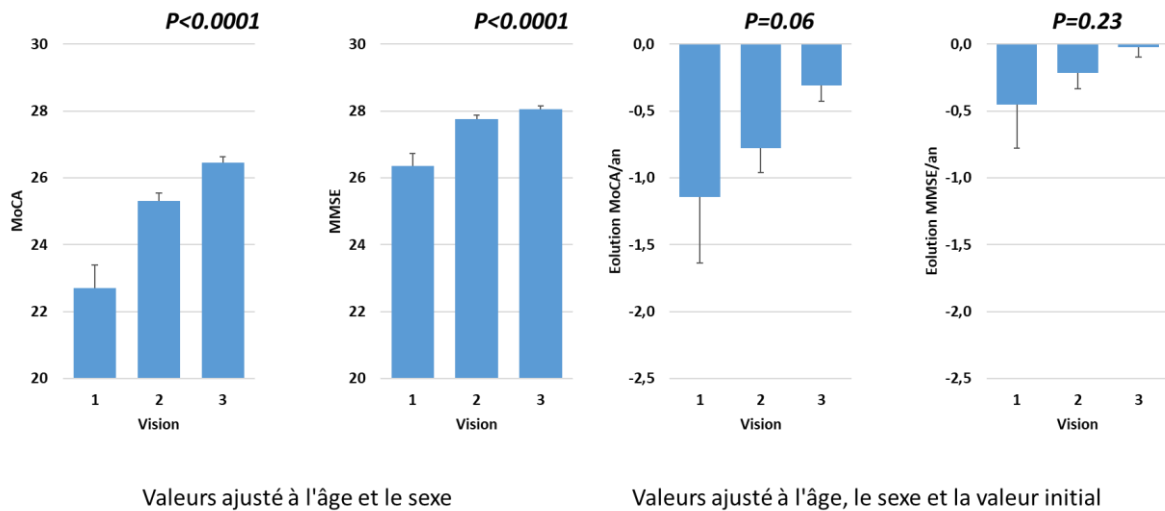


Figure 4 : Relation entre les troubles visuels subjectifs, le résultat aux tests cognitifs et leur évolution

1 : mauvaise vision ; 2 : vision moyenne ; 3 : bonne vision.

L'analyse longitudinale est en faveur d'un déclin cognitif plus marqué lorsque l'audition est mauvaise ($p=0,008$ pour le MoCA et $p=0,01$ pour le MMSE). La mauvaise vue est liée négativement à l'évolution du MoCA uniquement ($p=0,06$).

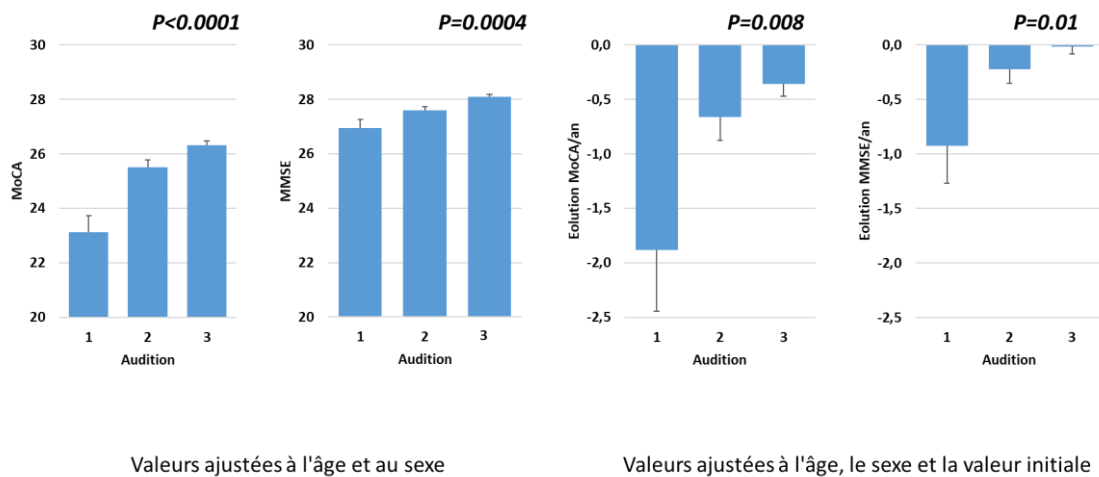


Figure 5 : Relation entre les troubles auditifs subjectifs, le résultat aux tests cognitifs et leur évolution.

1 : mauvaise audition ; 2 : audition moyenne ; 3 : bonne audition

Cognition et autonomie

A l'analyse transversale, nous observons que les échelles ADL et IADL sont associées à un MoCA et MMSE hauts lorsque le score est haut ($p < 0,0001$ pour MoCA et MMSE). Ces 2 échelles sont également corrélées entre elles positivement ($p < 0,0001$). Nous pouvons voir dans le tableau 6 que l'âge et le sexe féminin sont négativement reliées au MoCA ($p < 0,0001$ et $p = 0,009$ respectivement) et au MMSE ($p < 0,0001$ et $p = 0,003$ respectivement). A l'inverse, l'échelle IADL a une relation positive avec le MoCA et le MMSE ($p < 0,0001$ pour les 2) et l'échelle ADL a une relation positive seulement avec le MoCA ($p = 0,09$).

L'analyse longitudinale montre une meilleure évolution cognitive si l'échelle ADL montre un bon score ($p = 0,0001$ pour MoCA et $p < 0,0001$ pour MMSE), tandis qu'un bon score à l'échelle IADL n'est relié qu'à l'évolution plus favorable du MMSE ($p = 0,02$) et non pour le MoCA ($p = 0,88$). Nous observons sur l'analyse multivariée que l'échelle ADL est corrélée positivement à l'évolution cognitive avec des $p < 0,0001$ pour les 2 tests, et non l'échelle IADL. Nous retrouvons aussi une relation négative entre l'âge et le déclin cognitif ($p < 0,0001$ pour les 2 tests).

Tableau 6 : Analyse multivariée des tests cognitifs et leur évolution en fonction des échelles d'évaluation de l'autonomie.

	MoCA (n=459)			MMSE (n=514)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Age	-0.14 (0.02)	6.2%	<0.0001	-0.09 (0.01)	8.2%	<0.0001
Femmes	-0.83 (0.32)	1.2%	0.009	-0.46 (0.15)	1.4%	0.003
Echelle ADL	0.53 (0.31)	0.5%	0.09			0.20
Echelle IADL	0.18 (0.03)	5.9%	<0.0001	0.08 (0.01)	5.6%	<0.0001
Model		20.9%	<0.0001		18.7%	<0.0001
	Evolution MoCA/an (n=227)			Evolution MMSE/an (n=269)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Age	-0.09 (0.02)	7.3%	<0.0001	-0.05 (0.01)	6.5%	<0.0001
Femmes	-0.39 (0.20)	1.3%	0.055			0.56
Valeur initiale	-0.22 (0.03)	14.7%	0.0000	-0.17 (0.04)	6.2%	<0.0001
Echelle ADL	1.16 (0.31)	4.9%	<0.0001	0.88 (0.20)	6.2%	<0.0001
Echelle IADL			0.14			0.11
Model		24.2%	<0.0001		17.2%	<0.0001

DISCUSSION

Résultats et littérature

Notre étude, observationnelle et multicentrique, a permis de mettre en avant plusieurs paramètres influençant l'état cognitif initial et son évolution dans notre population composée de sujets ambulatoires de plus de 70 ans, non institutionnalisés et sans démence au préalable. Nous avons comparé le MoCA et le MMSE à un très large panel de paramètres cliniques et environnementaux, ce qui à notre connaissance n'avait pas encore été réalisé au sein d'une seule étude. De plus, nous avons pu analyser de manière transversale et longitudinale, pour ainsi englober les deux aspects importants de l'évaluation cognitive.

Tout d'abord, l'avancée en âge revient systématiquement comme facteur indépendant de score cognitif initial bas et de déclin cognitif accentué pour les 2 tests. Cela pouvait être attendu : ce facteur est aussi associé à une augmentation de la fragilité, du nombre de comorbidités, ainsi qu'à un IMC plus bas.

En effet, les sujets les plus fragiles de l'étude étaient aussi ceux dont les performances cognitives du début et au suivi étaient moins bonnes. Certains des critères de Fried sont corrélés négativement avec le score cognitif, notamment l'allongement de la vitesse de marche et la réduction des activités physiques. Tout cela concorde avec la littérature actuelle : l'équipe de Chen et al. a publié en 2018⁽²⁶⁾ un article mettant également en évidence que la fragilité participait au déclin cognitif en réalisant des MoCA sur 2 ans chez des sujets non-déments. Fabricio et al.⁽²⁹⁾ parvient à la même conclusion et élabore plusieurs hypothèses physiopathologiques : la fragilité partage des facteurs de risque communs aux démences tels que les comorbidités cardiovasculaires, l'état pro-inflammatoire sous-jacent et le stress oxydatif par dysfonctionnement mitochondrial. Cependant, les mécanismes impliqués restent peu clairs.

Un plus grand nombre de comorbidités est aussi lié à une majoration du déclin cognitif. Parmi celles-ci, nous retrouvons donc les comorbidités cardiovasculaires avec en particulier l'insuffisance cardiaque qui ressort tant dans le statut cognitif initial que dans son évolution. Une explication physiopathologique proposée est l'hypoperfusion chronique d'aires cérébrales critiques et la formation de lésions microvasculaires dues aux autres facteurs de risque cardiovasculaires⁽³⁰⁾ (telles que l'hypertension et le diabète, dont les liens avec l'altération des performances cognitives sont déjà bien connus⁽¹⁵⁾⁽³¹⁻³³⁾ et retrouvés dans notre étude).

La dépression et un score élevé à l'échelle GDS sont aussi des facteurs indépendants de scores au MoCA et au MMSE plus bas et de déclin cognitif, ce qui avait déjà été démontré dans l'étude de Riddle et al en 2017⁽³⁴⁾ mais aussi par Dotson et al.⁽³⁵⁾. En outre, la plainte mémorielle et la diminution des capacités attentionnelles retrouvés dans cette pathologie peuvent influencer les performances.

Un nombre de traitements plus important est corrélé négativement aux scores cognitifs, mais apparaît comme facteur protecteur de la cognition au MoCA après ajustement aux comorbidités, La littérature actuelle retrouve plutôt un effet néfaste de la polymédication sur

le vieillissement cognitif⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. Cette divergence après ajustement pourrait s'expliquer dans notre population par des prescriptions peut-être bien adaptées aux comorbidités et limitant donc leurs effets délétères sur la cognition. Enfin, nous constatons un déclin cognitif chez les sujets ayant des traitements psychotropes : le rôle néfaste à long terme des benzodiazépines est maintenant bien connu⁽³⁸⁾, tout autant que la proportion forte d'effets anticholinergiques chez les antipsychotiques.

Sur le plan nutritionnel, un score haut au MNA-SF est corrélé à un bon score au MMSE et MoCA, mais l'effet positif sur l'évolution n'est visible qu'au niveau du MMSE. Une étude réalisée en Grèce utilisant le MNA et le MMSE va dans le même sens, et met en évidence le lien direct entre malnutrition et déficience cognitive⁽³⁹⁾.

Nous avons aussi vu que les sujets en difficulté lors de l'évaluation des capacités physiques ont une altération cognitive initiale et une évolution plus défavorable. Cela fait consensus avec les connaissances actuelles sur le fait que l'activité physique régulière est un facteur protecteur de déclin cognitif⁽⁵⁾ quelque soit le niveau⁽⁶⁾. Comme attendu, la déficience auditive est également retrouvée comme facteur de risque indépendant de défaillance cognitive, ce qui se retrouve dans la littérature avec une augmentation de l'incidence des démences toutes causes confondues en cas de perte auditive⁽⁴⁰⁾. Le rôle des troubles visuels n'est quant à lui pas significatif sur l'évolution mais dégrade tout de même le score cognitif initial. Plusieurs articles démontrent pourtant le lien avec le déclin cognitif⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾, mais les possibilités de le ralentir en corrigeant le déficit auditif et/ou visuel reste encore incertaines⁽⁴³⁾.

Enfin, notre étude a permis de voir que l'évaluation de l'autonomie par l'échelle IADL est bien corrélée aux résultats des tests cognitifs, tandis que l'échelle ADL est corrélée au déclin cognitif si le sujet est en perte d'autonomie. Makino et al.⁽⁴⁴⁾ ont réalisé en 2020 une étude montrant qu'une limitation dans les IADL, plus précisément dans les activités en extérieur, était un facteur prédictif d'apparition de MCI. L'échelle ADL semble moins utilisée dans la littérature pour évaluer l'autonomie.

Certains paramètres mesurés ne sont donc pas corrélés aux 2 tests à la fois. Pour rappel, le MMSE est un test explorant en globalité les fonctions cognitives ; il reste le test de première intention recommandé par la HAS. Le MoCA est un test validé depuis 2005⁽⁴⁵⁾ comme étant plus sensible au diagnostic des troubles cognitifs légers car plus complexe, et a l'avantage de mieux explorer les fonctions exécutives. Ainsi, ses corrélations aux comorbidités cardiovasculaires peuvent s'expliquer par sa plus grande capacité à détecter les syndromes dysexécutifs, se retrouvant entre autres dans les démences vasculaires. Ce syndrome peut aussi se retrouver de manière fonctionnelle dans la dépression. Enfin, les troubles visuels entraînent des difficultés à la réalisation du test puisque la composante visuospatiale est plus présente que dans le MMSE.

Nous pourrions expliquer la relation entre le MMSE et l'échelle IADL par la présence d'items nécessitant une bonne orientation spatio-temporelle qui est un peu plus explorée dans le MMSE. Aussi, son lien avec le MNA-SF s'explique peut-être par des questions orientant plutôt vers des troubles cognitifs plus avancés (troubles de déglutition, présence de démence modérée à sévère, perte de mobilité...), domaine dans lequel le MMSE est performant.

Limitations

Il existe des limites à notre étude : tout d'abord, nous avons analysé plusieurs facteurs comprenant l'autonomie, la fragilité, les comorbidités, l'état nutritionnel et autres, dans une population non-institutionnalisée et en bon état général. Cela implique que nos résultats ne pourront pas forcément être transposés à des sujets plus altérés comme ceux déjà institutionnalisés ou en perte d'autonomie plus évidente.

Une autre limitation est liée à l'existence de données manquantes : il nous était difficile pour certaines d'établir si le test n'était pas réalisable ou si c'était un oubli de recueil. Nous avons tout de même minimisé ce biais en discutant régulièrement avec les investigateurs de l'étude FrailSafe. Enfin, notre étude reste une sous-analyse des données de l'étude FrailSafe qui n'avait pas été conçue pour évaluer la cognition en tant que critère principal, expliquant la variabilité dans le suivi et la perte de 2 groupes dans les analyses longitudinales. Cela nous amène à une perte de puissance.

Perspectives

Une étude portant sur les paramètres que nous avons mis en avant, avec un suivi plus long et sur une population plus âgée et/ou plus fragile serait intéressante afin de confirmer ces résultats. Des interventions ciblant ces facteurs pourraient être réalisées afin de déterminer le lien de causalité ou non avec le déclin cognitif. Evaluer ces paramètres sur des sujets avec démences permettrait de les prendre en charge de manière plus spécifique. Enfin, d'autres études évaluant si la correction de certaines pathologies (telles que les déficiences sensorielles ou les risques de malnutrition) a un effet sur le ralentissement du déclin cognitif sont essentielles.

CONCLUSION

La prise en charge des patients dans leur globalité, comprenant une Evaluation Gériatrique Standardisée et la recherche de fragilité, est nécessaire pour détecter au plus tôt ceux à risque de déclin cognitif et ainsi en corriger les facteurs de risque. Le but est de les maintenir le plus longtemps possible à domicile grâce à des interventions simples, pouvant s'inscrire dans le cadre de consultations classiques ou lors d'évaluations en Hôpital de Jour.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742–48.
2. Carlson MC, Saczynski JS, Rebok GW, et al. Exploring the effects of an “everyday” activity program on executive function and memory in older adults: Experience Corps. *Gerontologist* 2008; 48: 793–801.
3. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Pajananen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25771249.
4. Kulmala J, Ngandu T, Havulinna S, Levälähti E, Lehtisalo J, Solomon A, Antikainen R, Laatikainen T, Pippola P, Peltonen M, Rauramaa R, Soininen H, Strandberg T, Tuomilehto J, Kivipelto M. The Effect of Multidomain Lifestyle Intervention on Daily Functioning in Older People. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Jun;67(6):1138-1144. doi: 10.1111/jgs.15837. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30809801.
5. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1323-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d35. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517108; PMCID: PMC3335448.
6. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011; **269**: 107–17.
7. Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):944-951. doi: 10.1007/s12603-018-1090-9. PMID: 30272098.
8. Chong TWH, Curran E, Ellis KA, Southam J, You E, Cox KL, Hill KD, Pond D, Dow B, Anstey KJ, Hosking D, Cyarto E, Lautenschlager NT. Physical activity for older Australians with mild cognitive impairment or subjective cognitive decline - A narrative review to support guideline development. *J Sci Med Sport*. 2020 Oct;23(10):913-920. doi: 10.1016/j.jsams.2020.03.003. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32389610.

9. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, Scarmeas N, Barberger-Gateau P. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):638-48. doi: 10.1001/jama.2009.1146. Erratum in: *JAMA*. 2009 Dec 9;302(22):2436. PMID: 19671905; PMCID: PMC2850376
10. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P, Schilardi A, D'Introno A, La Montagna M, Calvani M, Guerra V, Sardone R, Abbrescia DI, Bellomo A, Greco A, Daniele A, Seripa D, Logroscino G, Sabbá C, Panza F. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(3):815-849. doi: 10.3233/JAD-170248. PMID: 28697569.
11. Ballarín-Naya L, Malo S, Moreno-Franco B. Efecto de intervenciones basadas en ejercicio físico y dieta sobre la evolución de deterioro cognitivo leve a demencia en sujetos mayores de 45 años. Revisión sistemática [Effect of physical exercise and diet based interventions on the evolution of cognitive impairment to dementia in subjects older than 45 years. A systematic review.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021 Feb 24;95:e202102032. Spanish. PMID: 33624616.
12. Whitty E, Mansour H, Aguirre E, Palomo M, Charlesworth G, Ramjee S, Poppe M, Brodaty H, Kales HC, Morgan-Trimmer S, Nyman SR, Lang I, Walters K, Petersen I, Wenborn J, Minihane AM, Ritchie K, Huntley J, Walker Z, Cooper C. Efficacy of lifestyle and psychosocial interventions in reducing cognitive decline in older people: Systematic review. *Ageing Res Rev*. 2020 Sep;62:101113. doi: 10.1016/j.arr.2020.101113. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534025.
13. Charisis S, Ntanasi E, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Sakka P, Scarmeas N. Mediterranean diet and risk for dementia and cognitive decline in a Mediterranean population. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Jun;69(6):1548-1559. doi: 10.1111/jgs.17072. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724444.
14. Tanaka T, Talegawkar SA, Jin Y, Colpo M, Ferrucci L, Bandinelli S. Adherence to a Mediterranean Diet Protects from Cognitive Decline in the Invecchiare in Chianti Study of Aging. *Nutrients*. 2018 Dec 19;10(12):2007. doi: 10.3390/nu10122007. PMID: 30572567; PMCID: PMC6316104.
15. Yaffe K, Bahorik AL, Hoang TD, Forrester S, Jacobs DR Jr, Lewis CE, Lloyd-Jones DM, Sidney S, Reis JP. Cardiovascular risk factors and accelerated cognitive decline in midlife: The CARDIA Study. *Neurology*. 2020 Aug 18;95(7):e839-e846. doi: 10.1212/WNL.0000000000010078. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32669394; PMCID: PMC7605504

16. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):718-26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26045020.
17. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 2016 Feb 11;374(6):523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504327. PMID: 26863354; PMCID: PMC4943081.
18. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hoeveraar-Blom MP, Vermeulen M, van Gool WA. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Aug 20;388(10046):797-805. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30950-3. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27474376.
19. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016 Oct;24(10):823-42. doi: 10.1016/j.jagp.2016.05.015. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27591161.
20. Kassem AM, Ganguli M, Yaffe K, Hanlon JT, Lopez OL, Wilson JW, Cauley JA; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Anxiety symptoms and risk of cognitive decline in older community-dwelling men. *Int Psychogeriatr.* 2017 Jul;29(7):1137-1145. doi: 10.1017/S104161021700045X. Epub 2017 Apr 9. PMID: 28390447; PMCID: PMC5466071.
21. Wang SM, Han KD, Kim NY, Um YH, Kang DW, Na HR, Lee CU, Lim HK. Late-life depression, subjective cognitive decline, and their additive risk in incidence of dementia: A nationwide longitudinal study. *PLoS One.* 2021 Jul 14;16(7):e0254639. doi: 10.1371/journal.pone.0254639. PMID: 34260630; PMCID: PMC8279395.
22. Camacho-Conde JA, Galán-López JM. Depression and Cognitive Impairment in Institutionalized Older Adults. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2020;49(1):107-120. doi: 10.1159/000508626. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32634807.
23. Chosy EJ, Gross N, Meyer M, Liu CY, Edland SD, Launer LJ, White LR. Brain Injury and Later-Life Cognitive Impairment and Neuropathology: The Honolulu-Asia Aging Study. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(1):317-325. doi: 10.3233/JAD-190053. PMID: 31771050; PMCID: PMC7477789.

24. Grasset L, Glymour MM, Yaffe K, Swift SL, Gianattasio KZ, Power MC, Zeki Al Hazzouri A. Association of traumatic brain injury with dementia and memory decline in older adults in the United States. *Alzheimers Dement*. 2020 Jun;16(6):853-861. doi: 10.1002/alz.12080. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32323483; PMCID: PMC7968111.
25. Hsieh TJ, Chang HY, Wu IC, Chen CC, Tsai HJ, Chiu YF, Chuang SC, Hsiung CA, Hsu CC. Independent association between subjective cognitive decline and frailty in the elderly. *PLoS One*. 2018 Aug 2;13(8):e0201351. doi: 10.1371/journal.pone.0201351. PMID: 30071051; PMCID: PMC6072005.
26. Chen S, Honda T, Narazaki K, Chen T, Kishimoto H, Haeuchi Y, Kumagai S. Physical Frailty Is Associated with Longitudinal Decline in Global Cognitive Function in Non-Demented Older Adults: A Prospective Study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1):82-88. doi: 10.1007/s12603-017-0924-1. PMID: 29300426
27. <https://frailsafe-project.eu/> site internet consulté pour la dernière fois le 08/03/2022
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.
29. Fabrício DM, Chagas MHN, Diniz BS. Frailty and cognitive decline. *Transl Res*. 2020 Jul;221:58-64. doi: 10.1016/j.trsl.2020.01.002. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32045578.
30. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav*. 2021 Jun;11(6):e02176. doi: 10.1002/brb3.2176. Epub 2021 May 14. PMID: 33991075; PMCID: PMC8213942.
31. Palta P, Carlson MC, Crum RM, Colantuoni E, Sharrett AR, Yasar S, Nahin RL, DeKosky ST, Snitz B, Lopez O, Williamson JD, Furberg CD, Rapp SR, Golden SH. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):123-130. doi: 10.1093/gerona/glx076. PMID: 28510619; PMCID: PMC5861864.
32. Sanchez Hoffmann S, Winkler A, Weimar C, Müller-Gerards D, Abramowski J, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R, Jokisch M. Blood pressure and cognitive decline - the impact of hypertension over one decade. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2021 Jul;28(4):528-542. doi: 10.1080/13825585.2020.1792403. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673173

33. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Oct;17(10):639-654. doi: 10.1038/s41581-021-00430-6. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34127835; PMCID: PMC8202227.
34. Riddle M, Potter GG, McQuoid DR, Steffens DC, Beyer JL, Taylor WD. Longitudinal Cognitive Outcomes of Clinical Phenotypes of Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017 Oct;25(10):1123-1134. doi: 10.1016/j.jagp.2017.03.016. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28479153; PMCID: PMC5600662.
35. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; **75**: 27–34.
36. Aljeaidi MS, Tan EC. The association between polypharmacy and cognitive ability in older adults: A national cohort study. *Res Social Adm Pharm*. 2022 Mar;18(3):2505-2509. doi: 10.1016/j.sapharm.2021.04.018. Epub 2021 May 5. PMID: 33985890.
37. Rasu RS, Shrestha N, Karpes Matusевич AR, Zalmai R, Large S, Johnson L, O'Bryant SE. Polypharmacy and Cognition Function Among Rural Adults. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(2):607-619. doi: 10.3233/JAD-200951. PMID: 34057144.
38. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep 9;349:g5205. doi: 10.1136/bmj.g5205. PMID: 25208536; PMCID: PMC4159609.
39. Mantzorou M, Vadikolias K, Pavlidou E, Serdari A, Vasios G, Tryfonos C, Giaginis C. Nutritional status is associated with the degree of cognitive impairment and depressive symptoms in a Greek elderly population. *Nutr Neurosci*. 2020 Mar;23(3):201-209. doi: 10.1080/1028415X.2018.1486940. Epub 2018 Jun 19. Erratum in: *Nutr Neurosci*. 2020 Mar;23(3):I. PMID: 29914306.
40. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol* 2011; **68**: 214–20.
41. Lim ZW, Chee ML, Soh ZD, Cheung N, Dai W, Sahil T, Tao Y, Majithia S, Sabanayagam C, Chen CL, Wong TY, Cheng CY, Tham YC. Association Between Visual Impairment and Decline in Cognitive Function in a Multiethnic Asian Population. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e203560. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3560. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e209437. PMID: 32324240; PMCID: PMC7180417.
42. Chen SP, Azad AD, Pershing S. Bidirectional Association between Visual Impairment and Dementia Among Older Adults in the United States Over Time. *Ophthalmology*. 2021 Sep;128(9):1276-1283. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.02.021. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33647283.

43. Dawes P, Wolski L, Himmelsbach I, Regan J, Leroi I. Interventions for hearing and vision impairment to improve outcomes for people with dementia: a scoping review. *Int Psychogeriatr*. 2019 Feb;31(2):203-221. doi: 10.1017/S1041610218000728. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30244688.
44. Makino K, Lee S, Bae S, Shinkai Y, Chiba I, Shimada H. Relationship between instrumental activities of daily living performance and incidence of mild cognitive impairment among older adults: A 48-month follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 May-Jun;88:104034. doi: 10.1016/j.archger.2020.104034. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32109693.
45. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. PMID: 15817019.

TABLEAUX ET FIGURES SUPPLEMENTAIRES

Tableaux

Tableau supplémentaire 1 : Comparaison hommes-femmes dans le groupe complet (en haut) et le groupe des suivis.

	Hommes		Tous		Femmes	
	Moyenne +/-SD	N	Moyenne +/-SD	N	Moyenne +/-SD	N
Age	77 ± 6	202	77 ± 6	313		
MoCA	25.9 ± 3.3	176	26.0 ± 3.1	284		
MMSE	28.0 ± 1.7	202	27.9 ± 1.7	313		
Avec un suivi						
	Hommes		Femmes			
	Moyenne +/-SD	N	Moyenne +/-SD	N		
Age	77 ± 5	105	76 ± 6	164		
Suivi en année	1.96 ± 0.32	105	1.91 ± 0.31	164		
MoCA	26.4 ± 3.5	81	26.6 ± 2.8	146		
Evolution MoCA/an	-0.24 ± 1.46	81	-0.60 ± 1.74	146		
MMSE	28.2 ± 1.6	105	28.0 ± 1.7	164		
Evolution MMSE/an	-0.07 ± 0.98	105	-0.09 ± 1.07	164		

Tableau supplémentaire 2 : Comparaison entre les différents centres dans le groupe complet (en haut) et le groupe des suivis.

Villes	Nancy		Tous		Nicosie		ANOVA
	Moyenne +/-SD ou %	N	Moyenne +/-SD ou %	N	Moyenne +/-SD ou %	N	
Femmes	67%	168	57%	162	58%	185	0.16
Age	78 ± 6	168	76 ± 5	162	77 ± 6	185	0.004
MoCA	25.9 ± 2.9	168	24.9 ± 3.7	162	27.5 ± 1.8	130	<0.0001
MMSE	27.9 ± 1.6	168	27.8 ± 2.1	162	28.1 ± 1.4	185	0.60
Avec un suivi							
Villes	Nancy		Patras		Nicosie		
	Moyenne +/-SD ou %	N	Moyenne +/-SD ou %	N	Moyenne +/-SD ou %	N	
Femmes	76%	74	58%	86	53%	109	0.008
Age	76 ± 6	74	76 ± 6	86	76 ± 5	109	0.99
Suivi en année	1.79 ± 0.20	74	1.90 ± 0.32	86	2.05 ± 0.32	109	<0.0001
MoCA	26.6 ± 2.6	74	25.5 ± 3.9	86	28.0 ± 1.4	67	0.0001
Evolution MoCA/an	-0.38 ± 1.82	74	-0.61 ± 1.88	86	-0.39 ± 1.05	67	0.75
MMSE	28.1 ± 1.5	74	27.9 ± 2.0	86	28.2 ± 1.3	109	0.98
Evolution MMSE/an	-0.20 ± 1.19	74	-0.33 ± 1.12	86	0.19 ± 0.76	109	0.001

Tableau supplémentaire 3 : Comparaison des comorbidités en fonction du statut de fragilité.

Fragilité	Non fragiles		Pré-fragiles		Fragiles		Trend ANOVA
	Moy ± SD ou %	N total	Moy ± SD ou %	N total	Moy ± SD ou %	N total	
Comorbidités							
Nombre de comorbidités	3.35 ± 2.20	200	4.20 ± 2.71	226	4.97 ± 4.00	89	<0.0001
Nombre de comorbidités significatives	0.14 ± 0.42	200	0.27 ± 0.66	226	0.47 ± 0.95	89	<0.0001
Sujets avec comorbidités significatives	12%	200	19%	226	29%	89	0.0003
HTA	51%	200	59%	226	61%	89	0.054
Dyslipidémie	35%	200	27%	226	27%	89	0.08
Diabète	12%	200	21%	226	19%	89	0.02
Cardiopathie ischémique	6%	200	10%	226	9%	89	0.21
Arythmie	6%	200	19%	226	19%	89	<0.0001
Insuffisance cardiaque	1%	200	7%	226	16%	89	<0.0001
AVC ou AIT	6%	200	8%	226	15%	89	0.02
Insuffisance rénale chronique	3%	200	3%	226	4%	89	0.65
Cancer	10%	200	8%	226	9%	89	0.57
Maladie respiratoire	7%	200	11%	226	12%	89	0.07
Maladie neurocognitive	2%	200	0%	226	7%	89	0.001
Maladie de Parkinson	0%	200	1%	226	7%	89	0.004
Epilepsie	1%	200	0%	226	1%	89	0.87
Dépression	4%	200	9%	226	19%	89	<0.0001
Anxiété	23%	200	27%	226	30%	89	0.16
Incontinence urinaire	21%	200	16%	226	30%	89	0.28
Pathologie prostatique	16%	200	12%	226	7%	89	0.048
Anémie	3%	200	6%	226	16%	89	0.0001
Arthralgies	39%	200	44%	226	39%	89	0.59
Ostéoporose	13%	200	21%	226	15%	89	0.21
Constipation	12%	200	13%	226	21%	89	0.08
Dyspepsie	8%	200	15%	226	13%	89	0.053
Pathologie thyroïdienne	18%	200	19%	226	15%	89	0.70
Maladie ophtalmologique	24%	200	30%	226	29%	89	0.17
Problèmes auditifs	12%	200	14%	226	29%	89	0.001
Vertiges	7%	200	13%	226	24%	89	<0.0001
Séquelles traumatiques ou post-chirurgicales aux membres inférieurs	2%	200	4%	226	3%	89	0.31

Tableau supplémentaire 4 : Comparaison de la prise de certains traitements en fonction du statut de fragilité.

Fragilité	Non fragiles		Pré-fragiles		Fragiles		Trend ANOVA
	Moy ± SD ou %	N total	Moy ± SD ou %	N total	Moy ± SD ou %	N total	
Nombre de traitements	3.36 ± 2.41	134	4.26 ± 2.88	172	3.96 ± 2.86	72	0.13
Traitement anti-diabétique	10%	134	16%	172	8%	72	0.76
Traitement hypolipémiant	33%	134	40%	172	28%	72	0.83
Dont statines	31%	134	33%	172	24%	72	0.48
Anti-hypertenseurs	57%	134	59%	172	61%	72	0.63
Beta-bloquants	18%	134	22%	172	19%	72	0.64
Inhibiteurs calciques	17%	134	19%	172	22%	72	0.41
IEC	7%	134	12%	172	14%	72	0.12
ARA2	22%	134	22%	172	22%	72	0.94
Diurétiques de l'anse/thiazidiques	15%	134	17%	172	28%	72	0.045
Anti-aldostérone/épargneurs potassiques	3%	134	2%	172	3%	72	0.85
Autres anti-hypertenseurs	4%	134	5%	172	4%	72	0.81
Traitements psychotropes	14%	134	22%	172	35%	72	0.0009
Traitements à visée neurologique	7%	134	12%	172	8%	72	0.58

Tableau supplémentaire 5 : Comparaison des autres paramètres en fonction du statut de fragilité.

Fragilité	Non fragiles		Pré-fragiles		Fragiles		Trend ANOVA
	Moy ± SD ou %	N total	Moy ± SD ou %	N total	Moy ± SD ou %	N total	
Nombre d'hospitalisations en 1 an	0.14 ± 0.36	200	0.31 ± 1.16	226	0.53 ± 1.96	89	0.008
Hypotension orthostatique	11%	200	11%	226	18%	89	0.21
Troubles visuels subjectifs	2.80 ± 0.41	200	2.59 ± 0.58	226	2.54 ± 0.60	89	0.0001
Troubles auditifs subjectifs	2.95 ± 0.31	200	2.94 ± 0.35	226	2.71 ± 0.71	89	<0.0001
Perte de poids	0%	199	5%	224	34%	89	<0.0001
Fatigue	0%	200	20%	226	71%	89	<0.0001
Lever de chaises 5x	11.91 ± 3.25	200	13.77 ± 4.43	216	16.64 ± 8.58	63	<0.0001
Timed Get Up and Go	8.23 ± 2.40	200	10.38 ± 5.70	225	16.47 ± 11.62	84	<0.0001
Vitesse de marche sur 4m	3.99 ± 1.81	200	5.95 ± 2.91	226	9.38 ± 5.66	85	<0.0001
Baisse de force musculaire	0%	200	63%	226	96%	89	<0.0001
Activité physique réduite	0%	200	10%	226	63%	89	<0.0001
Nombre de chutes en 1 an	0.31 ± 0.67	200	0.42 ± 0.77	226	1.11 ± 4.38	87	0.001
IMC	26.8 ± 4.1	199	27.2 ± 3.8	225	27.8 ± 5.6	89	0.07
Masse maigre	52.30 ± 8.48	176	50.84 ± 9.52	159	51.15 ± 8.95	51	0.42
MNA-short form	13.47 ± 1.00	200	13.26 ± 1.27	226	12.25 ± 2.26	89	<0.0001
Plainte de mémoire	20%	195	16%	207	28%	75	0.49
Qualité du sommeil	0.55 ± 0.74	199	0.62 ± 0.74	225	0.65 ± 0.83	88	0.33
Echelle GDS	1.93 ± 1.85	200	2.90 ± 2.68	226	4.43 ± 3.40	88	<0.0001
Perception de l'anxiété	3.42 ± 2.35	200	4.27 ± 2.63	225	4.69 ± 2.81	89	0.0001
Seul à domicile	28%	200	31%	225	29%	89	0.69
Sorties par semaine	7.36 ± 4.01	200	6.16 ± 3.41	225	4.01 ± 2.90	89	<0.0001
Loisirs	75%	200	65%	225	40%	89	<0.0001
Nombre de visites sociales	4.25 ± 3.07	198	4.38 ± 2.77	224	3.78 ± 2.56	88	0.20
Nombre d'appels sociaux	11.88 ± 12.77	200	11.09 ± 11.76	225	7.28 ± 6.78	87	0.002
Qualité de vie	8.17 ± 1.42	200	7.84 ± 1.76	225	7.46 ± 2.12	89	0.001
Perception de son état de santé	2.93 ± 0.61	200	2.70 ± 0.74	225	2.25 ± 0.82	89	<0.0001
Perception de son état de santé par rapport à l'année dernière	1.99 ± 0.62	200	1.88 ± 0.69	225	1.78 ± 0.86	89	0.02
Perception de la douleur	2.36 ± 2.12	200	3.20 ± 2.29	225	4.24 ± 2.53	89	<0.0001
Activité physique	2.30 ± 0.78	200	1.80 ± 0.91	226	1.12 ± 0.80	89	<0.0001
Tabagisme	0.56 ± 0.67	200	0.49 ± 0.65	226	0.48 ± 0.64	89	0.39
Nombre de verres d'alcool par semaine	4.83 ± 8.62	200	2.94 ± 5.71	226	2.22 ± 4.56	89	0.002
Echelle ADL	5.90 ± 0.23	200	5.90 ± 0.27	226	5.62 ± 0.89	89	<0.0001
Echelle IADL	28.3 ± 4.3	200	27.4 ± 5.1	225	24.1 ± 7.1	89	<0.0001

Tableau 6 : Comparaison des tests cognitifs et leur évolution en fonction du statut de fragilité chez les sujets suivis.

Fragilité	Non fragiles		Pré-fragiles		Fragiles		Trend ANOVA
	Moyenne +/-SD	N	Moyenne +/-SD	N	Moyenne +/-SD	N	
Suivi en années	1.85 ± 0.33	100	1.99 ± 0.27	122	1.95 ± 0.35	47	0.08
MoCA	27.53 ± 2.19	96	26.47 ± 2.93	96	24.11 ± 4.16	35	<0.0001
Evolution MoCA/an	-0.55 ± 1.16	96	-0.22 ± 1.60	96	-0.96 ± 2.59	35	0.21
MMSE	28.57 ± 1.54	100	28.06 ± 1.40	122	26.94 ± 1.88	47	<0.0001
Evolution MMSE/an	-0.07 ± 0.75	100	0.02 ± 0.98	122	-0.38 ± 1.55	47	0.09

Tableau supplémentaire 7 : Analyse multivariée des scores cognitifs et leur évolution en fonction de l'âge, du sexe et du statut de fragilité.

	MoCA (n=460)			MMSE (n=515)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Age	-0.14 (0.02)	5.9%	<0.0001	-0.08 (0.01)	7.6%	<0.0001
Femmes	-	-	0.79	-	-	0.57
Fragilité pré-fragiles VS non fragiles	-1.06 (0.30)	6.5%	0.0004	-0.46 (0.15)	6.6%	0.003
Fragilité fragiles VS non fragiles	-2.44 (0.42)		<0.0001	-1.30 (0.20)		<0.0001
Model		17.9%	<0.0001		19.4%	<0.0001
	Evolution du MoCA par an (n=227)			Evolution MMSE par an (n=269)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Age	-0.10 (0.02)	8.7%	<0.0001	-0.06 (0.01)	8.3%	<0.0001
Femmes	-0.41 (0.20)	1.4%	0.04	-	-	0.79
Valeur initiale	-0.24 (0.04)	16.4%	<0.0001	-0.19 (0.04)	7.0%	<0.0001
Fragilité pré-fragiles VS non fragiles	0.38 (0.22)	4.6%	0.08	0.15 (0.13)	2.9%	0.27
Fragilité fragiles VS non fragiles	-0.69 (0.32)		0.03	-0.36 (0.18)		0.05
Model		24.0%	<0.0001		13.9%	<0.0001

Tableau supplémentaire 8 : Analyse multivariée des scores cognitifs et leur évolution en fonction des comorbidités

En fonction de	MoCA (n=460)			MMSE (n=515)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Age	-0.17 (0.02)	9.1%	<0.0001	-0.10 (0.01)	10.2%	<0.0001
Femmes	-	-	0.68	-	-	0.96
HTA	-0.51 (0.28)	0.6%	0.06	-	-	0.16
Dyslipidémie	-	-	0.14	-	-	0.11
Diabète	-0.79 (0.36)	0.8%	0.03	-0.40 (0.18)	0.8%	0.03
Cardiopathie ischémique	-	-	0.81	-	-	0.60
Arythmie	-	-	0.66	-0.38 (0.21)	0.6%	0.07
Insuffisance cardiaque	-1.13 (0.58)	0.7%	0.054	-	-	0.16
AVC ou AIT	-	-	0.50	-	-	0.92
Maladie neurocognitive	-	-	0.15	-1.22 (0.50)	1.0%	0.02
Dépression	-1.30 (0.48)	1.3%	0.007	-	-	0.18
Anxiété	-0.85 (0.31)	1.3%	0.007	-0.46 (0.16)	1.4%	0.004
Model		18.5%	<0.0001		17.2%	<0.0001
	Evolution MoCA/an (n=227)			Evolution MMSE/an (n=269)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Valeur initiale	-0.26 (0.03)	18.8%	<0.0001	-0.19 (0.04)	7.8%	<0.0001
Age	-0.08 (0.02)	5.8%	<0.0001	-0.05 (0.01)	5.1%	0.0001
Femmes	-0.45 (0.20)	1.7%	0.02	-	-	0.31
HTA	-	-	0.38	-	-	0.55
Dyslipidémie	-	-	0.44	-	-	0.6
Diabète	-	-	0.78	-	-	0.17
Cadiopathie ischémique	-	-	0.53	-	-	0.39
Arythmie	-	-	0.20	-	-	0.21
Insuffisance cardiaque	-1.42 (0.43)	3.5%	0.001	-1.01 (0.26)	4.6%	0.0001
AVC ou AIT	-1.09 (0.36)	3.1%	0.003	-0.55 (0.23)	1.8%	0.02
Maladie neurocognitive	-	-	0.46	-	-	0.59
Dépression	-	-	0.45	-	-	0.77
Anxiété	-	-	0.38	-	-	0.15
Model		27.4%	<0.0001		18.8%	<0.0001

Tableau supplémentaire 9 : Analyse multivariée du MoCA et MMSE initiaux et leur évolution en fonction de paramètres physiques.

	MoCA (n=423)			MMSE (n=478)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Age	-0.12 (0.02)	4.6%	<0.0001	-0.08 (0.01)	6.5%	<0.0001
Femmes			0.73			0.83
Lever de chaise 5x	-0.10 (0.03)	2.4%	0.0007	-0.04 (0.01)	1.1%	0.01
Timed Get up and Go	-0.06 (0.03)	1.0%	0.03			0.30
Vitesse de marche 4m			0.84	-0.06 (0.02)	1.3%	0.008
Activité physique réduite			0.54	-0.44 (0.22)	0.7%	0.045
Baisse de force musculaire			0.34			0.26
Sorties par semaine			0.56			0.48
Model		14.8%	<0.0001		16.4%	<0.0001
	Evolution MoCA/an (n=209)			Evolution MMSE/an (n=251)		
	Beta (SE)	R2	P	Beta (SE)	R2	P
Age	-0.06 (0.02)	3.8%	0.0009	-0.03 (0.01)	2.5%	0.003
Femmes			0.20			0.67
Valeur initiale	-0.28 (0.04)	16.5%	<0.0001	-0.26 (0.04)	13.8%	<0.0001
Lever de chaise 5x	-0.13 (0.02)	13.3%	<0.0001	-0.10 (0.01)	18.8%	<0.0001
Timed Get up and Go			0.66			0.18
Vitesse de marche 4m			0.26			0.33
Activité physique réduite	-0.61 (0.33)	1.1%	0.07			0.48
Baisse de force musculaire			0.54			0.24
Sorties par semaine			0.78			0.28
Model		32.1%	<0.0001		30.5%	<0.0001

Figures



Figure supplémentaire 1 : Date des évaluations cliniques dans chaque groupe.

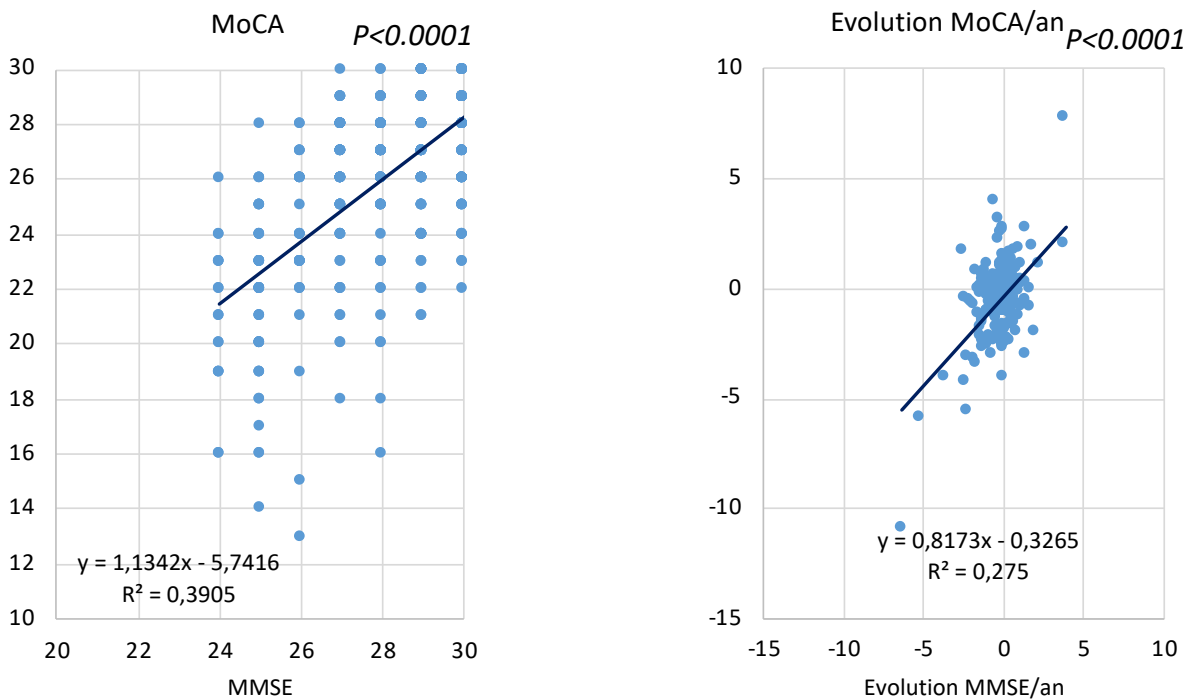


Figure supplémentaire 2 : Relation entre MMSE et MoCA, ainsi que leur évolution.

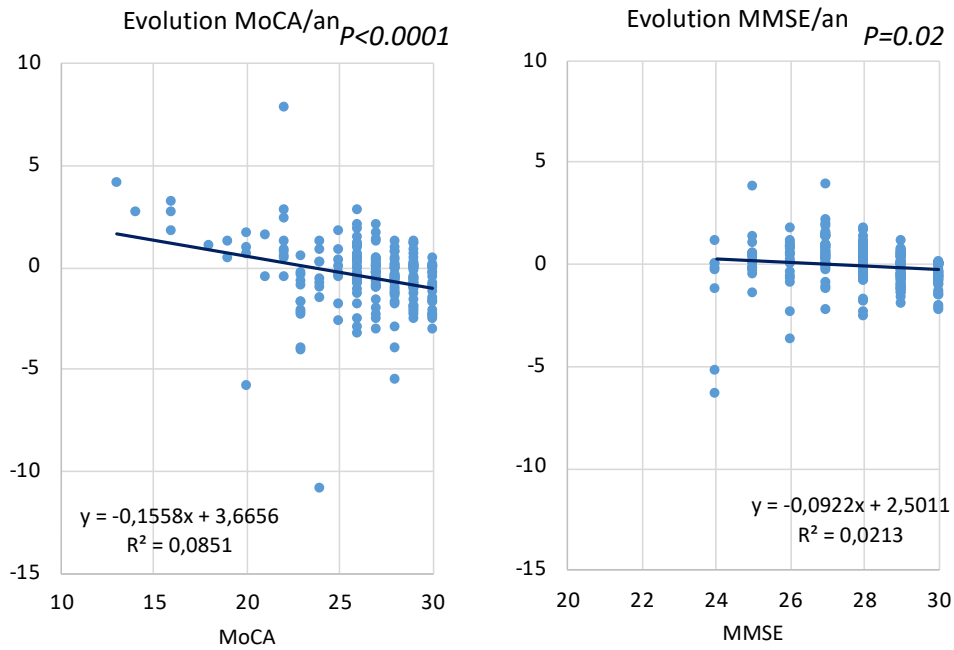


Figure supplémentaire 3 : Relation entre les tests cognitifs et leur évolution respective.

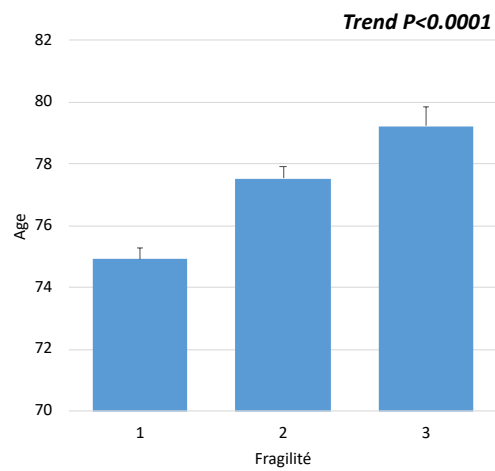
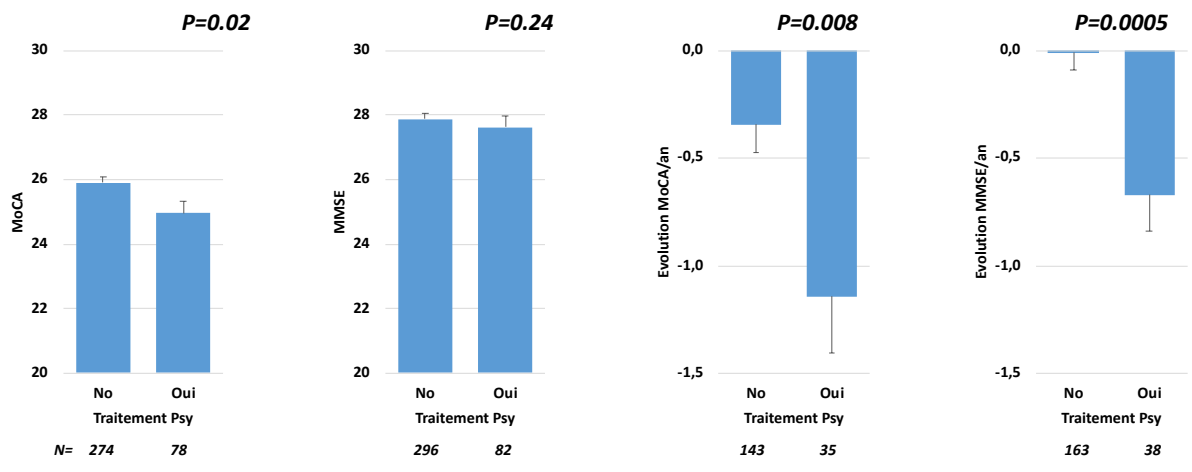


Figure supplémentaire 4 : Statut de fragilité en fonction de l'âge.

1 : non fragile ; 2 : pré-fragile ; 3 : fragile.



Valeurs ajustées à l'âge et au sexe

Valeurs ajustées à l'âge, le sexe et la valeur initiale

Figure supplémentaire 5 : Relation entre les scores cognitifs ainsi que leur évolution en fonction de la présence ou non de traitements psychotropes.

ANNEXES

Document 1 : Questionnaire de l'évaluation clinique FrailSafe.

➤ Data d'identification du participant

Numéro d'identification

Groupe DEMARRAGE/ PRINCIPAL / EVALUATION/ TEMOIN

Date d'entrée dans l'étude
*Correspond à la date de
signature du consentement*

Initiales
*Deux premières lettres du
nom et deux premières
lettres du prénom*

Année de naissance
aaaa

H / F

Sexe

Niveau de fragilité Non fragile/ pré-fragile / fragile

➤ Généralités et démographie

Conditions de vie
*Choisir une ou
plusieurs réponses*

1. vit seule
2. vit avec une compagne/un compagnon
3. vit avec une ou plusieurs personnes de la famille
4. a de la famille/des amis à proximité
5. bénéficie d'une aide régulière (professionnelle ou familiale)

Statut familial
*Choisir une
réponse*

1. célibataire
2. marié/en couple
3. divorcé
4. veuf/veuve

Profession
*Choisir une
réponse*

- 1-femme au foyer
- 2-travailleur/euse agricole
- 3-ouvrier/ère
- 4-commerçant/e, artisan/te
- 5-professions intermédiaires (ex. marin, chauffeur...)
- 6-employés
- 7-cadres, professions intellectuelles ...

Education **Nombre d'années d'étude**
Marquer « 0 » si aucune

Loisirs **Combien de sorties par semaine ?**
*Les décimales et « 0 » sont acceptés
« Je ne sais pas » est noté 999*

Etes-vous membre d'un club ou d'une association ? Oui/Non

Vie sociale/
communication

Combien de fois par semaine rendez-vous visite à quelqu'un (ou quelqu'un vous rend visite) ?

Les décimales et « 0 » sont acceptés. « Je ne sais pas » est noté 999

Combien de fois par semaine téléphonez-vous à quelqu'un, ou recevez-vous des appels ?

Les décimales et « 0 » sont acceptés. « Je ne sais pas » est noté 999

Combien de temps passez-vous au téléphone par semaine (en min) ?

Les décimales et « 0 » sont acceptés. « Je ne sais pas » est noté 999

Combien de temps passez-vous sur Skype par semaine (en min), seul ou aidé ?

Les décimales et « 0 » sont acceptés. « Je ne sais pas » est noté 999

Combien de messages écrits électroniques envoyez-vous par semaine, seul ou aidé ?

Les décimales et « 0 » sont acceptés. « Je ne sais pas » est noté 999

➤ **Antécédents médicaux et chirurgicaux**

LISTE DES COMORBIDITES

(Comorbidités déclarées par le participant et/ou découvertes dans les ordonnances et comptes-rendus médicaux)

COMORBIDITES	Cochez si la pathologie est présente	Cochez si vous pensez que chacune des présentes pathologies a un impact significatif sur les capacités fonctionnelles du sujet
HYPERTENSION ARTERIELLE		
DYSLIPIDEMIE		
DIABETE		
CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE		
FIBRILLATION ATRIALE CHRONIQUE /PAROXYSMIQUE OU AUTRE ARYTHMIE		
INSUFFISANCE CARDIAQUE		
AVC OU AIT		
INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE		
MALADIE RESPIRATOIRE		
CANCER		
TROUBLES COGNITIFS		
MALADIE DE PARKINSON		
EPILEPSIE		
TROUBLES THYMIQUES		
ANXIETE ET/OU TROUBLES DU SOMMEIL		
INCONTINENCE URINAIRE		
PATHOLOGIE PROSTATIQUE		
ANEMIE		
ARTHRALGIES- SYMPTOMATOLOGIES/MALADIES MUSCULOSQUELETTIQUES		
OSTEOPOROSE		
CONSTIPATION ET AUTRES PATHOLOGIES INTESTINALES		
DYSPEPSIE		
PATHOLOGIE THYROIDIENNE		
MALADIES OPHTALMOLOGIQUES		
PROBLEMES AUDITIFS		
VERTIGES		
TRAUMATISMES /OPERATIONS DES MEMBRES INFERIEURS AVEC SEQUELLES		
AUTRE (code ICD-10)		
AUTRE (code ICD-10)		
AUTRE (code ICD-10)		
AUTRE (code ICD-10)		
AUTRE (code ICD-10)		

Liste des co-morbidités ayant un intérêt particulier pour l'étude

PATHOLOGIE	Cochez la pathologie prédominante en fonction de votre évaluation clinique (une seule réponse possible)
AVC	
MCI	
Ostéoporose chez la femme	
Arthrose chez l'homme	
Aucune de celles-là	

Liste complète des médicaments

(médicaments prescrits et auto-médication)

MOLECULE ACTIVE	Fréquence des prises quotidiennes Combien de fois chaque médicament est pris dans la journée « je ne sais pas » noté 999 « si besoin » noté 888 « prise régulière mais non quotidienne » noté 777

Hospitalisations

Nombre d'hospitalisations effectuées dans l'année

« Je ne sais pas » = 999 possible

Nombre d'hospitalisations effectuées dans les trois dernières années?

« Je ne sais pas » = 999 possible

Chutes

Nombre de chutes effectuées dans l'année

« Je ne sais pas » = 999 possible

Fractures

Nombre de fractures faites dans les trois dernières années

« Je ne sais pas » = 999 possible

Nombre de fractures faites au total

« Je ne sais pas » = 999 possible

Localisation des fractures

Plusieurs réponses possibles :

- Membres supérieurs
- hanche-bassin
- rachis
- autre
- fractures multiples

« Je ne sais pas » = 999 possible

Votre fracture date de combien de mois avant l'étude ?

« Je ne sais pas » = 999 possible

Activité physique

Faites-vous régulièrement une ou plusieurs activités physiques (marche, jardinage, autre) ? *Un seul choix*

1. Non
2. <2h par semaine
3. 2-5 h par semaine
4. >5 h par semaine

Tabac

1. Jamais fumé
2. Ancien fumeur (arrêté depuis au moins six mois)
3. Fumeur

Alcool

Nombre d'unités d'alcool consommées par semaine (*Annexe 4*).
« 0 » et décimales acceptées

➤ **Mesures et examen cliniques**

Détection d'une arythmie

Pouls régulier ?

1. Oui
2. Non

Taille corporelle : _____

Mesurée en mètres

Poids : _____

En kilogrammes

IMC (Indice de Masse Corporelle)

A calculer manuellement: _____

Impédance : _____

Mesurée par une balance à impédance

Circonférence taille : _____

En centimètres

Circonférence thorax : _____

En centimètres

Pression artérielle

3 mesures (à une minute d'intervalle) en position assise avec un tensiomètre électrique (calcul de la moyenne sur la 2^e et la 3^e mesures)

PAS	PAD	FC

Test de détection de l'hypotension orthostatique

2 mesures en position debout (à une et trois minutes) Comparaison de chacune de ces deux mesures avec la moyenne des tensions en position assise

	PAS	PAD	FC
1 ^{er} min			
3 ^{ème} min			

Impossibilité de réaliser ce test ?

1. Non
2. Oui

Test positif ?

1. Non
2. Oui
3. Test non réalisable

Evaluation de la rigidité artérielle (mobilographe)

VOP(m/sec) : _____

Central Blood pressure: _____

➤ Evaluation de la marche et de l'équilibre

Force musculaire des membres inférieurs	<i>Mesure (en secondes) du temps pris par un lever de chaise effectué 5 fois sans l'aide des bras : _____ sec</i> <i>Option « test non réalisable » possible</i>
Equilibre	Appui unipodal 1. <5sec 2. >5sec 3. Test non réalisable
Vitesse de la marche	Timed Get Up And Go Test <i>Temps mesuré en seconds: _____</i> Vitesse de marche sur 4 mètres à plat <i>Temps mesuré en seconds: _____</i> <i>Champ vide pour les remarques qualitatives si besoin sur l'équilibre, le demi-tour et la posture :</i>
Conditions particulières	Impossibilité temporaire d'effectuer correctement les tests ? 1. Non 2. Oui <i>Si oui, l'évaluation sera répétée au cours d'une autre visite, lorsque l'impossibilité sera levée.</i> <i>Stratégie de récupération :</i>

➤ Critères de fragilité selon Fried

1) Perte de poids involontaire (>4.5 kg) au cours de la dernière année	<i>Question au participant :</i> Avez-vous involontairement perdu plus de 4.5 kg au cours de cette dernière année ? 1. Non 2. Oui 3. Je ne sais pas
2) Baisse de la force musculaire	Force de préhension du poignet (mesurée par un dynamomètre électronique, trois essais avec la main dominante). Valeurs (en kilos) : _____ Temps : _____ <i>Valeurs normales :</i> <i>[Homme]</i> <i>> 29kg pour IMC≤24,</i> <i>> 30kg pour IMC 24.1-28 et</i> <i>> 32kg pour IMC >28</i> <i>[Femme]</i> <i>> 17kg pour IMC≤23</i> <i>> 17.3kg pour IMC 23.1-26</i> <i>> 18kg pour IMC 26.1-29</i> <i>> 21kg pour IMC >29</i> Résultats en dehors des valeurs normales? Non/Oui

3) Faible endurance /fatigue

Questions au participant :

1/ La semaine passée, combien de fois avez-vous eu l'impression que tout ce que vous faisiez était difficile (exigeait des efforts) ?

- Rarement ou jamais (<1 jour)
- Quelquefois ou peu de temps (1 à 2 jours)
- Avec une fréquence moyenne (3 à 4 jours)
- La plupart du temps

2/ La semaine passée, combien de fois avez-vous eu l'impression que vous n'en pouviez plus ?

- Rarement ou jamais (<1 jour)
- Quelquefois ou peu de temps (1 à 2 jours)
- Avec une fréquence moyenne (3 à 4 jours)
- La plupart du temps

Remplissage du critère de fragilité si réponse "avec une fréquence moyenne" et/ou "la plupart du temps" pour n'importe quelle question : Non/Oui

4) Activités physiques réduites

Question au participant :

Marchez-vous pour effectuer une activité physique moins de 10 minutes par jour (ou 75 minutes par semaine) en moyenne ? : Non/Oui

5) Vitesse de marche lente

$t_{4.57m} = t_{4m} \times 4.57/4$

$= t_{4m} \times 1.14$

= _____

Extrapolée d'après le test de la marche précédent. Valeurs normales pour une marche sur 4.57 mètres :

[Hommes] :

- ≥ 7 secondes pour une taille ≤ 173cm
- ≥ 6 secondes pour une taille > 173cm.

[Femmes] :

- ≥ 7 secondes pour une taille ≤ 159cm et
- ≥ 6 secondes pour une taille > 159cm.

La vitesse de la marche est-elle lente ?

1. Non
2. Oui
3. Test non-approprié (non réalisable, ou condition débilante aiguë qui touche la marche).

En cas de condition aiguë qui touche la vitesse de la marche normale, l'évaluation doit se répéter au cours d'une autre visite, après le retour à l'état standard.

Stratégie de récupération :

Catégorisation selon Fried

1. Non-fragile (0 critère)
2. Pré-fragile (1-2 critères)
3. Fragile (3 ou plus critères)

En cas de données insuffisantes

Data suffisants pour la catégorisation selon les critères de Fried

1. OUI
si la réponse à tous ces critères a été « oui » ou « non » OU si au moins trois réponses ont été « oui »
2. NON
en cas de données manquantes et moins que 3 réponses « oui »

Catégorisation selon Fried en fonction de l'estimation clinique du médecin :

1. Non-fragile
2. Pré-fragile
3. Fragile

➤ Evaluation du système sensoriel

Vision	Question au participant ET évaluation/impression clinique. Une seule réponse possible. 1. Vision bonne 2. Vision moyenne 3. Vision mauvaise
Audition	Question au participant ET évaluation/impression clinique. Une seule réponse possible. 1. Audition bonne 2. Audition moyenne 3. Audition mauvaise

➤ Evaluation nutritionnelle

Etat nutritionnel	Echelle MNA version courte: <i>dépistage d'un problème nutritionnel</i> <i>Si score ≤ 11 en version courte, alors réalisation de la version longue :</i> Echelle MNA version longue
-------------------	--

➤ Activités de la vie quotidienne (AVQ)

Activités de la vie quotidienne	Echelle Katz Index of Independence of ADL
Activités Instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ)	Echelle Lawton IADL

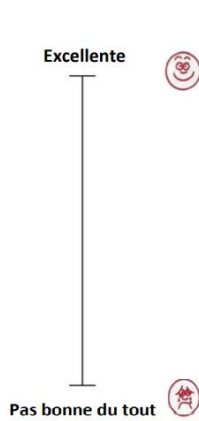
➤ Evaluation cognitive, thymique et du sommeil

Fonction cognitive	Echelle MMSE (Mini Mental State Examination) Echelle MoCa (Montreal Cognitive Assessment)
Plaintes cognitives	Question au participant : Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien que celle des personnes de votre âge ? 1. Non 2. Oui
Dépression	Echelle GDS (Geriatric Depression Scale- 15 items)
Sommeil	Choisissez l'item correspondant ; la prise de somnifères correspond aussi à un problème de sommeil 1. Pas de problème de sommeil 2. Problèmes de sommeil transitoires 3. Problèmes de sommeil permanents

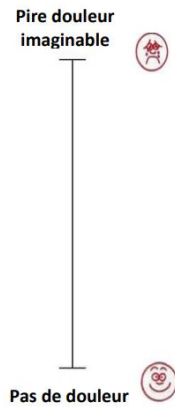
➤ Echelles d'auto-évaluation

Qualité de Vie	<i>Echelle visuelle analogique (EVA) (Annexe 11)</i> En général, et pas seulement en ce qui concerne vos problèmes de santé, comment évaluez-vous votre qualité de vie ? <i>Mesurer la distance du bas et écrire le chiffre en cms : _____</i>
Santé	Dans l'ensemble, diriez-vous que votre santé est <ol style="list-style-type: none">1. Très mauvaise2. Mauvaise3. Moyenne4. Bonne5. Excellente Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ? <ol style="list-style-type: none">1. Beaucoup moins bon2. Plutôt moins bon3. A peu près pareil4. Plutôt meilleur5. Bien meilleur
Douleur	<i>Echelle visuelle analogique (EVA) (Annexe 12)</i> Mettez un point sur la ligne à l'endroit qui correspond le mieux à votre niveau actuel de douleur <i>Mesurer la distance du bas et écrire le chiffre en cms :</i>
Anxiété	<i>Echelle visuelle analogique (EVA) (Annexe 13)</i> Mettez un point sur la ligne à l'endroit qui correspond le mieux à votre niveau actuel d'anxiété <i>Mesurer la distance du bas et écrire le chiffre en cms : _____</i>

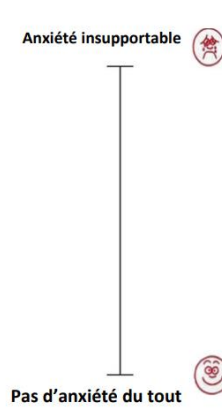
Echelle visuelle analogique sur la qualité de vie



Echelle visuelle analogique sur la douleur



Echelle visuelle analogique sur l'anxiété



Document 2 : Système de score pour l'échelle ADL.

Instrumental Activities of Daily Living	Cocher celui qui s'applique pour chaque item	Cotation
TELEPHONE Se sert normalement du téléphone (utilise le téléphone de sa propre initiative, compose le numéro)		4
Compose quelques numéros très connus		3
Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément		2
Incapable d'utiliser le téléphone		1
<i>Je ne sais pas</i>		-9
COURSES Fait les courses		4
Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)		3
Nécessite un accompagnement lors des courses		2
Complètement incapable de faire ses courses		1
<i>Je ne sais pas</i>		-9
PREPARATION DES ALIMENTS Prévoit, prépare et sert normalement les repas		4
Prépare normalement les repas après préparation des ingrédients par une tierce personne		3
Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas		2
Nécessite des repas préparés et servis		1
Non applicable- n'a jamais préparé les repas		-10
<i>Je ne sais pas</i>		-9
ENTRETIEN MENAGER Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle		5
Fait seul des tâches ménagères légères (laver la vaisselle, faire les lits)		4
Fait les travaux légers mais propreté insuffisante		3
Nécessite de l'aide pour tous les travaux ménagers		2
Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit		1
Non-applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères		-10
<i>Je ne sais pas</i>		-9
BLANCHISSERIE Effectue totalement sa lessive personnelle		3
Lave des petits articles (chaussettes, bas)		2
Toute la lessive doit être faite par d'autres		1

Non-applicable : n'a jamais fait aucune lessive		-10
<i>Je ne sais pas</i>		-9
MOYENS DE TRANSPORT		5
Utilise les moyens de transport de façon indépendante et /ou conduit sa propre voiture		
Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public		4
Utilise les transports publics avec une personne accompagnante		3
Parcours limités en voiture ou en taxi, en étant accompagné/e		2
Ne voyage pas		1
<i>Je ne sais pas</i>		-9
RESPONSABILITE A L'EGARD DU TRAITEMENT		3
Prend ses médicaments correctement et de façon responsable (respect horaires et doses)		
Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance		2
Est incapable de prendre seul/e ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance		1
Non-applicable : ne prend aucun médicament		-10
<i>Je ne sais pas</i>		-9
APTITUDE FINANCIERE		3
Règle ses affaires financières de façon autonome		
Règle ses dépenses quotidiennes, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants (virements, dépôts)		2
Incapable de manipuler l'argent		1
Non-applicable : n'a jamais manipulé l'argent		-10
<i>Je ne sais pas</i>		-9

VU

NANCY, le **08 mars 2022**
Le Président de Thèse

NANCY, le **09 mars 2022**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Athanase BENETOS

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12399C**

NANCY, le **10 mars 2022**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME

Objectif : rechercher les déterminants des performances cognitives et de leur évolution chez des sujets ambulatoires de plus de 70 ans non-institutionnalisés, sans démence au préalable et suivis sur plus d'1 an.

Méthode : : analyse des données de l'étude FrailSafe contenant des paramètres démographiques, les antécédents, les comorbidités, les activités physiques, la notion de fragilité, les évaluations cognitives et d'autonomie, et un aperçu de la vie sociale. Nous avons ainsi étudié à l'aide d'analyses uni- et multi-variées les liens entre les différentes variables mesurées au cours de la première visite et les scores des tests d'évaluation cognitive MoCA et MMSE au cours de cette première visite et leur évolution au cours du suivi.

Résultats : Nous avons analysé les données de 515 sujets, dont 269 ont été suivis plus d'1 an. Les performances cognitives étaient plus faibles en fonction du niveau de fragilité, du nombre de comorbidités notamment cardiovasculaires (dont l'insuffisance cardiaque), de l'absence d'activités physiques, de la prise de traitements psychotropes, de la présence de troubles visuels et/ou auditifs. A l'inverse, de bons scores au MNA-SF ainsi qu'aux échelles d'autonomie ADL et IADL sont corrélés à de meilleures performances cognitives. Un plus grand nombre de traitements semble aussi avoir un effet positif sur les performances au MoCA lorsque l'on ajuste aux comorbidités.

Conclusion : La prise en charge des patients dans leur globalité, comprenant la recherche de fragilité et l'Evaluation Gériatrique Standardisée, est nécessaire pour détecter au plus tôt ceux à risque de déclin cognitif et ainsi en corriger les facteurs de risque. Des études interventionnelles sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

TITRE EN ANGLAIS : Determinants of cognitive performance and its decline among a population of subjects over 70 years old, non-institutionalized and without dementia, followed on 2 years

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – GERIATRIE - année 2022

MOTS-CLES : déclin cognitif, cognition, évaluation gériatrique standardisée, fragilité.

ADRESSE ET INTITULE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
